

# LE RECOURS AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

## REVUE DE LA LITTÉRATURE



**Cristina Díaz Gómez**  
**Maitena Milhet**

Novembre 2021

# Le recours aux antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur : revue de la littérature

*Cette revue de littérature a été réalisée dans le cadre du projet d'Étude sur les usages de médicaments opioïdes antalgiques (EMOA) financée par le Fonds de lutte contre les addictions liées aux substances psychoactives 2020, dans le cadre de la « Feuille de route 2019-2022, Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes » du Ministère des solidarités et de la santé.*



## Table des matières

Synthèse .....	5
Introduction.....	7
Champ couvert par la revue de la littérature.....	9
I. État des connaissances concernant l'efficacité et les risques des médicaments opioïdes dans le cadre des traitements contre la douleur.....	10
Corpus étudié .....	11
Les traitements de prise en charge de la douleur étudiés.....	11
Place des pathologies cancéreuses dans la littérature recensée.....	11
Les antalgiques opioïdes pris en considération .....	11
Les populations étudiées.....	11
Durée des traitements examinée par la littérature .....	12
Les bénéfices et les risques évalués .....	12
Efficacité des opioïdes prescrits pour une prise en charge de douleurs chroniques chez les adultes dans le cadre d'une pathologie non cancéreuse.....	12
Efficacité des médicaments opioïdes prescrits pour soulager des douleurs aiguës chez les adultes.....	21
Efficacité des médicaments opioïdes pour les douleurs cancéreuses chez les adultes.....	25
II. Médicaments opioïdes, surdoses et « addiction » : retour sur une préoccupation majeure née de la crise des opioïdes .....	26
Corpus étudié .....	26
L'implication des antalgiques opioïdes dans les surdoses mortelles .....	26
Porosité entre le marché licite et illicite aux États-Unis .....	26
Une mortalité par surdoses peu repérée en Europe .....	27
Des surrisques avérés.....	28
Addiction, usages abusifs, dépendance... : des définitions disparates rendant les estimations fragiles .....	28
Hétérogénéité des définitions retenues .....	29
Disparité des stratégies de recueil de données .....	30
Connaissances les plus récentes sur l'incidence du « trouble d'usage de substances » chez les patients traités par antalgiques opioïdes à 12 mois de suivi .....	31
Foisonnement de travaux sur les facteurs explicatifs de l'épidémie .....	33
III. L'expérience des personnes prises en charge dans le cadre des traitements contre la douleur avec des antalgiques opioïdes .....	35
Corpus étudié .....	35
Connaissance et perception des antalgiques opioïdes .....	37
Des molécules redoutées mais réputées efficaces .....	37

Acquisition progressive de savoirs sur des substances méconnues .....	37
Les effets des traitements : une ambivalence irréductible entre bénéfiques et dommages.....	38
« Sortie de l'enfer », retour à la vie sociale et reconstruction de soi .....	38
Nouvelles vulnérabilités : effets secondaires des médicaments et stigmatisation .....	38
Trajectoires en traitement .....	39
Les entrées en traitement .....	40
Évolution de la posologie et des postures face aux médicaments .....	40
Diminuer ou arrêter les traitements : vulnérabilités ou supports soulignés par les patients .....	41
Stratégies individuelles associées de gestion de la douleur et des dommages occasionnés par les opioïdes .....	41
Une diversité d'expériences des traitements sur le long terme... .....	42
Les trajectoires associées à des usages problématiques d'opioïdes antalgiques prescrits .....	42
Relation patient médecin .....	43
Un besoin de communication .....	43
Défiance et rupture de la relation thérapeutique : quand les réponses à la crise sanitaire manquent leur cible .....	44
IV. Les perceptions et pratiques des professionnels en charge des publics souffrant de douleurs .....	47
Corpus étudié .....	47
Perception de la douleur et positionnement par rapport aux prescriptions d'antalgiques opioïdes	47
Prescrire des antalgiques opioïdes : une décision complexe .....	47
Modalités et horizons de la prise en charge : accompagner ? contrôler ? orienter vers la diminution ou l'abandon des traitements ?.....	48
Besoin de formations et manque de relais .....	49
Perception et appropriation des outils et guides de bonnes pratiques.....	50
Conclusion .....	52
Références bibliographiques .....	54

## Synthèse

L'usage des médicaments antalgiques opioïdes (MOA) dans le cadre des traitements de prise en charge de la douleur met en tension deux priorités de santé publique : le soulagement des patients en proie à des douleurs insoutenables et la prévention des conduites addictives. L'introduction plus large de ces médicaments dans le traitement de la douleur au tournant des années 1990, notamment via l'assouplissement et l'élargissement de leur indication aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC), a constitué une avancée majeure dans l'offre thérapeutique française, portée par les autorités sanitaires et les experts. Toutefois, l'implication de ces médicaments dans la première vague de la crise des opioïdes aux États-Unis et au Canada (1999-2009) a ravivé la défiance autour de leur utilisation dans le traitement de la douleur. Bien que les deux vagues ultérieures de décès enregistrés aux États-Unis (2010-2013 ; 2013 – aujourd'hui) impliquent également des opioïdes illicites (surdoses d'héroïne et d'opioïdes synthétiques vendus illégalement) et que la situation française ne soit pas comparable à celle des États-Unis, l'ampleur de la crise sanitaire outre-Atlantique a créé un contexte d'effervescence introduisant des confusions et majorant les craintes qui entourent l'usage de ces médicaments.

Dans ce contexte, l'OFDT a souhaité contribuer à l'éclairage de trois questions majeures :

- Que sait-on des bénéfices et des risques des MOA dans le traitement de la douleur ?
- Que sait-on de l'expérience des patients en souffrance à qui ces médicaments ont été prescrits ?
- Que sait-on des décisions de prescription et de suivi de ces thérapies par les médecins ?

À partir d'une revue de la littérature internationale (principalement clinique), le présent rapport dresse un état des connaissances disponibles sur ces trois grandes problématiques.

Plus de 30 ans de recherches cliniques explorant les bénéfices et les risques associés à la prise de MOA dans le cadre de traitements de la douleur attestent de leur efficacité à court terme (un mois à six mois comparés au placebo) pour soulager les patients en souffrance, améliorer leurs capacités fonctionnelles, leur état de santé physique et leur qualité de sommeil. Il apparaît que plus la dose de médicament est élevée, plus l'effet sur la douleur est bénéfique, cela s'atténuant progressivement. À court terme, les MOA sont également efficaces pour améliorer l'état de santé physique des patients pris en charge quand on les compare à des thérapies médicamenteuses non opioïde. Toutefois, alors que les demandes de traitement portent majoritairement sur des douleurs chroniques, les bénéfices des MOA à moyen et long terme (plus de six mois) n'ont quasiment pas été évalués.

Les MOA produisent une série d'effets secondaires non graves (nausée, vertige, somnolence, prurit...) qui sont souvent à l'origine d'interruptions du traitement. Il existe peu de données probantes s'agissant de la survenue d'effets indésirables graves (mortalité, surdosage, diagnostic d'abus ou de dépendance, troubles cardiovasculaires, troubles endocriniens, tentatives de suicide ou d'automutilation). Les rares études disponibles font état d'un effet de type dose-dépendant, plus la dose du médicament est élevée, plus la survenue de ces effets indésirables graves est élevée. Alors que des témoignages de patients rapportent une diversité de troubles d'usages des MOA qui leur sont prescrits pour soulager leurs douleurs, peu de recherches cliniques ont été conçues pour évaluer sur la durée les risques de surdose, d'addiction ou d'autres usages problématiques.

De façon générale, la littérature médicale examinée ne permet pas de déterminer quelle est l'implication des MOA prescrits dans l'apparition de problématiques addictives. *[Section I]*

Outre le manque de recherche clinique, les données épidémiologiques issues des dispositifs d'observation et de surveillance présentent des limites. S'agissant des surdoses enregistrées, les sources disponibles sont insuffisamment précises pour identifier la part des MOA prescrits dans le cadre de traitement de la douleur parmi tous les opioïdes consommés.

Par ailleurs, de possibles comportements d'usages problématiques ou d'addiction aux MOA chez les patients demeurent peu visibles compte tenu du manque de clarté et d'homogénéité des données collectées. Les travaux mélangent des profils et des situations qui ne sont pas assimilables les unes aux autres : usagers suivis dans le cadre d'un traitement antidouleur ou sans contact avec un professionnel de santé ; usagers consommant des opioïdes prescrits et/ou acquis sur le marché noir ou auprès d'un proche ; usagers polyconsommateurs ou non ; usagers mobilisant des MOA en vue de soulager leurs douleurs ou bien à des fins dites « récréatives ». L'ensemble de ces imprécisions empêche de repérer la spécificité des parcours et difficultés potentiellement rencontrées par les patients traités par des MOA, parmi l'ensemble des usagers d'opioïdes licites ou illicites. *[Section II]*

Une série d'études qualitatives sur les drogues ou sur la douleur (en santé publique, en médecine interne, en médecine sociale, en addictologie ou en psychologie) principalement nichées dans des études observationnelles et qui mobilisent les techniques d'enquêtes en sciences humaines et sociales, fournissent des éclairages sur le recours aux MOA tel qu'il est perçu et vécu par les patients et les soignants.

La plupart des études explorant le point de vue des patients recevant des MOA dans un cadre thérapeutique interrogent ceux qui souffrent de douleurs chroniques. Il s'agit pour eux d'une expérience de vie qui va bien au-delà de sensations physiques, affectant leur quotidien, leurs relations sociales, affectives et jusqu'à leur identité. Les patients craignent fortement le potentiel addictif des MOA mais ils redoutent tout autant d'être privés de molécules qui contribuent à un relatif mieux-être. Ils se plaignent d'effets secondaires indésirables mais ne rapportent pas de conduite d'usage incontrôlé. En revanche, ils sont profondément affectés par le stigmate associé aux MOA. Ils sont parfois perçus avec suspicion, comme s'ils étaient des « toxicos », y compris par leur entourage et/ou une partie des professionnels de santé. Les patients soulignent l'importance de la communication avec leurs médecins pour obtenir un soulagement optimal et améliorer leur qualité de vie, mais la plupart se plaignent d'échanges limités tant sur leurs douleurs, que sur les effets des MOA. L'expérience du stigmate incite certains patients à arrêter leur traitement, parfois de façon autonome, s'exposant à des risques pour leur santé. Une partie d'entre eux déploient des stratégies alternatives au traitement, non médicamenteuses ou d'automédication, afin de mieux contrôler le niveau de douleur ressenti et diminuer les effets indésirables des médicaments. Des études rapportent que des conduites à risques sont parfois un effet pervers de prescriptions que le praticien a limitées afin d'éviter tout dérapage susceptible de mettre le patient en danger. *[Section III]*

Dans les travaux examinés, les médecins prescripteurs de MOA témoignent de leur volonté de soulager les souffrances ressenties par leurs patients. Ils disent pourtant être confrontés à une décision thérapeutique complexe. Face à des malades rapportant des douleurs dites « invisibles », non étayées par des indicateurs biomédicaux ou l'examen clinique, les médecins se heurtent à la difficulté d'apprécier l'étendue de leur souffrance et d'évaluer les risques/bénéfices associés aux MOA. L'incertitude et la tension éprouvées pour établir le diagnostic et poser l'indication thérapeutique sont par ailleurs accentuées par la quasi-absence de données probantes sur l'efficacité d'autres alternatives thérapeutiques, le manque de formation ou de relais vers des spécialistes de la douleur ou des addictions. Un sentiment d'isolement est rapporté par une partie des médecins, contribuant à leur malaise concernant la prescription de MOA et le suivi des patients en souffrance. La crainte d'exposer leurs patients à des effets indésirables graves, incite une partie des praticiens à les orienter vers une démarche de réduction ou d'abandon de ces médicaments. *[Section IV]*

## Introduction

La douleur constitue tout à la fois une épreuve individuelle multidimensionnelle et une problématique de santé publique majeure. En 2005, selon les données de prévalences diffusées dans le livre blanc de la douleur, plus de la moitié des français (54 %) déclaraient souffrir personnellement de douleur (chronique ou non)<sup>1</sup> (Queneau et Serrie, 2005). Il s'agit du premier motif de consultation, dans les services d'urgences et auprès des médecins généralistes (SFETD, 2017). Des enquêtes successives ont montré que des douleurs importantes ou très importantes étaient plus fréquemment déclarées et plus élevées parmi les femmes que parmi les hommes, l'écart entre les deux groupes se creusant au fur et à mesure de l'avancée en âge (Beck *et al.*, 2011 ; Danet, 2011). En l'absence de définition spécifique, les systèmes d'information existants ne permettent pas de repérer spécifiquement les douleurs chroniques rebelles. Néanmoins, la douleur chronique compte parmi les principales causes d'invalidité dans le monde (Mills *et al.*, 2019), sa prévalence variant de 10,1 % à 55,2 % selon les études françaises et internationales (SFETD, 2017).

Avant les années 1990, la douleur n'était pas reconnue comme une pathologie nécessitant des soins. Mal évaluées par le système de santé français, plusieurs formes de douleurs étaient insuffisamment prises en charge. La France était alors très en retard par rapport aux pays anglosaxons, en particulier s'agissant de la prescription d'antalgiques opioïdes, lesquels étaient sous-utilisés (Neuwirth, 1994).

Plusieurs textes législatifs ont depuis institué la lutte contre la douleur en priorité de santé publique<sup>2</sup>, consacrant le soulagement de la douleur comme un droit fondamental du patient<sup>3</sup>. Les nouvelles orientations engagées par les pouvoirs publics, ainsi que les recommandations des experts et des sociétés savantes ont contribué à faire évoluer les pratiques vers une meilleure prise en charge de la douleur. Parmi les outils à la disposition des professionnels, les antalgiques opioïdes ont vu leurs indications assouplies et étendues notamment aux douleurs chroniques non cancéreuses DCNC. L'augmentation des prescriptions de ces molécules enregistrée au cours de la dernière décennie s'inscrit dans cette politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur.

Une étude conduite auprès de 700 000 patients bénéficiant d'au moins un remboursement d'antalgiques opioïdes montre ainsi que la part de personnes qui ont bénéficié d'une prescription pour une douleur non cancéreuse est passée de 88 % en 2004 à 91 % en 2017 (Chenaf *et al.*, 2019).

Toutefois, la prise en charge de la douleur demeure insuffisante et les avancées initiées depuis les années 1990 semblent marquer le pas. Parmi les indicateurs qui attestent de besoins non couverts, le livre blanc de la douleur de 2017 pointe des lacunes pour toutes les formes de douleurs. Les experts notent ainsi que seule une infime minorité de patients souffrant de douleurs (3 %) bénéficient d'une prise en charge dans un centre spécialisé, 70 % des patients souffrant de douleurs chroniques ne percevant pas de traitement approprié. Par ailleurs, alors que 60 % des patients admis aux urgences ont une douleur modérée à sévère, moins d'un sur deux recevrait un traitement antalgique à l'admission. Les douleurs aiguës seraient elles aussi trop souvent peu ou mal prises en charge et les douleurs cancérogènes insuffisamment traitées, des réticences perdurant concernant l'utilisation de médicaments morphiniques dans ce domaine (SFETD, 2017). Bien qu'ils ne constituent ni le seul outil

---

<sup>1</sup> Données établies à partir d'une enquête conduite auprès d'un échantillon de 1 007 personnes représentatif de la population française des 18 ans et plus.

<sup>2</sup> Les lois 95-116 du 4 février 1995 et 96-452 du 28 mai 1996 ont inscrit la prise en charge de la douleur à l'article L 710-3-1 du Code de la santé publique.

<sup>3</sup> La Loi de Santé publique du 4 mars 2002 relative aux droits des malades reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental du patient. Le code de la santé publique dispose dans son article L1110-5, alinéa 4 que « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée ».

thérapeutique, ni une réponse adaptée à tous les types de douleur, les antalgiques opioïdes occupent une place décisive dans l'arsenal thérapeutique. Or, le recours à ces molécules se trouve potentiellement ébranlé par les signaux de surdosages et d'usages hors cadre thérapeutique recensés ces dernières années (ANSM *et al.*, 2019 ; Barreau *et al.*, 2017 ; Chenaf *et al.*, 2019 ; Tournebize *et al.*, 2020). Bien que la situation française ne soit en rien comparable à la crise des opioïdes survenue aux États-Unis, l'ampleur des dommages sanitaires enregistrés outre-Atlantique a créé un climat de panique dont les échos sont susceptibles de relancer une « opiophobie » chez une partie des professionnels de santé, des patients ou de leur entourage (Deleens, 2019).

Dans ce contexte, les pouvoirs publics se sont mobilisés pour promouvoir et accompagner un usage des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur qui soit compatible avec la prévention de leurs effets potentiellement délétères au plan individuel et collectif et, tout particulièrement, les surdoses mortelles (MILDECA, 2018 ; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018, 2019). Les orientations des autorités sanitaires soulignent notamment la nécessité d'améliorer les connaissances relatives à l'utilisation des opioïdes par et pour les personnes souffrant de douleurs chroniques ou aiguës. Le présent rapport s'inscrit dans cette perspective. Il propose une revue de la littérature internationale sur les usages d'opioïdes antalgiques dans le traitement de la douleur. Cet état des connaissances porte un double regard : celui de la recherche clinique à travers l'analyse des bénéfices et des effets délétères associés aux prescriptions d'antalgiques opioïdes et celui d'études explorant l'expérience du recours aux antalgiques opioïdes par les patients en souffrance et le positionnement des professionnels de santé dans la conduite de ces thérapies. Les notions de bénéfices et de risques y sont utilisées dans les termes de la recherche clinique mais aussi telles que les patients et leurs prescripteurs les définissent au plan individuel. L'état des connaissances présenté dans ce rapport relève d'une revue narrative systématisée<sup>4</sup> synthétisant les savoirs sur le recours aux MOA issus de revues systématiques existantes en recherche clinique d'une part, et d'études qualitatives nichées dans des études observationnelles en santé publique, en médecine interne, en médecine sociale, en addictologie et en psychologie d'autre part.

Alors qu'une littérature très abondante est consacrée aux bénéfices et aux dommages potentiels de ces médicaments, les travaux explorant l'expérience des patients ainsi que les pratiques et perceptions des professionnels de santé sont bien moins nombreux. À l'image de la recherche dans l'ensemble du champ des addictions, les travaux épidémiologiques et issus des disciplines médicales dominent largement ceux qui mobilisent les sciences humaines et sociales (Milhet *et al.*, 2015).

La recherche bibliographique réalisée sur une pluralité de bases de données sans limite de temps, fait émerger quatre grands axes d'investigations scientifiques. Le rapport se structure ainsi en quatre parties autour de ces thématiques : l'efficacité des antalgiques opioïdes dans le traitement des douleurs (aiguës, chroniques cancéreuses ou non cancéreuses) (partie 1) ; les risques associés à leur usage (partie 2) ; l'expérience des patients utilisant ces médicaments pour apaiser leur(s) douleur(s) (partie 3) ; l'expérience des professionnels de santé impliqués dans la prescription et la délivrance (partie 4).

Après avoir explicité le champ couvert par la revue de littérature réalisée, les principales conclusions des travaux scientifiques examinés sur ces quatre problématiques sont présentées.

---

<sup>4</sup> Ce type d'exercice s'applique particulièrement bien aux questions larges et aux sujets complexes qui caractérisent la santé publique. L'objectif poursuivi est de réaliser des revues narratives de littérature avec le moins de biais possibles, de témoigner de l'ensemble des décisions méthodologiques prises par ses auteurs dans un souci de transparence et de reproductibilité. La description explicite de la méthodologie employée dans la stratégie de recherche de la revue narrative contribue à sa qualité. Pour une présentation des critères de définition des différents types de revues de littérature et d'application des critères et méthodes des revues narratives (INSPQ, 2021).

## Champ couvert par la revue de la littérature

La recherche bibliographique a été conduite sur les bases de données de référence concernant les problématiques liées aux opioïdes : SantéPsy, PubMed, ScienceDirect, CAIRN et les bases de données de l'OFDT, complétées par une recherche dans la revue *Douleur et Analgésie* (<https://dea.revuesonline.com>). Les bases ont été interrogées sans limite dans le temps. Selon les bases, les mots clés utilisés ont été les suivants :

- en français :
  - o opioïde\*, antalgique\* ET opiacé\*, antalgiques opiacés (CAIRN)
  - o douleur ET opiacé, antalgique\* (SantéPsy)
  - o (oxycodone OU fentanyl\* OU prescription pain relievers OU painkiller\* OU tramadol OU morphine OU codéine OU douleur\*) ET (usage détourné OU abus OU prescription médicale OU prise en charge OU pratique professionnelle OU recommandation) (base BDoc OFDT)
- en anglais :
  - o opioid\* AND (pain OR analgesic\*) AND effectiveness ; opioid\*AND (pain OR analgesic\*) AND evaluation ; opioid\* AND (pain OR analgesic\* AND efficacy + Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years ; opioid\*AND pain (Journal "The Cochrane database of systematic reviews")
  - o Pain medicine AND opioid\* AND qualitative ; pain OR analgesic opioid\* AND qualitative (PubMed) ;
  - o opioid AND pain AND qualitative (ScienceDirect) ;
  - o pain\* ET opioid\* ET qualitative ; opioid\* ET practice ET qualitative / guideline / reco\* ; opioid\* ET prescription ; fentanyl\* ET qualitative ; guideline\* / recommandation\* ; tramadol ET recommandation\* / guideline\* ; qualitative ; morphine ET qualitative / guideline\* / recommandation ; oxycodone ET qualitative / guideline\* / recommandation ; codein\* ET qualitative / guideline\* / recommandation ; opioid\*ET patient\* ET trajector\* ET qualitative guideline / recommandation\* (base OFDT)

### La douleur : définition et composantes

Selon la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) (Merskey et Bogduk, 1994) énoncée en 1979 et adoptée par l'OMS en 1986, la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ». Cette définition prend en compte la dimension subjective de la douleur et ses mécanismes complexes : la douleur est une expérience. La douleur de chaque personne doit être crue, qu'une cause soit identifiée ou non, qu'elle soit réelle ou imaginaire. Cette caractéristique justifie un abord clinique fondé sur une évaluation globale sans se limiter à la maladie en elle-même. Plusieurs échelles d'évaluation de la douleur existent, pouvant être mobilisées par les patients et les professionnels de santé (HAS, 2020).

#### Les composantes de la douleur

La douleur est décrite comme une expérience multidimensionnelle. Trop souvent réduite à la simple évaluation de son intensité, d'autres variables sont nécessaires à son évaluation : sa cause, son mécanisme, son retentissement sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles, et le contexte psychologique et social. On identifie classiquement 4 composantes de la douleur :

- Sensitivo-discriminative : correspondant au décodage des douleurs en termes de qualité (intensité, horaire, rythme, siège...) de durée, d'intensité et de localisation ;
- Affectivo-émotionnelle : qui en fait la particularité de la perception désagréable de l'expérience douloureuse, pouvant être modulée par des états émotionnels (anxiété, dépression...)
- Cognitive : impliquant des processus mentaux susceptibles donnant du sens à la perception et aux comportements du sujet (attention et diversion de l'attention, interprétation, valeurs attribuées, mémorisation, anticipation, référence aux douleurs antérieurs, décision du comportement à adopter...).
- Comportementale : ensemble des manifestations verbales et non verbales (somatiques, neurovégétatives, psychomotrices) observables en réaction à la douleur. Elles assurent une communication avec l'entourage. Les apprentissages antérieurs, fonction de l'environnement familial et ethnoculturel, de standards sociaux liés à l'âge et au sexe sont susceptibles de modifier les comportements de l'individu. Comme tout système de communication, les réactions de l'entourage interfèrent avec le comportement du malade douloureux et contribuent à son entretien.

Source : Livre Blanc 2017 (SFETD, 2017)

## I. État des connaissances concernant l'efficacité et les risques des médicaments opioïdes dans le cadre des traitements contre la douleur

La recherche clinique sur les effets antalgiques des opioïdes dans le cadre des traitements de prise en charge de la douleur et des surrisques associés à ces médicaments est très abondante. Le grand nombre de travaux accumulés au cours des trente dernières années témoigne toutefois de la difficulté à atteindre des conclusions fermes s'agissant d'une problématique complexe, couvrant des situations cliniques et des pratiques thérapeutiques très contrastées : intensité de la douleur, type de pathologie ou tableau clinique, classe d'opioïdes prescrits, adaptation des doses, durée de traitement, caractéristiques des patients, tolérance au traitement, discontinuité du parcours thérapeutique...

Face à la diversité des situations, le niveau de preuve des études est limité. L'état des connaissances ici présenté repose sur un ensemble de revues systématiques de la littérature<sup>5</sup> examinant l'efficacité des antalgiques opioïdes prescrits permettant par ailleurs de documenter les principaux effets indésirables encourus par les patients dans le cadre du traitement. Au regard de la grande richesse des travaux disponibles, cette revue de littérature a privilégié les travaux présentant le niveau de preuve le plus élevé (voir encadré méthodologique ci-après).

En vue d'examiner la nature des bénéfices et des risques évalués, ces travaux s'appuient sur des critères de jugement objectifs et vérifiables qui constituent les prérequis pour l'établissement d'un niveau de preuve satisfaisant. Ces critères peuvent varier d'une étude à une autre.

### **Encadré méthodologique : les niveaux de preuve scientifique en recherche médicale clinique**

L'état des connaissances ici présenté a privilégié les revues systématiques existantes comparées aux revues narratives, évitant ainsi le biais de ne sélectionner que les travaux pouvant aller dans le sens d'opinions ou croyances partisans ou encore d'intérêts commerciaux. La finalité des analyses systématiques de la littérature est de synthétiser les résultats de toutes les études pertinentes sur une question posée à un moment donné. Elles sont toujours fondées sur l'analyse secondaire de plusieurs études primaires. Il s'agit donc de méta-analyses (analyse d'analyses) qui peuvent inclure des méta-analyses statistiques afin d'augmenter la puissance des études.

La plupart des revues systématiques retenues ici reposent sur des données méta-analysées et une bonne partie d'entre elles sont des revues systématiques Cochrane. Les revues Cochrane sont reconnues internationalement comme ayant le plus haut niveau de preuve parmi les sources de données de santé fondées sur des preuves. Leurs protocoles scientifiques sont très exigeants (méthodes systématiques pour sélectionner les études, minimiser les biais...). Leur mise à jour est régulière, point essentiel quand on sait que les résultats de nouvelles études peuvent modifier les conclusions d'une revue antérieure.

Le niveau de preuve des données disponibles est une question centrale du processus de production de la connaissance. Il est utilisé pour juger de la qualité des conclusions scientifiques. Des systèmes de gradation différents coexistent. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) distingue trois niveaux de preuve (fort, intermédiaire et faible) à partir desquels est jugée l'importance des résultats de la littérature pour la prise de décision. Le plus haut niveau de preuves (A) correspond aux méta-analyses d'essais contrôlés randomisés et aux études contrôlées randomisées de forte puissance, sans biais majeur. Le niveau de preuve intermédiaire (B) réunit les études contrôlées randomisées de faible puissance, les études comparatives non randomisées bien menées et les études de cohorte. Un niveau de preuve est dit faible (C) s'il s'appuie sur des études épidémiologiques descriptives – transversales, des études longitudinales cas-témoins, des études comparatives comportant des biais importants, des études rétrospectives ou des séries de cas.

À l'international, les niveaux de preuves et les systèmes préconisés de gradation de recommandations sont nombreux. Les revues de la littérature internationales recensées dans la présente note ont utilisé majoritairement le GRADE (« Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation »). Selon le GRADE, les études randomisées contrôlées fournissent un niveau de preuve élevé ou modéré, les études observationnelles n'apportant qu'un niveau de preuve faible ou très faible. Les biais méthodologiques et les inconsistances des résultats sont également pris en compte par ce GRADE afin de moduler l'appréciation finale.

<sup>5</sup> Celles-ci synthétisent des centaines de publications (Chou *et al.* 2020a ; Chou *et al.* 2020b).

## Corpus étudié

Une description détaillée du matériau bibliographique identifié consacré à l'efficacité des traitements est présentée ci-après.

### Les traitements de prise en charge de la douleur étudiés

Alors que de très nombreuses revues systématiques ici recensées se consacrent à l'efficacité antalgique des opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique, peu de revues se sont penchées sur la prise en charge de la douleur aiguë (Basurto Ona *et al.*, 2013 ; Carroll, 2020 ; Chou *et al.*, 2020a ; Chou *et al.*, 2020b ; Klein-Kremer et Goldman, 2007 ; Macintyre *et al.*, 2014 ; Poonai *et al.*, 2014 ; Webster, 2012). Plus minoritaires encore, certaines revues examinent les études consacrées aux deux pathologies (McNicol *et al.*, 2013 ; Tucker *et al.*, 2020).

Les effets indésirables graves (surdoses, troubles addictifs et autres effets indésirables pouvant survenir sur le long terme) sont moins fréquemment rapportés par les études contrôlées randomisées (ECR) explorant les effets des opioïdes prescrits pour un traitement de douleur aiguë comparée à la recherche conduite au sujet des douleurs chroniques (Chou *et al.*, 2020b). Cela pourrait expliquer cet engouement des chercheurs pour examiner l'efficacité et les risques des médicaments opioïdes pour des douleurs chroniques. Cela révèle par ailleurs une plus large acceptation du recours aux antalgiques opioïdes pour la prise en charge de la douleur aiguë ou dans le cadre de soins palliatifs.

Les pathologies occasionnant des douleurs chroniques et aiguës considérées dans les études sont très variées : douleurs musculosquelettiques (arthrite, rhumatisme, douleurs lombaires, cervicales, ...), douleurs neuropathiques, fibromyalgie, douleurs post-chirurgicales, douleurs dentaires, hépatiques, douleurs dues à la drépanocytose (liste non exhaustive).

### Place des pathologies cancéreuses dans la littérature recensée

La quasi-totalité des revues portent sur des patients non atteints de pathologies cancéreuses. Il existe toutefois plusieurs analyses de la littérature qui portent à la fois sur les pathologies cancéreuses et non cancéreuses (Chou *et al.*, 2015 ; Chou *et al.*, 2020b ; Minozzi *et al.*, 2013). Quelques-unes d'entre-elles sont centrées sur la prescription d'opioïdes pour la prise en charge de la douleur chez des malades atteints de cancer dont le traitement ne s'inscrit pas dans le cadre de soins palliatifs (Wiffen *et al.*, 2017a ; Wiffen *et al.*, 2017b ; Zeppetella et Davies, 2013).

### Les antalgiques opioïdes pris en considération

Les revues systématiques ici recensées n'excluent aucune classe de médicaments antalgiques opioïdes. Les plus fréquemment examinés sont les suivants : buprénorphine, codéine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, tramadol et tapentadol (liste non exhaustive).

### Les populations étudiées

La majorité des revues systématiques s'intéressent aux études conduites auprès de la population adulte (18 ans et plus). Aucune revue consacrée exclusivement aux personnes âgées (65 ans et plus) n'a été identifiée. Seules deux d'entre elles (Cooper *et al.*, 2017 ; Wiffen *et al.*, 2017a) ont porté spécifiquement sur la population infantine ou adolescente (de la naissance à 17 ans). La première ciblait les enfants et adolescents atteints de douleurs chroniques non cancéreuses (Cooper *et al.*, 2017), la seconde visant exclusivement les enfants et adolescents atteints de maladies cancéreuses (Wiffen *et al.*, 2017a). Les résultats de ces travaux ne sont pas repris par la suite pour les raisons suivantes : alors que ces deux revues Cochrane se proposaient d'examiner l'efficacité des médicaments opioïdes prescrits et leurs effets secondaires indésirables, aucune d'entre elles n'a pu apporter de données probantes sur le sujet. Seules trois études non contrôlées ont été identifiées chez des jeunes enfants atteints de cancer (Collins *et al.*, 1999 ; Finkel *et al.*, 2007 ; Geeta *et al.*, 2009). Les autres

travaux identifiés portaient sur une population ne répondant pas aux critères d'inclusion ou bien conduites dans le cadre d'une prise en charge d'une douleur aiguë (Frohna, 2005 ; Poonai *et al.*, 2014 ; Rose *et al.*, 2003).

#### Durée des traitements examinée par la littérature

Les revues identifiées portent majoritairement sur l'usage des antalgiques opioïdes à court terme (entre 1 et 6 mois en moyenne) (Busse *et al.*, 2018 ; Chou *et al.*, 2015 ; Chung *et al.*, 2013 ; Eisenberg *et al.*, 2006 ; Els *et al.*, 2017b ; Furlan *et al.*, 2006 ; Kalso *et al.*, 2004 ; Manchikanti *et al.*, 2011). Les travaux s'intéressant aux effets des traitements sur le plus long terme (6 mois ou plus) sont plus rares (Bialas *et al.*, 2020 ; Chou *et al.*, 2020a ; Chou *et al.*, 2020b ; Noble *et al.*, 2010). La revue de Chou *et al.* (2020a), qui est la plus exhaustive des synthèses publiées, étaye ses conclusions en prenant en considération les trois catégories d'études : à court terme ( $\geq 1$  mois et  $< 6$  mois), à moyen terme ( $\geq 6$  mois et  $< 12$  mois) et à long terme ( $\geq 12$  mois) (Chou *et al.*, 2020a).

#### Les bénéfiques et les risques évalués

Généralement, les travaux de recherche identifiés visent à évaluer le rôle joué par les antalgiques opioïdes pour soulager la douleur, améliorer les fonctionnalités et la qualité de vie des patients. Concernant l'évaluation des risques associés à ces molécules, la plupart des études s'intéressent aux effets secondaires indésirables de court terme (entre un et six mois) : troubles gastro-intestinaux – constipation, nausées, vomissements ou dyspepsie –, maux de tête, fatigue, léthargie, somnolence, complications urinaires. S'agissant des traitements de longue durée, d'autres effets indésirables sont signalés par les études : dysfonctions cognitives, dépression, dysfonctions endocriniennes, dépression respiratoire, dysfonctions sexuelles, apnée et autres troubles du sommeil...

Peu de travaux de recherche clinique ont été conçus pour évaluer sur la durée (six mois ou plus) les risques d'overdose, d'addiction ou d'autres usages problématiques chez les patients percevant des opioïdes prescrits. La revue de littérature ici présentée recense trois études observationnelles examinant les risques de surdoses et de troubles d'usage survenus en lien avec l'utilisation d'antalgiques opioïdes (Bedson *et al.*, 2019 ; Dunn *et al.*, 2010 ; Edlund *et al.*, 2014). Le niveau de preuve de ces études demeure moins élevé que celui d'ECR.

#### Efficacité des opioïdes prescrits pour une prise en charge de douleurs chroniques chez les adultes dans le cadre d'une pathologie non cancéreuse

Bien que la prescription d'opioïdes pour la douleur aiguë, la douleur post-chirurgicale et les soins palliatifs soit acceptée aux États-Unis, au Canada et dans de nombreux autres pays, le débat persiste sur l'évaluation risques-bénéfices des opioïdes pour le traitement des douleurs chroniques. L'efficacité des opioïdes pour la prise en charge de ce type de douleurs a été démontrée dans des études à plus court terme (Busse *et al.*, 2018 ; Chou *et al.*, 2020a ; Eisenberg *et al.*, 2006 ; Furlan *et al.*, 2006 ; Kalso *et al.*, 2004), mais peu de données probantes existent sur leur efficacité dans le cadre d'une prise en charge de longue durée, ce qui est le cas le plus fréquent pour des pathologies chroniques (Chou *et al.*, 2020a ; Noble *et al.*, 2010). Des préoccupations ont également été soulevées au sujet des effets indésirables susceptibles de survenir à long terme, dont le développement d'une dépendance psychologique, l'abus des médicaments, ou les deux (Chou *et al.*, 2015 ; Kalso *et al.*, 2004 ; Martell *et al.*, 2007).

Les premières synthèses de la littérature identifiées sur ce sujet ont été conduites entre 2000 et 2010, au cours de la période correspondant à la première vague de la crise des opioïdes aux États-Unis et au Canada (1999-2009) (Cepeda *et al.*, 2006 ; Chou *et al.*, 2003 ; Deshpande *et al.*, 2007 ; Devulder *et al.*, 2005 ; Eisenberg *et al.*, 2006 ; Furlan *et al.*, 2006 ; Hollingshead *et al.*, 2006 ; Kalso *et al.*, 2004 ; Moore et McQuay, 2005 ; Noble *et al.*, 2008). Une bonne partie de ces revues ont été réactualisées ou

resynthétisées depuis et des nouvelles recherches ont été menées par la suite (Bialas *et al.*, 2020 ; Busse *et al.*, 2018 ; Chaparro *et al.*, 2013 ; Chou *et al.*, 2020a ; Chou *et al.*, 2015 ; Eccleston *et al.*, 2017 ; Els *et al.*, 2017a ; Els *et al.*, 2017b ; Manchikanti *et al.*, 2011 ; Noble *et al.*, 2010 ; Windmill *et al.*, 2013). Les sections suivantes détaillent les méthodologies et conclusions successives des travaux examinés.

La revue Cochrane de Noble *et al.* (Noble *et al.*, 2010) s'est ainsi centrée sur des études examinant le cas de patients en traitement depuis six mois ou plus n'a pu inclure qu'une seule ECR, les autres études sélectionnées étant des séries de cas sans groupe contrôle. Les auteurs font apparaître qu'une partie des patients interrompent le traitement au long cours en raison d'événements indésirables ou du fait d'un soulagement insuffisant de la douleur. L'analyse des données – à faible niveau de preuve – suggère que les patients qui ont poursuivi leur traitement étaient ceux qui éprouvaient un soulagement de leur douleur. Les résultats portant sur l'amélioration de la qualité de vie ou des capacités fonctionnelles des patients n'ont pas été concluants. De nombreux effets indésirables mineurs (comme des nausées et des maux de tête) ont été observés, mais les effets indésirables graves, y compris l'addiction aux opioïdes, ont été rares. Il apparaît ainsi que la présence de signaux addictifs a concerné moins de 0,5 % des participants (0,27 %) d'après les études recensées rapportant ces effets.

La revue systématique de Manchikanti *et al.* (Manchikanti *et al.*, 2011) s'est proposée d'examiner l'état des connaissances sur l'efficacité des antalgiques opioïdes en s'appuyant sur les seuls résultats des ECR afin de fournir des résultats à fort niveau de preuve. Bien que les auteurs aient souhaité se concentrer sur les études portant sur des durées de suivi supérieures à six mois, ils ont dû étendre leur analyse à des durées de suivi inférieures (trois mois ou plus) compte tenu du faible nombre d'ECR disponible. Sur la vingtaine d'ECR incluses, trois études comportaient toutefois une durée de suivi de plus de six mois. Les conclusions des auteurs divergent pour partie de celles de travaux antérieurs ayant identifié des résultats cliniquement significatifs des opioïdes pour soulager la douleur (Furlan *et al.*, 2006 ; Kalso *et al.*, 2004 ; Noble *et al.*, 2010). Ces travaux examinaient toutefois des suivis de plus courte durée (Furlan *et al.*, 2006 ; Kalso *et al.*, 2004) ou s'appuyaient sur des études dont le niveau de preuve est moins élevé (Noble *et al.*, 2010).

À partir d'études de plus long terme ou plus robustes, Manchikanti *et al.* n'ont pas trouvé de données probantes sur l'efficacité des antalgiques opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse, améliorer la qualité de vie ou les capacités fonctionnelles (à l'exception du traitement par Tramadol pour l'ostéoartrite) (Manchikanti *et al.*, 2011). Les auteurs ont mis en évidence le caractère très lacunaire des connaissances disponibles. En particulier, ils ont souligné le faible niveau de preuve des données d'efficacité sur le long terme. Cependant, les auteurs ont également souligné les limites méthodologiques portant sur l'interprétation de leurs résultats en lien avec le nombre insuffisant d'ECR pour plusieurs classes de médicaments opioïdes et de multiples pathologies.

Ultérieurement, une nouvelle revue s'est également intéressée aux résultats des études explorant l'efficacité des traitements d'une durée de trois mois et plus, en élargissant l'analyse aux effets secondaires indésirables des opioïdes prescrits (Chou *et al.*, 2015). Elle a inclus une trentaine d'ECR et une dizaine d'études observationnelles rapportant l'abus ou l'addiction à ces médicaments. Comme la publication précédente (Manchikanti *et al.*, 2011), les auteurs soulignent que la faiblesse des données examinant les effets des traitements à long terme ne permet pas d'aboutir à des conclusions probantes. Parmi les études identifiées, aucune ne portait sur des patients suivis à un an ou plus. Malgré la portée limitée des connaissances disponibles, les auteurs concluent toutefois que les médicaments opioïdes prescrits (comparés à des traitements pharmacologiques non opioïdes) sont associés à des risques d'abus et d'overdose, de dysfonction sexuelle, de fracture et d'infarctus du myocarde, le risque de survenue d'effets graves avec ces médicaments étant de type « dose-

dépendant » : plus la dose du médicament opioïde est élevée plus les risques sont élevés (Chou *et al.*, 2015).

Deux nouvelles revues Cochrane de type monographique (*Overview of Cochrane Reviews*) conduites à partir des précédentes revues Cochrane explorent le lien entre la prescription de doses élevées d'opioïdes (Els *et al.*, 2017a) et la survenue d'effets indésirables sur le moyen et le long terme (Els *et al.*, 2017b). Ces deux publications ont pour objectif de synthétiser les données recueillies dans le cadre des revues Cochrane précédentes afin de réexaminer leurs conclusions respectives, chacune sous un angle d'analyse spécifique.

Els *et al.* (Els *et al.*, 2017a) ont ainsi réexaminé 16 revues Cochrane portant sur une soixantaine d'ECR. En moyenne, la durée du suivi des études incluses était de 1 à 4 mois. Les données collectées par les études identifiées étant insuffisantes ou de qualité limitée, les auteurs n'ont pas été en mesure d'explorer les risques associés aux médicaments opioïdes prescrits pour les effets indésirables suivants : addictions, dysfonctions cognitives, dépression, dysfonctions endocriniennes, dépression respiratoire, dysfonctions sexuelles, apnée et autres troubles du sommeil. Toutefois, les auteurs concluent que les données analysées montrent un risque d'effets secondaires indésirables (graves ou non) plus élevé pour les patients traités par des antalgiques opioïdes comparés aux patients du groupe « placebo » ou par rapport à ceux recevant un médicament non opioïde.

La seconde revue conduite par Els *et al.* (Els *et al.*, 2017a) sur l'efficacité des traitements à haut dosage d'opioïdes (doses égales ou supérieures à 200 mg par jour d'un équivalent morphinique) n'a pas été conclusive, en raison de l'absence d'études de qualité satisfaisante.

Deux revues systématiques Cochrane (l'originale publiée en 2013 et sa réactualisation en 2017, (Eccleston *et al.*, 2017 ; Windmill *et al.*, 2013)) ont cherché à examiner les éléments de preuve disponibles s'agissant de la problématique suivante : quelle est l'opportunité du maintien de la prescription d'opioïdes pour des patients engagés dans ces thérapies depuis une longue période et qui atteignent de hautes doses pour un faible bénéfice en termes de soulagement de la douleur, d'amélioration de la qualité de vie ou qui souhaitent diminuer ou arrêter la prise de ces médicaments ? Les auteurs de cette revue concluent à l'absence de données probantes sur l'efficacité de thérapies alternatives (acupuncture, thérapies cognitives...). Une recherche bibliographique conduite fin 2019 n'a pas permis de recenser de nouvelles études pertinentes, un réexamen de la littérature produite est prévu fin 2021.

Des travaux plus récents permettent de dresser un état des connaissances réactualisé des effets des antalgiques opioïdes (Bialas *et al.*, 2020 ; Busse *et al.*, 2018 ; Chou *et al.*, 2020a). La revue systématique de la littérature de Chou E. *et al.* est manifestement la plus complète (Chou *et al.*, 2020a). Elle est l'aboutissement des travaux de synthèse précédents (Chou *et al.*, 2003 ; Chou *et al.*, 2014 ; Chou *et al.*, 2009). Commanditée par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) aux États-Unis, cette nouvelle revue fait une analyse comparative de l'efficacité des traitements antalgiques opioïdes à court terme (d'un mois à moins de six mois), à moyen terme (de six mois à moins d'un an) et à long terme (à un an et au-delà). Cette revue identifie 162 études qui examinent l'efficacité des opioïdes prescrits par rapport à un placebo et une série d'autres thérapies médicamenteuses. Les principales conclusions sont les suivantes :

- À court terme (suivi inférieur à six mois), comparés au placebo, les opioïdes prescrits procurent un soulagement de la douleur mais de faible intensité, et améliorent légèrement les capacités fonctionnelles et la qualité du sommeil. Les données montrent qu'il existe un léger effet dose-dépendant sur la douleur, s'atténuant lorsqu'il s'agit d'un suivi plus long (trois à six mois) par rapport à un suivi plus court (un à trois mois). Plus la dose du médicament opioïde est élevée,

plus l'effet bénéfique sur la douleur est élevé. Les travaux scientifiques recensés n'ont pas montré de différence entre les opioïdes et le placebo en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables graves lors d'un suivi à court terme<sup>6</sup>.

Cependant, la prise d'opioïdes est associée à un risque plus élevé d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables non graves (troubles gastro-intestinaux, somnolence, étourdissements et prurit par rapport au placebo). Par ailleurs, aucune association n'a été observée entre une dose plus élevée de médicaments opioïdes et un surrisque de survenu d'effets indésirables. Le niveau de preuve pour l'ensemble de ces résultats est qualifié de bon.

- Sur le court terme toujours, les données analysées ne permettent pas de démontrer la supériorité des antalgiques opioïdes par rapport aux thérapies médicamenteuses non opioïdes pour soulager la douleur, améliorer les capacités fonctionnelles, la santé mentale du patient, son sommeil ou pour diminuer les troubles dépressifs. Toutefois, les co-prescriptions d'opioïdes et de non opioïdes sont associées à une faible amélioration de la douleur à court terme par rapport à la délivrance d'une seule classe d'opioïde. Il apparaît que la co-prescription de benzodiazépines ou de gabapentinoïdes<sup>7</sup> augmente le risque de surdose comparé à la prescription d'un opioïde seul.
- Les données probantes sur les bénéfices des opioïdes prescrits à moyen et long terme restent très limitées, confirmant les conclusions issues de revues antérieures<sup>8</sup>. Aucune ECR n'a évalué les bénéfices des antalgiques opioïdes comparé au placebo à plus de six mois. S'agissant des effets indésirables graves, dans des études de plus faible niveau de preuve (études observationnelles), les médicaments opioïdes sont associés à un risque plus élevé de chutes et de fractures<sup>9</sup>, d'infarctus du myocarde<sup>10</sup> ainsi que de surdosage aux opioïdes<sup>11</sup> (Dunn *et al.*, 2010) et de diagnostic d'abus ou de dépendance aux opioïdes<sup>12</sup> par rapport à l'absence d'utilisation d'opioïdes. Les auteurs soulignent toutefois des incohérences dans les estimations issues des outils de dépistage utilisés. Comparé aux prescriptions de médicaments non opioïdes, certaines études ont montré que la prescription d'opioïdes et la mortalité sont liées, indifféremment de la cause du décès<sup>13</sup>. Il apparaît par ailleurs qu'il existe une faible relation dose-effet sur ces risques à l'exception de ceux liés aux fractures et aux chutes. Plus la dose du médicament opioïde est élevée plus les risques sont élevés.

---

<sup>6</sup> Résultats méta-analysés issus de 38 ECR, n = 13 160, RR = 1,23 ; IC à 95% [0,88 à 1,74], I2 = 36% (Chou *et al.*, 2020a).

<sup>7</sup> Les gabapentinoïdes (gabapentine, Neurontin® et prégabaline, Lyrica®), sont indiqués dans le traitement des crises partielles d'épilepsie et dans les douleurs neuropathiques ainsi que, pour la prégabaline, dans les troubles anxieux généralisés.

<sup>8</sup> D'après cette revue systématique, aucun ECR n'a évalué les bénéfices des opioïdes à moyen ou long terme par rapport au placebo.

<sup>9</sup> Six études observationnelles (Carbone *et al.*, 2013 ; Krebs *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2013a ; Lo-Ciganic *et al.*, 2017 ; Saunders *et al.*, 2010 ; Taipale *et al.*, 2019) ont trouvé une association entre l'utilisation d'opioïdes et le risque de fracture et trois autres études observationnelles ont mis en évidence l'association entre la prescription d'opioïdes et le risque de chute, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives dans toutes les études (Carbone *et al.*, 2013 ; Krebs *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2013a ; Lo-Ciganic *et al.*, 2017 ; Saunders *et al.*, 2010 ; Taipale *et al.*, 2019). Parmi elles, certaines études montrent que ces risques diminuent avec la durée d'utilisation des opioïdes (Chou *et al.*, 2020a).

<sup>10</sup> Deux études observationnelles (Carman *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2013b) ont trouvé une association entre l'utilisation d'opioïdes et les survenues d'infarctus du myocarde (niveau de preuve des études : faible) (Chou *et al.*, 2020a).

<sup>11</sup> Deux études de cohorte (Bedson *et al.*, 2019 ; Dunn *et al.*, 2010) ont montré une association entre l'utilisation d'opioïdes et un risque plus élevé d'événements de surdosage (niveau de preuve des études : faible) (Chou *et al.*, 2020a).

<sup>12</sup> Deux études de cohorte (Bedson *et al.*, 2019 ; Edlund *et al.*, 2014) ont révélé une association entre l'usage de médicaments opioïdes antalgiques et un surrisque d'abus ou d'addiction aux opioïdes (niveau de preuve des études : faible) (Chou *et al.*, 2020a).

<sup>13</sup> Une étude de cohorte (Ray *et al.*, 2016) a montré que les antalgiques opioïdes avec une forme à libération prolongée sont associés à un surrisque de mortalité toutes causes confondues par rapport aux médicaments non opioïdes (niveau de preuve des études : faible) (Chou *et al.*, 2020a).

- Les données probantes sur les effets des stratégies de diminution graduelle de la prise d'opioïdes ou celles de réduction des risques (syndrome de sevrage, substitution par une autre médication licite exposant à de nouveaux risques ou à substance illicite...) dans le cadre d'un arrêt des prescriptions d'opioïdes sont lacunaires. Il apparaît toutefois que les patients percevant de la naloxone dans le cadre d'une démarche d'arrêt des opioïdes (volontaire ou imposée par le prescripteur) ont plus de chances de ne pas être admis dans les services d'urgences. Il apparaît également que, comparé à son absence, un soutien individualisé accompagnant la réduction graduelle de la prise du médicament opioïde permet d'améliorer les capacités fonctionnelles du patient.

Au terme de leurs analyses, Chou *et al.* (Chou *et al.*, 2020a) concluent également que la recherche doit être poursuivie notamment afin de définir des outils de dépistage et de surveillance validés permettant de prévenir les éventuels risques et dérives du traitement chez certains patients. Selon eux, des études sont également nécessaires afin d'élaborer des stratégies de réduction des risques adéquates pour des patients souhaitant diminuer progressivement les prises de médicaments opioïdes, clarifier les risques associés avec les co-prescriptions de médicaments et enfin, identifier les meilleures stratégies permettant de réduire graduellement les prescriptions d'opioïdes quand cela se révèle opportun.

**Synthèse des principales conclusions sur les bénéfices et les effets indésirables des antalgiques opioïdes étudiés dans la prise en charge des douleurs chroniques d'après Chou R. *et al.* (Chou *et al.*, 2020a)**

Bénéfices		
Antalgiques opioïdes comparés au placebo	À court terme (1 mois à < 6 mois)	À moyen terme (≥ 6 mois à < 12 mois) et à long terme (≥ 12 mois)
Douleur	<b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort : Les opioïdes prescrits procurent un soulagement de la douleur mais de faible intensité (71 ECR)	◇ Aucune ECR versus placebo n'a évalué les bénéfices des opioïdes à moyen et long terme.
Capacités fonctionnelles	<b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort : Les opioïdes améliorent légèrement les capacités fonctionnelles (44 ECR)	
Sommeil	<b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort : Les opioïdes améliorent légèrement le sommeil (25 ECR)	
Qualité de vie/état de santé	<b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort : Les opioïdes améliorent légèrement l'état de santé physique des personnes traitées (23 ECR) S'agissant de l'état de santé mentale, la supériorité des opioïdes n'est pas démontrée (21 ECR)	
Dépression/Anxiété	<b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de supériorité des opioïdes sur la sévérité du trouble dépressif (8 ECR), ni sur l'anxiété (2 ECR)	
Antalgiques opioïdes comparés à des thérapies médicamenteuses non opioïdes	À court terme (1 mois à < 6 mois)	
Douleur	<b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de supériorité des opioïdes sur le soulagement de la douleur (14 ECR)	
Capacités fonctionnelles	<b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de supériorité des opioïdes sur l'amélioration des capacités fonctionnelles (11 ECR)	

Sommeil	<p><b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de supériorité des opioïdes pour soulager les troubles du sommeil (7 ECR)</p>	<p><b>⊗</b> Niveau de preuve scientifique faible : Une seule ECR a évalué les bénéfices des opioïdes à 12 mois. Comparés aux médicaments non opioïdes, les antalgiques opioïdes ne sont associés ni à un soulagement de la douleur ni à une amélioration de la qualité du sommeil, de la qualité de vie/état de santé, de la sévérité du trouble dépressif ou de l'anxiété.</p>
Qualité de vie/état de santé	<p><b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Les opioïdes sont associés à une légère amélioration de l'état de santé physique par rapport aux thérapies non médicamenteuses (6 ECR) Pas de différence montrée sur l'état de santé mentale (6 ECR)</p>	
Dépression/Anxiété	<p><b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de supériorité des opioïdes sur la sévérité du trouble dépressif (7 ECR), ni sur l'anxiété (3 ECR)</p>	
<b>Effets indésirables</b>		
<b>Antalgiques opioïdes comparés au placebo ou à des thérapies médicamenteuses non opioïdes</b>	<b>À court terme (1 mois à &lt; 6 mois)</b>	<b>À moyen terme (≥ 6 mois à &lt; 12 mois) et à long terme (≥ 12 mois)</b>
<b>Effets indésirables graves</b>	<p><b>+</b> Niveau de preuve scientifique moyen : Pas de différence montrée entre les antalgiques opioïdes et le placebo sur la survenue d'effets indésirables graves (38 ECR).</p>	<p><b>⊗</b> Niveau de preuve scientifique faible : Les opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire des effets indésirables graves chez les patients percevant ces médicaments qui apparaît être dose-dépendant. Plus la dose du médicament opioïde est élevée plus les risques sont élevés.</p>
<i>Mortalité toutes causes du décès</i>		<p><b>⊗</b> Niveau de preuve scientifique faible : Une étude de cohorte a montré que les antalgiques opioïdes avec une forme à libération prolongée par rapport aux médicaments non opioïdes sont associés à un surrisque de mortalité toutes causes confondues.</p>

<i>Surdosage aux opioïdes</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Deux études de cohorte ont montré une association entre l'utilisation d'opioïdes et un risque plus élevé de surdosage.</p>
<i>Diagnostic d'abus ou de dépendance/addiction aux opioïdes</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Deux études de cohorte ont révélé une association entre l'usage de médicaments opioïdes antalgiques et un surrisque d'abus ou d'addiction aux opioïdes.</p>
<i>Chutes</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Trois études observationnelles ont mis en évidence une association entre la prescription d'opioïdes et le risque de chute, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives dans toutes les études.</p>
<i>Fractures</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Six études observationnelles ont trouvé une association entre l'utilisation d'opioïdes et le risque de fracture.</p>
<i>Troubles cardiovasculaires</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Deux études observationnelles ont trouvé une association entre l'utilisation d'opioïdes et les survenues d'infarctus du myocarde.</p>
<i>Troubles endocriniens</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Une étude transversale a trouvé une association entre l'utilisation d'opioïdes et les survenues de dysfonctions érectiles</p>
<i>Tentatives suicidaires/automutilation</i>		<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Une étude de cohorte n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation d'opioïdes et le risque de tentative de suicide/automutilation.</p>

<b>Effets indésirables non graves</b>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  La prise d'opioïdes est associée à un risque plus élevé d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables non graves par rapport au placebo (61 ECR). Les antalgiques opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire des effets indésirables non graves comparé au placebo (sauf s'agissant des maux de tête).</p>	<p>◇ Absence de données</p>
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  Les opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire des nausées (ECR=60), de la constipation (ECR = 58) et des vomissements (ECR=49) comparé au placebo.</p>	
<i>Étourdissements</i>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  Les opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire des étourdissements (ECR=53) comparé au placebo.</p>	
<i>Somnolence</i>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  Les opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire de la somnolence (ECR=52) comparé au placebo.</p>	
<i>Maux de tête</i>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  Pas de différence montrée entre les opioïdes et le placebo sur la survenue de maux de tête (ECR=48) comparé au placebo.</p>	
<i>Prurit</i>	<p><b>++</b> Niveau de preuve scientifique fort :  Les opioïdes sont associés à un risque plus élevé de produire du prurit (ECR=30) comparé au placebo.</p>	

## Efficacité des médicaments opioïdes prescrits pour soulager des douleurs aiguës chez les adultes

Les douleurs aiguës sont le motif de consultation le plus courant des passages dans les services d'urgence et sont fréquemment rencontrées dans le cadre de soins primaires et d'autres contextes ambulatoires et hospitaliers (Cordell *et al.*, 2002 ; Gregory et McGowan, 2016 ; Henschke *et al.*, 2015). Traiter efficacement la douleur aiguë est ainsi une préoccupation centrale y compris pour éviter le développement de douleurs chroniques. La douleur aiguë dure généralement moins de 7 jours, mais s'étend souvent jusqu'à 30 jours. Pour certaines pathologies, des épisodes de douleur aiguë peuvent se reproduire périodiquement.

Les revues systématiques de la littérature identifiées portant ou incluant la prescription d'antalgiques opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur aiguë sont en nombre très limité (Chou *et al.*, 2020b ; Minozzi *et al.*, 2013 ; Tucker *et al.*, 2020). Seule la revue nord-américaine de Chou R. *et al.* (Chou *et al.*, 2020b) se centre exclusivement sur l'efficacité des prescriptions d'opioïdes dans le cadre de la prise en charge de ce type de douleur. Commanditée par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), cette recherche a identifié 183 ERC. Les auteurs mettent en évidence que les prescriptions d'opioïdes antalgiques sont associées à une réduction de la douleur aiguë pour certaines pathologies (douleurs dentaires et douleurs hépatiques). Les antalgiques opioïdes produisent des effets indésirables (nausée, vertiges, somnolence...) mais les effets secondaires graves sont peu fréquents dans les études randomisées. La littérature montre par ailleurs que les antalgiques opioïdes sont probablement moins efficaces que les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) pour certaines pathologies occasionnant des douleurs aiguës. Par ailleurs, ils sont associés à un surrisque d'effets indésirables à court terme par rapport aux AINS ou à l'acétaminophène.

Comparé aux stratégies non médicamenteuses, les données probantes sur la supériorité des opioïdes apparaissent très limitées. La littérature examinée dans le cadre de cette revue montre que certaines thérapies sont efficaces pour traiter la douleur dans le cadre de pathologies spécifiques. Il apparaît ainsi que la thérapie thermique et l'acupuncture sont efficaces pour réduire les douleurs lombaires et que les interventions par manipulation vertébrale soulageraient efficacement le mal de dos avec radiculopathie. Par ailleurs, les massages ont fait leurs preuves dans le cadre de la prise en charge de la douleur post-opératoire et l'acupression pour soulager les douleurs musculosquelettiques. Enfin, la littérature examinée rapporte l'efficacité du collier cervical et du sport pour réduire les douleurs cervicales avec radiculopathie.

Les auteurs pointent la nécessité de conduire de nouvelles recherches afin de déterminer l'efficacité comparée des thérapies en réponse aux douleurs dues à d'autres pathologies comme la drépanocytose, des douleurs neuropathiques, des douleurs cervicales ainsi qu'en matière de gestion de douleurs post-chirurgicales. Par ailleurs, ils soulignent aussi la nécessité de développer la recherche afin de déterminer les effets des antalgiques opioïdes et des thérapies alternatives sur le long terme ainsi que la manière dont les bénéfices et les dommages des thérapies varient selon des sous-groupes spécifiques de patients.

**Synthèse des principales conclusions sur les bénéfices et les effets indésirables des antalgiques opioïdes étudiés dans la prise en charge des douleurs aiguës d'après Chou R. *et al.* (Chou *et al.*, 2020b)**

Thérapie de comparaison	Pathologie	Bénéfices	Effets indésirables
<i>Antalgiques opioïdes vs médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)</i>	Douleurs lombaires	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur l'intensité de la douleur (&lt; 1 jour) (1 ECR) Pas de différence sur le soulagement de la douleur (1 jour à &lt; 7 jours) (1 ECR)</p>	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Associé à un risque plus élevé d'effets indésirables graves (1 ECR)</p>
<i>Antalgiques opioïdes vs médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (une seule dose, plusieurs opérations)</i>	Douleurs post-opératoires	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur le soulagement de la douleur (1 jour) (2 ECR)</p>	<p>◇ Effets indésirables non rapportés ☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur le recours à des médicaments de secours (1 jour) (2 ECR)</p>
<i>Antalgiques opioïdes vs médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (plusieurs doses, plusieurs opérations)</i>	Douleurs post-opératoires	<p>++ Niveau de preuve scientifique fort : Associé à un risque plus élevé d'utilisation de médicaments de secours (1 jour à &lt; 7 jours) (4 ECR) ◇ Des preuves incohérentes sur l'efficacité comparée des traitements s'agissant de leurs effets sur l'intensité de la douleur.</p>	<p>◇ Effets indésirables non rapportés</p>
<i>Antalgiques opioïdes vs thérapies de relaxation musculaire</i>	Douleurs lombaires	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur le soulagement de la douleur ou l'amélioration des capacités fonctionnelles à 1 semaine et à 3 mois (1 ECR)</p>	<p>+ Niveau de preuve scientifique moyen : Associé à un risque plus élevé d'étourdissements, de nausées et de vomissements (1 ECR)</p>
<i>Antalgiques opioïdes vs gabapentine</i>	Douleurs neuropathiques	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Oxycodone associé à un soulagement de la douleur (1 semaine à &lt; 2 semaines) et (à ≥ 4 semaines) (1 ECR)</p>	<p>☒ Niveau de preuve scientifique faible : Oxycodone associé à un risque plus élevé de constipation (1 ECR)</p>
<i>Antalgiques opioïdes vs des thérapies non médicamenteuses</i>	Douleurs neuropathiques	<p>◇ Aucune ECR n'a évalué les bénéfices des antalgiques opioïdes comparé à des thérapies non médicamenteuses</p>	<p>◇ Aucune ECR n'a évalué les effets indésirables des antalgiques opioïdes comparé à des thérapies non médicamenteuses</p>

Thérapie de comparaison	Pathologie	Bénéfices	Effets indésirables
<i>Antalgiques opioïdes vs acétaminophène, une seule dose</i>	Douleurs post-opératoires	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur l'intensité de la douleur (< 1 jour) (1 ECR)	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur le recours à des médicaments de secours (1 jour) (1 ECR)
<i>Antalgiques opioïdes vs acétaminophène, plusieurs doses</i>	Douleurs post-opératoires	◊ Insuffisance de données sur l'intensité ou le soulagement de la douleur	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Associés à l'arrêt du traitement d'antalgiques opioïdes à cause des effets indésirables (nausée, vomissements) (1 ECR)
<i>Antalgiques opioïdes vs acétaminophène, une seule dose</i>	Douleurs dentaires	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur l'intensité de la douleur (< 1 jour) (1 ECR) et sur l'utilisation de médicaments de secours (1 ERC)	◊ Effets indésirables non rapportés
<i>Antalgiques opioïdes vs acétaminophène, plusieurs doses</i>	Douleurs dentaires	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Pas de différence sur l'intensité de la douleur (1 jour et < 1 semaine) (3 ECR)	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables (8 ECR) : nausée (8 ECR), somnolence (6 ECR) et étourdissements (5 ECR)
<i>Antalgiques opioïdes + acétaminophène ou médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) vs AINS, une seule dose</i>	Douleurs dentaires	◊ Bénéfices non rapportés	☒ Niveau de preuve scientifique faible : Associés à un risque plus élevé d'intensification de la douleur (de faible à intermédiaire) (< 1 jour) (12 ECR) + Niveau de preuve scientifique moyen Associés à un risque plus élevé d'utilisation de médicaments de secours (< 1 jour) (9 ECR)
<i>Antalgiques opioïdes vs médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)</i>	Douleurs dentaires	◊ Insuffisance de données sur des bénéfices potentiels en lien avec de problèmes de cohérence méthodologique (6 ECR)	◊ Insuffisance de données sur des effets indésirables potentiels en lien avec de problèmes de cohérence méthodologique (6 ECR)

Thérapie de comparaison	Pathologie	Bénéfices	Effets indésirables
<i>Morphine vs. médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)</i>	Douleurs hépatiques	◇ Bénéfices non rapportés	<p>✚ Niveau de preuve scientifique moyen : Associés à un risque plus élevé de la survenue d'effets indésirables Associés à un risque d'intensification de la douleur (1 ERC)</p>
<i>Mépidine vs médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)</i>	Douleurs hépatiques	◇ Données incohérentes sur le soulagement de la douleur (6 ECR)	<p>✚ Niveau de preuve scientifique moyen : Associés à un risque d'intensification de la douleur (1 heure après la prise) (4 ECR) Associés à un risque plus élevé d'utilisation de médicaments de secours (6 ECR)</p> <p>✘ Niveau de preuve scientifique faible : Associés à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables (5 ECR) : nausée (5 ECR) et somnolence (4 ECR)</p>

## Efficacité des médicaments opioïdes pour les douleurs cancéreuses chez les adultes

La douleur constitue probablement l'un des effets les plus redoutés des pathologies cancéreuses. On estime qu'il s'agit du motif le plus fréquent de consultation conduisant à un diagnostic de cancer et, que 30 % à 50 % des personnes atteintes de cancer ressentent une douleur modérée à sévère (Portenoy et Lesage, 1999). Les médicaments opioïdes (de type morphine) sont couramment utilisés dans certains pays pour traiter la douleur cancéreuse modérée ou sévère et sont recommandés à cette fin dans l'échelle de traitement de la douleur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>14</sup>. La douleur peut survenir à tout moment de la maladie mais sa fréquence et son intensité ont tendance à augmenter à mesure que le cancer progresse (Portenoy et Lesage, 1999 ; van den Beuken-van Everdingen *et al.*, 2016). L'objectif du traitement est ainsi de soulager le patient dans une période relativement courte, tout en minimisant la sévérité des effets secondaires indésirables.

Plusieurs revues systématiques Cochrane se sont intéressées à l'efficacité des antalgiques opioïdes prescrits à des malades atteints de cancer qui souffrent de douleurs modérées ou sévères. En 2017, Wiffen *et al.* ont conduit une revue des revues systématiques précédentes. Ils ont recensé les revues enregistrées dans la *Cochrane Database of Systematic Reviews* jusqu'à mi-2017 (Wiffen *et al.*, 2017b). Les neuf revues identifiées examinent les résultats de 152 études. Elles incluent des ECR mais aussi des études de cohorte portant sur des traitements prescrits pour une durée de moins de deux semaines. Les auteurs concluent que les données sont de qualité décevante. Au vu de la littérature examinée, ils notent des bénéfices du traitement chez les patients après 14 jours de traitement pour 95 % d'entre eux, la douleur passant de « sévère ou modérée » à une douleur « faible ». Ils soulignent que 5 % des personnes ont arrêté le traitement à cause de leurs effets secondaires (constipation, nausée, vomissements).

---

<sup>14</sup> Dans de nombreux pays, l'accès aux prescriptions de médicaments opioïdes puissants tels que la morphine sont sévèrement restreints, voire indisponibles. Ces restrictions peuvent conduire de nombreuses personnes atteintes de cancer à souffrir de douleurs intenses alors que cette option thérapeutique pourrait être appropriée.

## II. Médicaments opioïdes, surdoses et « addiction » : retour sur une préoccupation majeure née de la crise des opioïdes

### Corpus étudié

La littérature ici mobilisée porte plus spécifiquement sur les conséquences sanitaires attribuables à l'usage de médicaments opioïdes. Les recherches originales et les revues systématiques de la littérature ici recensées sont majoritairement d'origine anglo-saxonne (États-Unis et Canada). Toutefois, le corpus analysé inclut également les travaux des chercheurs français et européens qui se sont intéressés à l'implication des médicaments opioïdes prescrits dans les surdoses et la survenue de comportements addictifs. Les rapports et publications scientifiques des organismes nationaux chargés de la veille sanitaire (ANSM en France et « Centers for Disease Control and Prevention » aux États-Unis) ou investis d'une mission d'observation et d'analyse de ces phénomènes (OFDT, EMCDDA) ont été également examinés.

Les interrogations sur l'implication des opioïdes (prescrits ou non prescrits) sur les surdoses et la survenue de conduites addictives sont omniprésentes dans la littérature examinée, reflétant une dynamique de recherche impulsée par la crise sanitaire débutée dans les années 1990 aux États-Unis. L'ampleur des dommages enregistrés ont contribué à orienter la recherche autour des effets délétères de ces molécules rapportés à leur potentiel addictif, reléguant au second plan leur place dans les traitements contre la douleur. Les développements qui suivent reviennent sur les éléments de connaissance disponibles concernant le rôle joué par les opioïdes prescrits parmi l'ensemble des opioïdes sur la mortalité par surdose enregistrée en Amérique du Nord et en Europe ainsi que sur les « troubles d'usages » considérés par les chercheurs.

### L'implication des antalgiques opioïdes dans les surdoses mortelles

#### Porosité entre le marché licite et illicite aux États-Unis

Dans les années 1990, les opioïdes antalgiques obtenus sur prescription médicale<sup>15</sup> ont été impliqués dans un nombre croissant de décès par surdoses aux États-Unis. Cette première vague de décès a donné naissance à une épidémie sanitaire dont l'envergure dépasse actuellement largement le seul cadre des antalgiques opioïdes prescrits (Obradovic, 2018). Alors que la forte hausse de la mortalité enregistrée entre 1999 et 2010 apparaît être le fait de ces prescriptions, les deux vagues ultérieures (2010-2013 ; 2013 – aujourd'hui) seraient en lien avec des opioïdes illicites (surdoses d'héroïne et d'opioïdes synthétiques vendus illégalement<sup>16</sup>). Les liens de cause à effet entre les différents opioïdes dans la mortalité enregistrée ne sont pas clairs.

En 2019, les données de mortalité enregistrées aux États-Unis (Mattson *et al.*, 2021) montrent ainsi que les opioïdes (licites et illicites) ont causé 50 000 décès et seraient impliqués dans près de 71 % de l'ensemble des surdoses mortelles liés aux drogues (toutes substances confondues). Le reste des overdoses enregistrées ont été liées notamment à l'usage de psychostimulants (tels que la méthamphétamine) qui ont augmenté<sup>17</sup>, avec ou sans implication d'opioïdes synthétiques (fentanyl et ses analogues, tramadol...).

---

<sup>15</sup> Cette définition d'opioïdes prescrits recouvre les opioïdes naturels, semi-synthétiques et la méthadone. Les opioïdes de synthèse sont exclus.

<sup>16</sup> Les décès par surdose impliquant des opioïdes sur ordonnance sont passés de 3 442 en 1999 à 17 029 en 2017. De 2017 à 2019, cependant, le nombre de décès a chuté à 14 139 (CDC, 2021).

<sup>17</sup> Taux de décès par surdose par 100 000 habitants de 4,5 en 2018 à 4,9 en 2019 pour la cocaïne et de 3,9 en 2018 à 5,0 en 2019 pour les psychostimulants à potentiel d'abus.

Les signaux les plus préoccupants impliquent l'usage d'opioïdes synthétiques (autres que la méthadone) dont les taux de mortalité ne cessent d'augmenter, ces molécules ayant été mises en cause dans 36 000 décès en 2019. La même année, Les opioïdes prescrits (naturels, semi-synthétiques et méthadone) auraient été impliqués dans un peu plus de 14 000 décès. Le nombre de personnes décédées en lien avec un usage d'antalgiques opioïdes reste très élevé mais le taux de mortalité commence à évoluer légèrement à la baisse<sup>18</sup>. Notons par ailleurs que si le nombre de décès impliquant des opioïdes prescrits et de l'héroïne a augmenté en association avec des opioïdes synthétiques, il resterait stable lorsque les opioïdes synthétiques ne sont pas présents.

### Une mortalité par surdoses peu repérée en Europe

En Europe, plusieurs signaux détectés par l'EMCDDA reflètent l'implication grandissante d'opioïdes antalgiques (médicaments de substitution détournés de leur usage thérapeutique dans les pays nordiques et dans les pays d'Europe de l'Ouest, fentanyl dans les États baltes...) dans la survenue de surdoses mortelles. Toutefois, l'implication des médicaments prescrits dans le cadre de traitements contre la douleur dans la mortalité par surdoses n'est pas claire et reste faible par rapport aux surdoses d'héroïne et des médicaments de substitution aux opioïdes détournés de leur usage thérapeutique (Seyler *et al.*, 2021). La majorité des surdoses mortelles enregistrées sont causées par des opioïdes, seuls ou association avec d'autres substances psychoactives (notamment l'héroïne) (EMCDDA, 2019). En 2018, les opioïdes auraient causé environ 8 300 décès. L'EMCDDA rapporte plusieurs pics de surdoses d'héroïne au cours des années 1980, 1990 et le début des années 2000, avec des variations selon les pays. Historiquement, la mortalité liée aux opioïdes a évolué à la hausse. Le plus fort taux de décès reste néanmoins bien inférieur à celui enregistré aux États-Unis. Alors que le taux de mortalité s'élève à 22,3 décès pour un million d'habitants en Europe, les overdoses mortelles ont causé 207 décès pour un million d'habitants outre-Atlantique, soit neuf fois moins de décès en Europe qu'aux États-Unis. Malgré les limites des systèmes d'information nationaux qui conduisent à une sous-estimation du phénomène, l'écart entre l'ampleur de la crise en Amérique du nord et la situation en Europe reste très important (Seyler *et al.*, 2021).

La France s'inscrit dans la tendance générale observée en Europe mais elle se situe parmi les pays qui présentent le plus faible taux de mortalité, comprenant aussi la Belgique, le Portugal, l'Italie et plusieurs pays d'Europe orientale. Comme pour le reste des pays membres de l'Union européenne, les décès impliquant les opioïdes prédominent sur ceux liés à d'autres produits. La part liée aux médicaments prescrits dans le cadre de traitement antidouleur est très peu repérée, les sources de données ne permettent pas d'isoler distinctement leur implication par rapport à d'autres opioïdes (Seyler *et al.*, 2021).

Selon l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), en 2019, les opioïdes ont été impliqués (seuls ou en association) dans plus de deux tiers des décès par surdose (77 %). La méthadone représente 35 % des décès, suivie de l'héroïne (29 %), bien davantage que les autres médicaments opiacés (10 %) et la buprénorphine (9 %) (CEIP-A Grenoble, 2021). L'enquête annuelle sur les décès toxiques par antalgiques (DTA) menée depuis 2013 par le CEIP-A de Grenoble et l'ANSM a recensé 106 décès impliquant des antalgiques en 2019. Après avoir peu varié entre 2013 et 2016, leur nombre a augmenté en 2017, passant de 83 à 105 avant de se stabiliser (106 cas en 2019) (Brisacier *et al.*, 2019 ; OFDT *et al.*, 2021). Depuis le début de l'enquête, les trois principaux médicaments en cause sont le tramadol (43 % des décès en 2019), la morphine (25 % des décès) et la codéine (22 %). La part des décès liés à l'oxycodone a nettement augmenté entre 2013 et 2017 avant de se stabiliser (16 % des

---

<sup>18</sup> De 3,8 morts pour 100 000 habitants en 2018 à 3,6 morts pour 100 000 habitants en 2019 pour les opioïdes naturels et semi-synthétiques et de 0,9 morts pour 100 000 habitants en 2018 à 0,8 en 2019 morts pour 100 000 habitants pour la méthadone.

décès en 2019 contre 7 % en 2013), tandis que le fentanyl n'est impliqué que dans 3 % des décès (3 cas). En 2019, l'enquête DTA reporte pour la première fois un cas de décès par méthadone dans un contexte antalgique.

### Des surrisques avérés

À ce jour, on ne dispose pas d'études de fort niveau de preuve attestant de l'association entre l'usage d'opioïdes prescrits dans le cadre de traitement contre la douleur et la survenue de surdoses. Bien que leur niveau de preuve soit faible, deux études observationnelles fournissent toutefois des éclairages intéressants concernant un surrisque de surdoses chez des patients ayant obtenu ces molécules à partir d'une prescription pour traiter une douleur chronique (Bedson *et al.*, 2019 ; Dunn *et al.*, 2010).

La première est une étude de cohorte rétrospective conduite aux États-Unis auprès de 9 900 patients âgés de 54 ans en moyenne, les femmes représentant 60 % des sujets inclus. Deux-tiers des patients souffraient de douleurs au dos ou de douleurs aux extrémités. L'hydrocodone était l'antalgique le plus prescrit (46 %), suivi de l'oxycodone (25 %) et de la codéine (12 %) et près de la moitié recevait une prescription de benzodiazépines (43 %). Un quart d'entre eux étaient fumeurs (29 %) ou présentaient un diagnostic de dépression (27 %). Un peu plus de 5 % d'entre eux avaient été repérés à risque d'abus d'usage de substances psychoactives. Pour cet échantillon de patients, les auteurs estiment que le risque de surdose grave (mortelle ou non) est multiplié par 8 (IC à 95 % [2,52 ; 27,98]). L'étude révèle également que ce surrisque s'accroît avec l'augmentation de la dose de médicaments. Comparé aux patients qui reçoivent de faibles doses d'antalgiques opioïdes (1-20 mg par jour), les auteurs montrent que le risque de surdose serait 4 fois plus élevé chez les patients recevant des doses de 50-100 mg par jour (HR ajusté 3,7, IC à 95 % [1,5 ; 9,5] et 9 fois plus élevé chez les patients recevant une dose supérieure à 100 mg (HR ajusté 8,9, IC à 95 [4,0 à 19,7]) (Dunn *et al.*, 2010).

L'autre étude de cohorte analysée dans la revue de Chou *et al.* (Chou *et al.*, 2020a) a été réalisée au Royaume-Uni auprès de plus de 98 000 patients pris en charge en médecine de ville pour des douleurs musculosquelettiques (Bedson *et al.*, 2019). Suivis pendant plus de trois ans, les patients de l'échantillon étaient en majorité des femmes (59 %), l'âge médian des patients était de 61 ans. Parmi eux, 38 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs et près de 7 % avaient déjà consulté un professionnel pour dépression. Après analyse, les auteurs concluent que le risque de survenue d'une surdose grave serait multiplié par deux chez les patients ayant obtenu une prescription d'antalgiques opioïdes (HR ajusté 2,24, IC à 95 % [1,73 à 2,89]). Comme l'étude précédente, cette recherche conclut à une relation « dose-effet ». Plus la dose de médicament antalgique opioïde est élevée, plus le risque de surdose pour le patient est important. Les auteurs estiment qu'il est 1,09 fois plus élevé s'agissant des surdoses graves parmi les patients recevant moins de 20 mg par jour par rapport à ceux qui n'ont pas eu de prescription sur le long terme (IC à 95 % [1,04, 1,14]) et de 1,24 fois à 1,34 fois plus élevé chez les patients recevant respectivement 20–50 mg par jour (IC à 95 % [1,16, 1,32]) et ≥50 mg (IC à 95 % ; [1,20, 1,50]). Malgré l'écart important des résultats liés à la taille de l'échantillon notamment, les données obtenues suggèrent la survenue de risques graves impliquant les médicaments opioïdes antalgiques.

### Addiction, usages abusifs, dépendance... : des définitions disparates rendant les estimations fragiles

À l'image des travaux conduits sur l'association entre les opioïdes prescrits et la survenue de surdoses, il n'existe pas d'études de fort niveau de preuve examinant les effets des opioïdes antalgiques prescrits dans le cadre d'un traitement contre la douleur sur la survenue de comportements addictifs (Chou *et al.*, 2020a). Par ailleurs, les études observationnelles menées pour évaluer les effets des médicaments prescrits sur le développement de conduites addictives fournissent des estimations très contrastées

et, parfois, des résultats incohérents (Chou *et al.*, 2020a ; Voon *et al.*, 2017). En dépit du grand nombre de travaux et estimations avancées par les chercheurs, l'état des connaissances en la matière se révèle donc fragile. Outre la diversité des données mobilisées sur un même objet, cela tient à la grande hétérogénéité des définitions utilisées pour apprécier des « usages problématiques » des médicaments opioïdes.

### Hétérogénéité des définitions retenues

L'utilisation de définitions différentes les unes des autres pour désigner les effets délétères des antalgiques opioïdes prescrits liés à leurs propriétés psychoactives limite la comparabilité entre les études (Volkow et McLellan, 2016 ; Vowles *et al.*, 2015). Certaines d'entre elles appliquent les définitions de la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS (CIM) quand d'autres travaux se réfèrent aux termes du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Ces outils sont révisés régulièrement par les organisations et sociétés savantes. Les études conduites au fil du temps peuvent ainsi mesurer les usages problématiques en se référant à des éditions différentes (CIM-10<sup>e19</sup> révision et versions précédentes ; DSM-V et éditions précédentes) modifiant l'objet considéré. Les méta-analyses de ces données sont alors difficilement réalisables.

Les termes caractérisant les usages considérés problématiques sont propres aux outils de diagnostic mobilisés (liste non exhaustive) :

- Les études utilisent les termes d'« abus » et de « dépendance » lorsqu'elles se fondent sur la CIM-9 ou le DSM-IV ;
- Les études se réfèrent à l'« usage nocif » et à la « dépendance » lorsqu'elles appliquent la CIM-10 ;
- Elles utilisent les concepts de « troubles liés à l'usage de substances » lorsque c'est le DSM-V qui est appliqué.

Certains travaux se proposent parfois d'évaluer les usages considérés problématiques sans faire référence à un outil de dépistage spécifique ou à des codes diagnostics reconnus internationalement. La confusion et les problèmes de comparabilité entre les études peuvent ainsi s'avérer grandissants. En outre, certains termes sont utilisés dans la littérature comme des synonymes alors qu'ils recouvrent des réalités différentes : la notion d'addiction est ainsi parfois assimilée à celle de pharmacodépendance ou de tolérance. Bien que l'utilisation d'opioïdes puisse provoquer un état de dépendance et de tolérance compte tenu de la pharmacologie de ces molécules, le patient peut ne pas être engagé dans une conduite addictive dans le sens des connaissances actuelles de ce trouble. L'état de dépendance physique ou de perte progressive d'effet induisant la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets que désigne la tolérance peuvent exister en dehors de l'addiction. Pourtant, les études ne font parfois pas la distinction (Volkow et McLellan, 2016). Le patient peut également faire usage des médicaments prescrits pour soulager ou éviter des symptômes de sevrage, ce qui équivaut encore à l'un des critères d'addiction selon le DSM-V. Les études se référant à cette conduite l'associent parfois à un autre terme voisin qui est celui d'un « mésusage » des médicaments opioïdes.

Afin de faciliter la comparabilité entre les études, une revue systématique a conduit à un travail de clarification et de classification des notions utilisées à partir de l'analyse des travaux épidémiologiques mesurant les usages considérés problématiques (Vowles *et al.*, 2015). Cette revue recense près d'une

---

<sup>19</sup> Les travaux mentionnés dans cette section ne se réfèrent pas à la CIM-11 (2018) mais aux versions révisées antérieures.

quarantaine d'études auprès d'usagers d'antalgiques opioïdes suivis au moins pendant trois mois dans le cadre d'une prise en charge de la douleur chronique ou aiguë. Elle identifie trois catégories d'usages problématiques (« mésusage », « abus » et « addiction ») à partir desquelles, à l'appui des techniques de méta-analyse, les auteurs ont estimé trois mesures de prévalence. Le « mésusage » est défini par les auteurs comme un usage du médicament antalgique à visée thérapeutique<sup>20</sup> mais jugé inapproprié parce que non conforme aux indications médicales, ne respectant pas les conditions de son autorisation de mise sur le marché. « L'abus » désigne une utilisation du médicament détournée de sa finalité médicale, les motivations d'utilisation étant d'ordre « récréatif » (altération de l'état de conscience, recherche de l'euphorie...). La dernière catégorie présente dans les études examinées est celle « d'addiction ». Elle est définie comme la perte de contrôle et l'émergence de signaux négatifs en lien avec l'utilisation des antalgiques. Malgré leurs efforts d'explicitation des définitions d'usage problématique utilisées dans les études et de réévaluation des données méta-analysées, les auteurs de la revue systématique n'ont pas réussi à dépasser le problème de variabilité entre les différentes estimations de prévalence. Ce travail permet néanmoins d'apporter des estimations moins opaques par catégorie d'usage problématique. Les auteurs estiment ainsi que le mésusage des antalgiques serait présent pour un peu plus d'un patient sur cinq (21 % - 29 % ; IC 95 % [13 %-38 %], l'abus comme l'addiction concerneraient près d'un patient sur dix (8 % - 12 % ; IC 95 % [3 %-17 %] pour l'addiction et 8 % pour l'abus).

Une autre revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'examiner la prévalence de la dépendance aux opioïdes antalgiques (selon les définitions du DSM-IV et de la CIM-10) prescrits à des patients dans le cadre d'une prise en charge de la douleur chronique ou aiguë. À partir de l'analyse de 17 études observationnelles, les auteurs recensent des estimations très contrastées et concluent à un taux de prévalence moyenne de la dépendance de 4,5 % (étendue de 0 % à 31 % selon les études) (Minozzi *et al.*, 2013). En outre, la revue Cochrane de Noble *et al.* (Noble *et al.*, 2008)<sup>21</sup> qui s'est intéressée aux patients traités pour des douleurs chroniques seulement mais sur une durée de suivi plus longue (6 mois ou plus) estime le taux de prévalence de la dépendance à 0,05 %.

#### Disparité des stratégies de recueil de données

En dehors de l'hétérogénéité des définitions utilisées par les chercheurs, la variabilité des estimations rapportées dans les études peut être rapprochée de la grande diversité des stratégies de repérage des conduites problématiques chez les patients.

Les modalités de dépistage peuvent ainsi varier entre les études, certains diagnostics étant établis à l'aide d'un outil clinique standardisé quand d'autres s'appuient sur un entretien clinique et l'expérience professionnelle du prescripteur. Le dépistage d'usages considérés problématiques peut également reposer sur des données déclaratives, sur des tests urinaires ou sur ces deux modalités croisées. Il peut être réalisé par un professionnel formé en addictologie et expérimenté ou bien par un professionnel débutant dans le champ de la prise en charge de la douleur et peu ou pas formé à la prescription d'antalgiques opioïdes. Par ailleurs, les structures de soins considérées dans les études peuvent ne pas être les mêmes (centres anti-douleurs, cabinets de médecine générale, cabinets de soins dentaires...) aboutissant à des estimations là encore différentes. Par exemple, alors que trois études observationnelles menées auprès de patients suivis en médecine de ville pour des douleurs chroniques évaluent cette prévalence à hauteur de 3 % à 26 %, sept autres études conduites auprès des patients suivis dans des centres anti-douleurs l'estiment d'entre 2 % à 14 % (Chou *et al.*, 2015). Enfin, il faut noter que les études peuvent également comporter des biais de sélection qui rendent

---

<sup>20</sup> Notons que les usages visant une automédication sont dès lors couverts par cette catégorie d'usage considéré problématique alors que cette conduite n'est peut-être pas perçue comme telle par le patient.

<sup>21</sup> Cette revue avait recensé 7 études.

difficile la comparaison entre leurs résultats, certaines d'entre elles excluant des patients avec des antécédents d'usage de drogues illicites, ou qui présentent des troubles mentaux.

Connaissances les plus récentes sur l'incidence du « trouble d'usage de substances » chez les patients traités par antalgiques opioïdes à 12 mois de suivi

S'il est impossible à ce stade de l'état des connaissances de tirer des conclusions solides sur la prévalence des divers « troubles d'usages » des antalgiques opioïdes prescrits, les travaux les plus récents fournissent des estimations de l'incidence des troubles d'usage de substances psychoactives parmi les patients en traitement.

La revue systématique de Chou *et al.* (Chou *et al.*, 2020a) explore ainsi les estimations de l'incidence et de l'exposition au risque d'usage problématique de substances parmi les utilisateurs d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription à partir de l'examen des deux études observationnelles recensées, répondant aux critères d'inclusion retenus, la plus ancienne a été menée aux Etats-Unis, la seconde au Royaume-Uni (Bedson *et al.*, 2019 ; Edlund *et al.*, 2014).

L'étude d'Edlund *et al.* (Edlund *et al.*, 2014) se propose de déterminer si l'exposition aux antalgiques opioïdes prescrits constitue un facteur de risque de « trouble d'usage de substances psychoactives » chez des patients souffrant d'une douleur non cancéreuse. Elle évalue l'incidence d'un trouble d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives (selon les critères et codes diagnostics de la 9<sup>ème</sup> révision de la Classification internationale des maladies-CIM-9) parmi près de 570 000 patients bénéficiant d'une couverture médicale<sup>22</sup>. Les auteurs concluent que les patients percevant une prescription de médicaments opioïdes sur une période de 12 mois encourrent un risque plus élevé d'abus ou de dépendance à des substances psychoactives par rapport aux patients à qui des médicaments opioïdes n'ont pas été prescrits. Comparé à l'absence de prescription d'opioïdes et après ajustement sur les variables de confusion (âge, sexe, antécédents d'addiction, diagnostic de troubles mentaux), l'utilisation d'opioïdes antalgiques chez des patients pris en charge pour des douleurs chroniques apparaît ainsi associée à un risque plus élevé d'abus et de dépendance pour toutes les doses d'opioïdes évaluées (faible dose : OR 15, IC à 95 % [10-21] ; dose moyenne : OR 29, IC à 95 % [20-41] ; dose élevée : OR 122, IC à 95 % [73 à 206]). L'étude montre néanmoins que le taux d'incidence d'abus ou de dépendance reste faible, estimé à 0,1 % dans l'échantillon global et 0,004 % parmi les personnes n'ayant pas reçu d'opioïdes prescrits.

Chez les patients traités avec des antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques, le taux d'incidence augmente avec la dose prescrite. Il s'élève à 0,72 % pour ceux qui reçoivent des prescriptions de faible dose, à 1,28 % parmi les patients bénéficiant d'une dose moyenne et 6,1 % chez les patients percevant de fortes doses d'antalgiques opioïdes.

S'agissant des douleurs aiguës, l'incidence est estimée à 0,12 % et demeure inchangée quelle que soit la dose prescrite. Les auteurs montrent également que l'intensité ou le type de douleur ne présagent pas d'un diagnostic d'usage problématique de substances psychoactives.

En revanche, il est à noter que les résultats varient selon les caractéristiques sociodémographiques des patients, ainsi qu'en fonction des comorbidités ou antécédents d'usages de substances licite ou illicites dépistées. Ainsi, les hommes présentent des taux plus élevés d'abus ou de dépendance (OR = 2,27, IC à 95 % [1,85, 2,78]) ainsi que les personnes plus jeunes. Être âgé de 18 à 30 ans multiplie par dix le risque d'abus ou de dépendance (OR 10,51, IC à 95 % [5,47, 20,20]) par rapport aux personnes de 65 ans et plus. Les patients présentant des antécédents de troubles mentaux se révèlent également plus

---

<sup>22</sup> Les données ont été extraites du « HealthCore Database » de 2000 à 2005.

à risque (OR 3,12, IC à 95 % [2,41-4,04]) ainsi que ceux qui avaient été repérés par le passé pour des troubles liés à des consommations d'alcool (OR 3,22, IC à 95 % [1,79-5,80]) ou d'usage de substances illicites<sup>23</sup> (OR 8,26, IC à 95 % [4,74-14,39]).

Même s'il ne s'agit pas de sa finalité principale, l'étude de Bedson *et al.* (Bedson *et al.*, 2019) apporte également des éclairages sur le risque de dépendance aux substances psychoactives illicites. Elle repose sur une base de données cliniques de 20 millions de patients inscrits dans plus de 650 structures de soins primaires implantées dans tout le Royaume-Uni, représentative de la population britannique en termes d'âge, de sexe et de caractéristiques ethniques. La définition de « troubles d'usage » repose sur les critères et les codes de diagnostic de la CIM-10. D'après cette étude, un peu plus de 98 000 patients se sont vu prescrire des antalgiques opioïdes à long terme pour des douleurs chroniques pendant la période de l'étude. Les résultats révèlent un surrisque de dépendance par rapport à l'absence de traitement à long terme, après ajustement sur une série de variables (liste non exhaustive : âge, sexe, tabagisme, statut alcoolique, indice de masse corporelle, dépression, utilisation de médicaments anti-inflammatoires non-astéroïdaux...). Toutes choses égales par ailleurs, l'étude conclut à un risque presque trois fois plus élevé de dépendance chez les usagers d'antalgiques opioïdes comparé aux non usagers (HR : 2,83, IC à 95 % [2,13 à 3,76]).

#### **Les prescriptions d'antalgiques opioïdes en France : données de contexte**

##### *Une consommation prédominante d'opioïdes faibles*

D'après les données de remboursement de l'assurance maladie, près de 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgique opioïde en 2015, les remboursements d'opioïdes faibles représentant 98 % des personnes bénéficiaires. Parmi eux, le tramadol puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol sont les antalgiques opioïdes les plus utilisés. S'agissant des opioïdes forts, la morphine et l'oxycodone sont à présent pratiquement autant consommés, vient ensuite le fentanyl.

##### *Stabilité pour les opioïdes faibles mais hausse des opioïdes forts*

D'après l'ANSM, sur la période 2006-2017, la consommation d'antalgiques opioïdes faibles a diminué de 59 %, passant de 59 à 24 doses définies journalières (DDJ)/1 000 hab./jour, tandis que celle des opioïdes forts a augmenté de 45 %, de 2,0 à 2,9 DDJ/1 000 hab./jour. L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque la hausse la plus importante. Globalement, l'augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes enregistrée au cours de la dernière décennie s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur. L'étude de Chenaf *et al.* (Chenaf *et al.*, 2019) menée à partir d'une base de patients de l'Assurance maladie réunissant plus de 700 000 personnes bénéficiant d'au moins un remboursement d'antalgiques opioïdes montre cette évolution. Ainsi, en 2004, 88 % des personnes recevant des antalgiques opioïdes ont bénéficié d'une prescription dans le cadre d'une prise en charge d'une douleur non cancéreuse, elles étaient 91 % en 2017. Les patients traités pour une douleur aiguë avec des opioïdes représentaient 70 % d'entre eux, la douleur chronique 15,2 % des usagers d'antalgiques (principalement pour des douleurs de dos, suivies de l'ostéoartrite et de douleurs neuropathiques). Un peu plus de la moitié étaient des femmes (57 %) et le groupe de 45-65 ans étaient les plus représentés (35,4 %), suivis des 25-45 ans (28,4 %) et des + de 65 ans (27,3 %). Les personnes présentant un diagnostic pour trouble de santé mentale représentaient 8,5 % de l'échantillon et la part ayant reçu un diagnostic positif de trouble d'usage d'opioïde était très marginale (0,4 %).

##### *La France parmi les pays européens le moins consommateurs d'opioïdes forts*

Selon l'ANSM (ANSM *et al.*, 2019), la France est avec l'Italie le pays dans lequel les antalgiques opioïdes forts (la morphine, l'oxycodone et le fentanyl...) sont les moins consommés<sup>24</sup>. Elle est cependant le 4<sup>ème</sup> consommateur d'antalgiques opioïdes faibles, après le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Allemagne qui figurent parmi les trois pays présentant les plus fortes consommations d'antalgiques opioïdes (source : IMS MIDAS et données publiques, citée par (ANSM *et al.*, 2019).

<sup>23</sup> Outre les opioïdes.

<sup>24</sup> Un constat déjà relevé par les experts réunis par l'INSERM (INSERM, 2012).

## Foisonnement de travaux sur les facteurs explicatifs de l'épidémie

La crise des opioïdes à laquelle a été confrontée l'Amérique du Nord a donné lieu à un foisonnement de travaux de recherche sur l'origine et les principales causes de l'épidémie. Les publications identifiées concernent au premier chef la situation aux Etats-Unis. Les facteurs explicatifs sont variés et les relations et interactions entre les différents éléments explicatifs sont complexes (Speed *et al.*, 2018) (Davis *et al.*, 2019 ; Smith *et al.*, 2019).

La singularité des surdoses mortelles enregistrées entre 1999 et 2010 en Amérique du Nord réside principalement dans l'implication d'opioïdes prescrits à visée antalgique alors que les surdoses des années 1980-1990 impliquaient majoritairement l'héroïne (Vodovar *et al.*, 2019). Au travers de l'analyse d'une cinquantaine d'études observationnelles conduites aux Etats-Unis et au Canada, King *et al.* (King *et al.*, 2014) identifient trois catégories d'hypothèses explicatives de l'épidémie : les facteurs de type systémique et environnemental, les facteurs relatifs aux pratiques de prescription des opioïdes dans le cadre des traitements antidouleurs et, les facteurs comportementaux et relatifs à la socio-démographie des populations (King *et al.*, 2014).

### *Facteurs systémiques*

King *et al.* (King *et al.*, 2014) soulignent l'influence de la modification du cadre de référence de la prise en charge de la douleur et des nouvelles orientations données aux médecins prescripteurs par les sociétés savantes afin de faciliter l'accès aux antalgiques opioïdes. Ils rapportent ainsi le rôle exercé par les lobbies des organisations professionnelles et des groupes d'influence en représentation de patients depuis le début des années 1990 qui ont conduit à la diffusion de guides professionnels et de recommandations issues de conférences de consensus sur les prescriptions d'opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique.

Les auteurs évoquent également l'influence des médias, certaines études suggérant un lien entre l'augmentation du nombre de décès et la popularité grandissante des opioïdes véhiculée par les médias ; quelques-unes d'entre elles suggèrent l'influence des médias sur la décision des médecins légistes d'effectuer la recherche de certains opioïdes dans les analyses toxicologiques.

Les caractéristiques spatiales et géographiques sont les deux autres déterminants systémiques rapportés par les études. Les spécificités des profils des populations concernées sont marquées selon les zones géographiques et les lieux de recrutement des études mais l'hétérogénéité des études rend ces données difficilement interprétables.

### *Facteurs portant sur les pratiques de prescription*

Trois facteurs concomitants expliquent l'augmentation forte du nombre de décès enregistrés entre 1999 et 2010 : l'évolution en hausse croissante du nombre d'ordonnances d'opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur, la prescription de posologies de plus en plus élevées et la dispensation grandissante d'opioïdes synthétiques (comme la méthadone et le fentanyl de fabrication pharmaceutique) et semi-synthétiques (comme l'oxycodone), alors que celle des opioïdes plus faibles (telle que la codéine et la mépéridine<sup>25</sup>) diminuaient sur la même période. Rapportées par plusieurs études, les prescriptions de méthadone et d'oxycodone se démarquaient des autres opioïdes dans l'augmentation du nombre de décès enregistrés.

---

<sup>25</sup> Opiode de synthèse d'action voisine de celle de la morphine, utilisé sous la forme de son chlorhydrate comme analgésique, sédatif et antispasmodique.

### *Facteurs portant sur les usagers*

King *et al.* (King *et al.*, 2014) identifient un amalgame de facteurs explicatifs impliqués dans l'usage non conforme au cadre médical des opioïdes obtenus sur prescription. Les études rapportent les motivations suivantes :

- S'initier aux substances psychoactives au travers de la prescription médicale dans un contexte moins stigmatisant que celui de substances illicites.
- S'automédiquer.
- En faire usage en tant que drogue récréative ou en lien avec une addiction aux opioïdes.
- Redistribuer une partie de la prescription auprès de tierces personnes auxquelles le traitement n'est pas destiné.

Bien que les études s'accordent sur l'hypothèse d'un lien entre des usages non conformes au cadre médical et l'augmentation croissante du nombre de décès par surdose d'opioïdes obtenus sur prescription, les auteurs de la revue soulignent l'absence d'éléments d'estimation concrets sur la part de la mortalité attribuable à ces usages non conforme au cadre médical et, plus précisément, sur l'évolution de leur contribution au cours des deux décennies analysées.

Deux autres hypothèses explicatives rapportées par cette revue concernent le nomadisme médical et les pratiques de poly-usage de substances par des personnes consommant des opioïdes hors du cadre thérapeutique de prise en charge. De nombreuses études font état de la présence de plus d'une substance consommée en cause dans les analyses toxicologiques réalisées pour une partie des personnes décédées (King *et al.*, 2014).

### III. L'expérience des personnes prises en charge dans le cadre des traitements contre la douleur avec des antalgiques opioïdes

#### Corpus étudié

Les études identifiées (une quarantaine de références<sup>26</sup>) sont issues en grande majorité d'Amérique du Nord, les autres travaux examinés ont été conduits dans six pays : Australie, Danemark, France, Pologne, Suède, Royaume-Uni. Près d'un tiers des articles ont été publiés dans des revues à comité de lecture relevant de la médecine sociale, de la médecine interne, de la santé publique, des sciences de l'infirmier ou de la santé palliative ; les autres dans des revues de champs pluridisciplinaires d'études sur les drogues et d'études sur la douleur (*Pain, Journal of Pain*), deux en psychologie.

La majorité des recherches interrogent des patients affectés par des douleurs chroniques, bien qu'une partie des études abordent les problématiques liées aux douleurs aiguës, post-opératoires.

Une grande diversité de pathologies chroniques sont concernées, parfois cumulées pour certains patients : lombalgie chronique, arthrite (hanche, genou), fibromyalgies, trouble du système nerveux périphérique, céphalées. Une partie de ces douleurs sont consécutives à une diversité d'accidents (brûlure, amputation...) et déclarées depuis au minima un an et jusqu'à plus de 30 ans par les patients.

Ces derniers reçoivent un antalgique opioïde depuis trois mois au minima et jusqu'à plus de 3, 5 ou 10 ans. Cette donnée n'est pas toujours mentionnée dans les études.

Les opioïdes prescrits sont rarement précisés dans les études. Celles qui le font mentionnent les molécules suivantes : oxycodone, hydrocodone, morphine, Endone, Kapanol, méthadone (au titre d'antidouleurs). Une partie des patients reçoivent également d'autres médicaments en vue de traiter des troubles associés tels que l'anxiété ou l'insomnie.

En termes de méthodologie, on note une prédominance d'études réalisées à partir d'entretiens individuels approfondis en face-à-face ou par téléphone. Les analyses s'appuient également sur des entretiens collectifs (de type « focus group ») ainsi que sur des observations de consultation pour un petit nombre d'études. Quelques travaux ont recours à des méthodes mixtes. Une partie des études, moins nombreuses, reposent sur des interviews croisées entre patients et prescripteurs.

La taille des échantillons des personnes interrogées varie d'une dizaine de patients à plus de 100 patients pour quelques études. Les sites de recrutement sont également variés (médecine de premier recours, structure de prise en charge de la douleur, services d'urgence, dispositif spécialisé en addictologie, registres de surdoses pour retrouver les patients n'ayant pas succombé ou des membres de leurs entourage...)

En termes de profils, les patients n'ont pas de passé d'usages d'opioïdes illicites pour la plupart, une partie des interviewés ayant été usagers de drogues illicites par le passé ou bien étant toujours usager de drogues au moment de l'enquête mais consommant des opioïdes pour le traitement de douleurs chroniques ou aiguës. Ces profils de patients sont mélangés dans une partie des travaux.

Dans la majorité des études, l'âge moyen des personnes interviewées est supérieur à 40 ans, et supérieur à 50 ans dans un grand nombre d'études. La répartition entre hommes et femmes est en général équilibrée.

---

<sup>26</sup> Certaines sont des revues narrative synthétisant plusieurs dizaines d'études.

Le corpus d'études recensé présente un certain nombre de limites. Les différents travaux ne donnent pas le même niveau d'information sur le profil des patients interrogés. En particulier le statut passé ou présent d'usager de substances illicites prescrites ou non n'est pas toujours mentionné. Quand les usages de drogues hors prescriptions à visée antalgique sont mentionnés, les études spécifient rarement si les patients bénéficient ou non d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). Quand c'est le cas, il n'est pas possible de déterminer dans quelle mesure les problématiques liées aux antalgiques opioïdes se distinguent ou pas de celles afférentes aux autres produits consommés pour les différents profils de patients. Par ailleurs, les études donnent des informations fragmentaires sur les médicaments prescrits. Les dosages sont rarement précisés, de même que les éventuels traitements associés. Excepté une étude identifiée, les travaux qualitatifs n'interrogent pas spécifiquement des patients qui auraient été victimes d'une surdose non mortelle.

Dans leur ensemble, les études qualitatives examinées visent à mieux comprendre l'expérience des antalgiques opioïdes prescrits dans le cadre du traitement de la douleur du point de vue des patients qui en bénéficient et des médecins prescripteurs. Les chercheurs explorent le vécu de ces thérapies, les connaissances, représentations et postures adoptées à leur égard de part et d'autre, ainsi que les modalités d'échanges entre les patients et leurs médecins. Les bénéfices, risques ou dommages effectifs ou anticipés sont abordés ainsi que, plus marginalement, les trajectoires de soins.

Les chercheurs situent les problématiques explorées dans un double contexte : l'accroissement du recours aux antalgiques opioïdes, lié à la reconnaissance des problématiques de douleurs chroniques et aiguës d'une part, la crise sanitaire survenue aux États-Unis et les mesures gouvernementales adoptées en réaction à cette dernière d'autre part. Ils positionnent leurs travaux comme venant nourrir les réponses devant être apportées face à la crise et aux possibles difficultés rencontrées par les prescripteurs (diagnostic incertain, effets indésirables des médicaments...). Les chercheurs valorisent la nécessité de connaître les besoins exprimés par les patients et par les prescripteurs ainsi que les répercussions des mesures gouvernementales sur l'expérience de ces thérapies.

Bien que la crise sanitaire constitue ainsi la toile de fond de la plupart des travaux, les patients interrogés dans la quasi-totalité des études qualitatives ne sont pas engagés dans des usages problématiques des médicaments opioïdes prescrits. L'addiction est omniprésente au titre de préoccupation majeure pour eux comme pour leurs prescripteurs mais les patients inclus dans les études ne rapportent pas de conduite addictive liée aux opioïdes prescrits. Par ailleurs, s'il est considéré que les patients traités avec des antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques se conforment rarement pleinement aux prescriptions, étant susceptibles de consommer des quantités de médicaments supérieures aux prescriptions médicales, la recherche montre que s'agissant de traitements de long terme, les doses prises sont inférieures aux doses prescrites (Paterson *et al.*, 2016 ; WHO, 2003)

Privilégier une analyse des conduites individuelles sous l'angle d'une surconsommation des médicaments opioïdes prescrits correspond à une simplification réductrice de la réalité (Lewis *et al.*, 2010). Dans les faits, ces traitements ne sont pas associés, pour la majorité des patients, à un usage non contrôlé ou problématique. En revanche, les patients se trouvent pris dans les représentations dramatiques désormais associées à la prise d'antalgiques opioïdes. Elles alourdissent le stigmate qui est indissociable de leur expérience de patient présentant des douleurs chroniques en particulier, désormais doublé d'une suspicion ou du stigmate de « drogué ». Selon certains auteurs, le stigmate affectant les antalgiques opioïdes se serait « institutionnalisé » au sein du système de santé (Antoniou *et al.*, 2019). Outre la stigmatisation accrue des patients, des études pointent des effets possiblement contreproductifs des mesures prises en réaction à la crise sanitaire susceptibles d'augmenter les vulnérabilités d'une partie des patients et compliquant les pratiques des professionnels de santé.

L'expérience des traitements opioïdes prescrits dans le cadre de la douleur telle qu'étudiée dans les enquêtes qualitatives force ainsi à mettre en question la façon dont les problèmes sont posés dans les analyses et représentations dominantes. Les différents axes structurant l'expérience des antalgiques prescrits du point de vue des patients sont développés ci-après.

## Connaissance et perception des antalgiques opioïdes

### Des molécules redoutées mais réputées efficaces

Globalement, les patients rapportent une perception fortement ambivalente des médicaments opioïdes, en particulier s'agissant des opioïdes forts. Ils redoutent leur potentiel addictif et le fait d'être considéré comme des « addicts ». Les patients interrogés dans les études se révèlent ainsi fortement perméables aux représentations dominantes faisant des antalgiques opioïdes des substances dangereuses auxquelles le statut de médicament est refusé. Les travaux montrent qu'ils sont globalement réfractaires à la prise d'antalgiques opioïdes, par peur d'en devenir dépendant, parce qu'ils dénigrent eux-mêmes des molécules à leurs yeux réservées « aux drogués » ou encore parce qu'ils ont honte ou craignent d'être stigmatisés. Le risque d'addiction est placé dans certaines études avant les risques de tout autres effets secondaires (Hadlandsmayth *et al.*, 2018). Des patients peuvent témoigner de leur peur de dériver vers un usage problématique (Irwin *et al.*, 2021), dont la dépendance (Smith *et al.*, 2015). Toutefois la plus grande crainte partagée par tous les patients interrogés dans les études est le stigmate associé à ces molécules.

Aussi, aux yeux des patients, les antalgiques opioïdes sont généralement perçus comme l'ultime option thérapeutique, qui ne doit être mobilisée qu'en dernier recours, en cas d'échec de toutes les autres thérapies possibles (Hadlandsmayth *et al.*, 2018). Des patients témoignent ainsi avoir supporté des douleurs pendant plusieurs années avant de se résoudre à accepter ces médicaments (Zheng *et al.*, 2013), ou bien avoir refusé d'y avoir recours par crainte d'une addiction (Matthias *et al.*, 2013).

Symétriquement, ces médicaments sont toutefois perçus comme plus puissants que d'autres molécules et donc potentiellement plus efficaces contre la douleur, comparé à d'autres médicaments ou alternatives thérapeutiques (Hadlandsmayth *et al.*, 2018 ; Sullivan *et al.*, 2010).

Pour une partie des patients, les opioïdes apparaissent également comme une option thérapeutique sûre parce qu'ils sont délivrés par du personnel médical. Les patients perçoivent ici la prescription de ces antalgiques comme une protection par rapport aux risques que présentent ces molécules. D'autres voies d'accès les rendraient selon eux plus vulnérables aux possibles dérapages vers un usage incontrôlé (Smith *et al.*, 2015).

### Acquisition progressive de savoirs sur des substances méconnues

Les études mettent en avant une faible connaissance des opioïdes notamment à l'initiation des traitements. Les patients rapportent avoir reçu peu ou pas d'informations de la part des professionnels de santé en particulier quand le traitement a été initié à l'hôpital (Mueller *et al.*, 2017), sur les effets indésirables des molécules ainsi que sur la durée du traitement (Paterson *et al.*, 2016). Le manque d'information sur ces médicaments peut conduire à des attentes irréalistes quant à leurs effets (De Sola *et al.*, 2020).

Les patients acquièrent des connaissances sur ces médicaments au cours du temps en recourant à une diversité de sources : pharmaciens, pairs, internet, télévision, entourage amical, ainsi que leurs soignants, médecin de premier recours ou praticien exerçant dans une clinique de la douleur. Les prescripteurs et dispositifs de soins ne paraissent pas être les sources d'information principales. Les travaux soulignent que les canaux non-officiels occupent une place importante voire dominante parmi les sources d'information mobilisées (Paterson *et al.*, 2016 ; Smith *et al.*, 2015).

Des moments clés du parcours de soin poussent à la recherche d'informations supplémentaires, notamment quand il est question d'adopter un opioïde plus fort que les antalgiques prescrits jusque-

là. Les patients qui se disent bien informés sur ces médicaments puisent dans leurs connaissances une source de réconfort ou, à l’opposé, éprouvent davantage d’inquiétudes. Mieux connaître les risques potentiels d’addiction et de surdoses permet à une partie des patients de se sentir protégés. Comparant leur usage des opioïdes aux conduites à risque, ils se sentent protégés quand d’autres, ignorant le potentiel addictogène de ces molécules redoutent d’autant plus les opioïdes qui leur sont prescrits (McCrorie *et al.*, 2015).

### Les effets des traitements : une ambivalence irréductible entre bénéfices et dommages

Pour les patients souffrant de douleurs chroniques, les plus interrogés dans la littérature, l’expérience des antalgiques opioïdes prescrits est prise en tension entre leur vécu de la douleur, sa réception sociale et les stigmates affectant ces médicaments. Les patients se montrent soumis à un arbitrage constant entre leur impossibilité de vivre avec un niveau de douleur ayant transformé leur vie en véritable « enfer » et leur crainte ou rejet des opioïdes prescrits. Être en traitement signifie toutefois la gestion de difficultés tout aussi coûteuses ou complexes que celles liées à la vie sans traitement.

« Sortie de l’enfer », retour à la vie sociale et reconstruction de soi

La douleur chronique constitue une épreuve qui va bien-delà de la confrontation avec des souffrances physiques décrites comme insoutenables. Les patients interrogés dans les études rapportent une expérience de vie où la douleur irrigue en les empêchant l’ensemble de leurs engagements personnels et sociaux : perte de leur travail ou arrêts maladies à répétition, perte d’autonomie et d’indépendance dans la vie de tous les jours, incapacité à effectuer un ensemble de tâches quotidiennes allant de l’éducation des enfants à l’entretien du logement... (Al Achkar *et al.*, 2017 ; Brooks *et al.*, 2015 ; Ljungvall *et al.*, 2020 ; Vallerand et Nowak, 2009). Parallèlement, la douleur chronique est également synonyme d’une épreuve morale. Les personnes se sentent perçues avant tout à travers leurs incapacités (à se mouvoir, à être disponible, à tenir des engagements quotidiens, ...) et enfermées dans une identité dévalorisante. Elles doivent déployer une aptitude à faire face à l’humiliation de ne pouvoir assumer leurs rôles sociaux mais aussi d’être perçues avant tout comme un être défaillant. La douleur absorbe leur identité et empêche toute projection (Harris *et al.*, 2003 ; Ljungvall *et al.*, 2020 ; Morley *et al.*, 2005 ; Smith et Osborn, 2007). Il en résulte une profonde détresse psychologique, à l’origine pour certains de pensées suicidaires ou d’une démarche d’isolement accru (Ljungvall *et al.*, 2020 ; Vallerand et Nowak, 2009). À proprement parler, le soulagement de la douleur pour ces patients est perçu comme une question de vie ou de mort. Les patients rapportent ainsi qu’ils n’ont d’autres choix que la prise d’antalgiques opioïdes alors même qu’ils sont généralement réfractaires à cette option thérapeutique.

Avec ces médicaments prescrits, les douleurs et difficultés associées ne disparaissent pas mais elles deviennent supportables, ce qui constitue un changement considérable. Les patients rapportent recouvrer des capacités fonctionnelles leur permettant de s’engager dans des activités importantes à leurs yeux. En termes d’identité, les opioïdes prescrits permettent de réduire l’écart entre la personne qu’ils souhaiteraient être, un individu en pleine possession de ses moyens et celle dans laquelle la douleur les enferme, un être déficient.

### Nouvelles vulnérabilités : effets secondaires des médicaments et stigmatisation

Les médicaments opioïdes occasionnent un nombre important d’effets secondaires. Bien que tous ces effets possibles ne se manifestent pas au même titre pour tous les patients, ils sont décrits comme des handicaps lourds à gérer et globalement mal vécus : constipation, somnolence, fatigue, pertes de mémoire, cauchemars, perte de libido, maux de tête, nausées, sécheresse buccale, sudation, etc., mais aussi baisse de moral voire accès dépressif, bien que ces dimensions émotionnelles puissent être plus largement liées à l’expérience de la douleur (Brooks *et al.*, 2015 ; Goshua *et al.*, 2018 ; Größ *et al.*, 2019 ; Paterson *et al.*, 2016). Les études soulignent le rôle décisif joué par les pairs et par l’entourage pour supporter au mieux ces dommages pour autant que ces derniers, la famille en particulier, se montrent

pleinement compréhensifs quant aux douleurs vécues (De Sola *et al.*, 2020 ; Finlay et Elander, 2016 ; Jamison et Virts, 1990 ; Zheng *et al.*, 2013).

Alors même que l'addiction est fortement redoutée, la plupart des patients interrogés dans les études ne mentionnent pas en subir les dommages. Les risques de dépendance et de surdoses se matérialisent pour eux sous la forme de stress éprouvé et de stigmates mais très rarement comme un dommage effectif (Blake *et al.*, 2007 ; Brooks *et al.*, 2015 ; De Sola *et al.*, 2020 ; Uhrbrand *et al.*, 2020 ; Vallerand et Nowak, 2010). Les patients peuvent également se dire « sous le contrôle » des opioïdes et « à la merci » des prescripteurs mais sans employer le terme de dépendance. Ils mettent ici en avant un vécu moral et social plutôt qu'une condition physique qui serait liée aux effets des molécules.

Contre-intuitive au regard des craintes suscitées par ces thérapies, la situation de ces patients peut s'expliquer par le fait que les problématiques de « dérapages » pourraient concerner majoritairement des personnes qui acquièrent et consomment ces médicaments en dehors d'un contact direct avec un acteur de santé, là-où les études examinées interrogent des patients suivis par des professionnels (Kennedy-Hendricks *et al.*, 2016 ; McCabe *et al.*, 2007 ; McCauley *et al.*, 2013 ; Neill *et al.*, 2020 ; Silvestre *et al.*, 2017).

Le dommage qui se dégage des études qualitatives qui interrogent les patients concerne la stigmatisation sociale subie une fois en traitement (Antoniou *et al.*, 2019 ; Arnaert et Ciccotosto, 2006 ; Brooks *et al.*, 2015 ; Gruß *et al.*, 2019 ; Nichols *et al.*, 2020). L'image négative des opioïdes prescrits, ainsi que la panique suscitée par la crise sanitaire, entraînent une forme de défiance à leur égard, y compris parfois de la part de leur entourage, qui occasionne une détresse psychologique ainsi que des douleurs accrues pour certains. La stigmatisation sociale se révèle plus marquée encore pour les usagers ou ex-usagers de drogues illicites sollicitant une prescription d'opioïdes en vue de traiter une douleur (Baldacchino *et al.*, 2010 ; Dassieu et Roy, 2020).

Une partie des patients rapportent ainsi être suspectés de ne pas véritablement souffrir, de rechercher les effets « récréatifs » des opioïdes et d'instrumentaliser les prescripteurs à cet effet. Il s'agit d'une nouvelle épreuve morale à laquelle certains répondent en masquant leur situation à leur entourage ce qui est une source de stress et de malaise supplémentaire (Vallerand et Nowak, 2010).

Outre cette épreuve morale, les stigmates associés aux opioïdes prescrits peuvent aussi se traduire sous forme de barrières pour y accéder ou y avoir recours. La pression subie ou projetée sur l'entourage et le monde médical détourne une partie des patients de ces médicaments (St Marie, 2016 ; Uhrbrand *et al.*, 2020 ; Vallerand et Nowak, 2010). Ils se trouvent pris dans des cercles vicieux, redoutant les effets secondaires des médicaments tout autant que le risque de ne plus pouvoir en bénéficier pour soulager leurs douleurs.

Au total, les opioïdes prescrits exposent les patients à une série de dommages au plan physique, social, psychologique et émotionnel. Le soulagement se révèle en conséquence souvent « cher payé », les patients se trouvant pris dans une situation de tension permanente entre les bénéfices apportés par les traitements et les dommages associés (Nichols *et al.*, 2020). Ces deux pôles occasionnent un conflit interne qu'une partie des patients gère en critiquant et en se détournant des traitements (Al Achkar *et al.*, 2017 ; Matthias *et al.*, 2018) quand d'autres valorisent l'amélioration de leur qualité de vie et le maintien en traitement (Brooks *et al.*, 2015 ; Penney *et al.*, 2017), les uns comme les autres déployant des stratégies autonomes de contrôle de la douleur ou valorisant des thérapies alternatives.

## Trajectoires en traitement

Quelle que soit l'étape de leur parcours en traitement, les personnes interrogées dans les études sont confrontées à la difficulté de construire et tenir une position d'équilibre. Elles sont exposées à un niveau d'incertitude difficile à réduire ou à maîtriser quant à l'amélioration de leur expérience de la douleur et des traitements. Il en résulte une fragilité entraînant des postures parfois radicalement opposées à l'égard des médicaments parmi les patients mais aussi des changements de postures au fil

du temps pour un même patient. Une ambivalence à l'égard des antalgiques opioïdes perdure dans le temps ou ressurgit après un période de stabilisation du rapport de l'individu à ces médicaments.

### Les entrées en traitement

L'initiation des prescriptions d'antalgiques opioïdes intervient à l'issue d'expériences de la douleur distinctes les unes des autres : après plusieurs années de douleur chronique ou immédiatement après un accident ou une opération chirurgicale occasionnant une douleur aiguë ou chronique.

Pour une partie des patients l'obtention d'antalgiques opioïdes est parfois d'autant plus tardive que la douleur rapportée est dite invisible, impossible à mesurer pour les professionnels de santé à l'aide des outils de diagnostic disponibles. Le parcours de soin avant l'accès aux opioïdes est ainsi parfois long et aventureux, les patients n'étant adressés vers des services compétents qu'après une expérience de douleurs intenses étalées sur plusieurs années, faite de multiples déconvenues dans leurs interactions avec le système de soins (De Sola *et al.*, 2020).

L'attitude des patients se partage entre une acceptation instantanée de ces traitements perçus comme une conséquence logique des maux éprouvés ou bien par un refus de ces médicaments qui persiste parfois pendant plusieurs années (Paterson *et al.*, 2016 ; Zheng *et al.*, 2013). La réticence à l'égard de molécules redoutées est la plus fréquemment rapportée dans les travaux.

Un travail d'acceptation est ainsi nécessaire, pour la plupart des patients, concernant la prise d'antalgique opioïdes dont ils redoutent les effets secondaires, mais aussi pour les patients atteints de douleurs chroniques, parce qu'ils entrent dans un traitement de long terme et doivent reconnaître que l'horizon de leur souffrance n'est pas la guérison. Il s'agit d'un processus continu d'acceptation de leur condition de malade chronique qui ne porte pas ses fruits pour tous. Des travaux montrent une évolution dans le positionnement de ces patients initialement opposés à ces traitements, allant dans le sens d'une acceptation active au fil du temps et des connaissances acquises ou bien d'une résignation au fait de poursuivre le traitement (Brooks *et al.*, 2015).

Les médicaments opioïdes prescrits pour des douleurs chroniques mais qui sont utilisés dans le traitement de la dépendance aux opiacés, tels que la méthadone par exemple, entraînent un travail d'acceptation spécifique. Pour les patients n'ayant pas de passé d'usage de drogues, une première étape consiste à déconstruire leur représentation de ces médicaments en vue de se détacher du stigmat stipulant qu'ils sont réservés aux « junkies ». L'acquisition de connaissances sur leur rôle dans le traitement des douleurs chroniques, ainsi que le soutien de leur famille et des professionnels de santé jouent un rôle décisif dans ce sens (Arnaert et Ciccotosto, 2006).

### Évolution de la posologie et des postures face aux médicaments

À court, moyen ou long terme, des patients décrivent des stratégies visant à contrôler/auto-réguler les médicaments prescrits en s'appuyant sur leurs propres connaissances et savoirs expérientiels. Les patients tâtonnent, modulent les doses ou les formes galéniques (orales, dermiques) prescrites pour éprouver l'effet des médicaments et constater par eux-mêmes la posologie qui leur semble la plus sûre et la plus efficace. Certains témoignent ainsi avoir arrêté brutalement leur traitement comme pour se convaincre qu'ils en avaient besoin. Ce type de conduite est particulièrement dangereux, susceptible d'entraîner l'admission aux urgences du patient (Paterson *et al.*, 2016). Pour autant, cela révèle une nécessité de s'approprier le traitement, qui n'est pas spécifique aux antalgiques opioïdes.

Pour une partie des patients, des études rapportent une augmentation progressive des doses dans le temps, programmée avec le professionnel de santé ainsi que la prescription de médicaments associés visant notamment à contrer les effets secondaires. Certains disposent ainsi progressivement d'une médication lourde qui est une source d'inquiétude pour eux. La prise de médicaments à long terme peut également être émaillée de période de réduction, voire d'arrêts, à l'occasion desquels certains patients subissent un syndrome de sevrage qui les conduit à programmer des réductions plus progressives (Paterson *et al.*, 2016).

Le souhait de stopper ou limiter les doses est généralement très marqué y compris quand les douleurs ressenties mériteraient le maintien ou l'augmentation des prescriptions (Sullivan *et al.*, 2010). Les patients craignent toutefois simultanément un retour à un niveau de douleur insupportable s'ils réduisent la posologie ou s'ils renoncent à ces traitements (Frank *et al.*, 2016).

Il est à noter que le positionnement des patients à l'égard des opioïdes et les éléments qui influencent leur posture à l'égard de ces médicaments sont en partie analogues à ce qui a été démontré s'agissant d'autres traitements de long terme (Pound *et al.*, 2005). Les auteurs montrent que pour une partie des patients, les médicaments opioïdes ne présentent pas de spécificité en tant que telle sur ce qui va influencer la façon dont ils se représentent les médicaments et se positionnent par rapport à leur traitement (Paterson *et al.*, 2016).

#### Diminuer ou arrêter les traitements : vulnérabilités ou supports soulignés par les patients

Comme celle d'entrer en traitement, la décision de renoncer aux traitements à plus ou moins long terme procède de l'arbitrage réalisé par les patients entre les bénéfices et les dommages associés aux médicaments dans le cadre de leur expérience de vie avec des douleurs chroniques. L'arbitrage est délicat et place à nouveau les patients dans une situation de tension suscitant questionnements et anxiété. Les travaux rapportent une diversité de comportements selon que les patients situent la balance en faveur ou en défaveur du maintien des traitements. Une partie d'entre eux optent pour la réduction des doses, quand d'autres redoutent de retourner à leur expérience de la douleur antérieure au traitement d'une part, et/ou de devoir supporter le syndrome de sevrage des médicaments opioïdes d'autre part (Frank *et al.*, 2016 ; Uhrbrand *et al.*, 2020).

Diminuer les doses prescrites est un processus long et difficile pour les patients qui s'y engagent, provoquant ou accentuant leur anxiété. Ceux qui parviennent à réduire les doses de médicaments ingérés rapportent le rôle décisif joué par leur entourage ainsi que par leur(s) praticien(s) quand ces derniers les soutiennent activement dans leur démarche en leur manifestant leur confiance et leurs encouragements (Frank *et al.*, 2016 ; Matthias *et al.*, 2014).

Quand la diminution ou l'arrêt des traitements ne procède pas d'une décision des patients, ces derniers témoignent d'une grande vulnérabilité qui peut les conduire vers des comportements à risque qu'ils réprouvent par ailleurs : recours au marché noir pour l'obtention des médicaments, bascule vers des usages d'opioïdes ou autres drogues illicites pour lutter contre la douleur (voir ci-après : défiance et rupture de la relation thérapeutique).

#### Stratégies individuelles associées de gestion de la douleur et des dommages occasionnés par les opioïdes

Compte tenu de l'impact souvent insuffisant des antalgiques opioïdes pour atténuer la douleur et de leurs effets secondaires importants, les patients mettent en œuvre une série de stratégies additionnelles visant à mieux contrôler leur niveau de douleur d'une part et diminuer les effets indésirables de ces médicaments d'autre part. Une partie de ces stratégies sont mises en œuvre de façon autonome quand d'autres sont concertées avec le professionnel de santé, comme par exemple la prescription d'autres médicaments dont le cannabis thérapeutique en vue de réduire les nausées occasionnées par les opioïdes (Brooks *et al.*, 2015). Parmi les stratégies autonomes de contrôle recensées, les études signalent diverses modalités de régulation des prises de médicaments : planification des horaires, limitation des quantités de médicaments disponibles à domicile, refus d'augmenter les doses ou diminution des quantités ingérées quitte à devoir supporter un niveau de douleur plus important (Blake *et al.*, 2007 ; Ljungvall *et al.*, 2020 ; Paterson *et al.*, 2016). Une partie des patients peut décider de consommer d'emblée une dose inférieure à celle prescrite afin de ne pas déraper vers un usage incontrôlé qu'ils redoutent (Smith *et al.*, 2015). Les patients ont également recours à des stratégies alternatives de lutte contre la douleur : exercice physique, acupuncture, perte de poids, yoga, pratique religieuse, bâtons de marche... (De Sola *et al.*, 2020).

Pour se protéger de dérapages, certains patients signalent également constituer des stocks de médicaments à domicile. Bien que cette démarche semble contraire à l'objectif recherché, il s'agit pour eux de garantir la continuité de leur traitement en prévision d'une baisse ou d'une rupture de la délivrance décidée par leurs praticiens ou bien d'épisodes potentiels de douleurs accrues nécessitant la prise ponctuelle d'une dose supérieure à celle prescrite (Neill *et al.*, 2020).

Une diversité d'expériences des traitements sur le long terme...

Le vécu de la maladie et de l'usage d'opioïdes prescrits sur la durée se traduit dans une diversité d'expériences individuelles. Trois grands types d'expérience émergent des études. Pour une partie des patients, le vécu des traitements est tout autant douloureux après plusieurs années qu'à l'initiation de la thérapie. Les patients ont le sentiment que leur douleur et/ou les effets secondaires lourds des médicaments ne sont pas atténués voire sont plus marqués. Ils se disent en proie au désespoir. Un autre type d'expérience est rapporté par des patients ayant réussi à éprouver une stabilisation de leur douleur et des dommages associés aux médicaments. Ils témoignent d'une attitude optimiste leur ayant permis d'atteindre une forme de réconfort. Un troisième type d'expérience est rapporté par des patients valorisant des stratégies encore plus marquées de gestion de la douleur et des médicaments. Ces différentes expériences ne paraissent pas liées aux doses de médicaments prises. Le désespoir ou la satisfaction peuvent être rapportés par des patients qui sont engagés dans un processus de diminution des doses d'opioïdes prescrits ou bien qui sont stabilisés à une dose inférieure à la prescription initiale (Zheng *et al.*, 2013).

### Les trajectoires associées à des usages problématiques d'opioïdes antalgiques prescrits

Dans le corpus examiné, aucune étude n'aborde spécifiquement la trajectoire de patients non usagers ou ex-usagers de drogues ayant dérivé vers un usage problématique des médicaments opioïdes prescrits pour le traitement de leurs douleurs. Deux études explorent des trajectoires de patients mais sans distinguer le profil de ces derniers (usagers ou non usagers de drogues) pour l'une d'entre elles ou bien interrogeant uniquement des usagers de drogues pour la seconde.

La première étude de trajectoires porte sur un échantillon de 121 adultes diagnostiqués dépendants aux opioïdes dans les 12 derniers mois par une diversité de professionnels de santé (médecin de premier recours, addictologue ou autre spécialiste) (Stumbo *et al.*, 2017). Les auteurs retracent cinq types de trajectoires ayant conduit ces personnes à déclarer un usage problématique d'opioïdes prescrits rapporté pour la majorité d'entre elles à la volonté de diminuer une douleur chronique ou aiguë. La première trajectoire décrit une dérive vers un usage problématique d'opioïdes relié par les patients au besoin de diminuer une douleur insuffisamment contrôlée par le cadre thérapeutique proposé. En proie à une souffrance non supportable, ils témoignent avoir augmenté les doses ingérées dans une tentative d'automédication. La deuxième trajectoire concerne des personnes ayant reçu une prescription ponctuelle d'opioïdes pour traiter une douleur aiguë (post opératoire, problème dentaire). Ces patients décrivent le soulagement de leur douleur comme une expérience à la fois intense et agréable qui les incite à prolonger la prise d'antalgiques opioïdes jusqu'à dérapage. Les auteurs rapportent ces cas à une vulnérabilité spécifique de certaines personnes à l'exposition ponctuelle à ces substances. Une troisième trajectoire concerne des ex-usagers de drogues amenés à recevoir une prescription d'antalgiques opioïdes pour traiter une douleur chronique (dont celle associée aux migraines) ou aiguë (notamment suite à un accident du travail). De leur point de vue, cette prescription « réveille » leur addiction passée aux opioïdes. La quatrième trajectoire est décrite par des personnes percevant une prescription d'opioïdes pour traiter une douleur physique et qui découvrent à cette occasion l'impact de ces médicaments sur le soulagement de leur détresse émotionnelle. Le réconfort ressenti est tel, au plan physique mais aussi psychique (une dimension qu'ils ignoraient), que ces patients « s'accrochent » à ces médicaments, augmentant les doses ou les

consommant en dehors d'épisodes de douleurs physiques. La dernière trajectoire orientée vers une conduite problématique concerne des personnes ayant consommé des opioïdes prescrits pour un proche avec une visée récréative ou d'automédication. Les dérapages sont rapportés à leur motivation récréative inappropriée ou à l'absence de contact avec un professionnel de santé pour les personnes en quête d'effet antalgique.

Hormis les usagers ou ex-usagers de drogues, les personnes en difficulté avec leur usage d'opioïdes dans une visée de réduction de leur douleur décrivent une résistance à solliciter une prise en charge thérapeutique pour cet usage problématique en particulier dans les services d'addictologie. Plusieurs raisons sont avancées : la crainte de revivre un niveau de douleur insupportable en cas de retrait des substances consommées par les professionnels de santé ; le refus d'être en contact avec des usagers de drogues dans les services d'addictologie. Les personnes estiment décisif de distinguer « leur » addiction résultant pour elle de la dérive d'une personne en souffrance, de l'addiction des « drogués ». Se rendre dans une structure dédiée à la prise en compte de problèmes d'addictologie c'est se voir accoler une identité qui leur est étrangère et d'autant plus insupportable qu'elle est stigmatisante.

Une deuxième étude a été conduite auprès d'usagers de drogues pour examiner les trajectoires les ayant conduits vers un usage problématique d'antalgiques opioïdes (Rigg et Murphy, 2013). Parmi les trajectoires dégagées, les auteurs explicitent celles des usagers sollicitant un traitement pour soulager une douleur chronique ou aiguë, les autres trajectoires examinées n'étant pas liées à une problématique de douleur. Ces usagers témoignent n'avoir pas eu à cette occasion connaissance du potentiel addictif de ces traitements. Ils venaient chercher des médicaments anti-douleur, « pain killer » au sens strict. Leur expérience du traitement est que ces opioïdes se révèlent à la fois efficace pour soulager leurs douleurs et procurent des effets agréables (le « high »). Ce double effet positif dont le second était méconnu, incite ces usagers-patients à augmenter les doses, les obtenant soit en disant à leur prescripteur que la dose prescrite est insuffisante pour soulager leur douleur soit en sollicitant plusieurs prescripteurs si le premier leur oppose un refus.

## Relation patient médecin

### Un besoin de communication

Dans un grand nombre d'études, les médecins sont perçus par les patients comme insuffisamment informés sur les opioïdes et insuffisamment qualifiés pour gérer ces thérapies. Cela peut se traduire par des décisions non partagées ou par le sentiment pour les patients de se trouver livrés à eux-mêmes face à un professionnel démuni (Paterson *et al.*, 2016 ; Vallerand et Nowak, 2010 ; Zheng *et al.*, 2013). D'autres études (mais parfois les mêmes) fournissent des exemples de bonne entente et décisions partagées avec des médecins perçus comme compétents (Smith *et al.*, 2015 ; Vallerand et Nowak, 2010 ; Zheng *et al.*, 2013). Les patients peuvent également témoigner leur empathie quant à la difficulté des praticiens pour gérer ces thérapies complexes (Hadlandsmyth *et al.*, 2018 ; Vallerand et Nowak, 2009). Toutefois, nombre d'études soulignent le manque de communication avec leur prescripteur pointé à regret par les patients. La difficulté de la communication tout autant que le caractère décisif d'une bonne entente entre patient et praticien pour l'amélioration de la qualité de vie sont largement explorés par la littérature s'agissant des douleurs chroniques (Kenny, 2004 ; Matthias *et al.*, 2010 ; Werner et Malterud, 2003). Ces dimensions de la relation patient-médecin se posent avec plus d'acuité encore quand la prescription d'antalgiques opioïdes est engagée (Matthias *et al.*, 2014). Le manque de données sur l'efficacité à long terme de ces traitements pour le soulagement des douleurs chroniques ainsi que sur l'arbitrage entre les bénéfices et les risques pour les patients soulève un grand nombre d'incertitudes de part et d'autre. Une communication fluide entre patient et prescripteur favorise une gestion optimale de ces incertitudes (Matthias *et al.*, 2013).

Des patients interrogés dans les études se plaignent de n'avoir pas eu d'échanges sur les substances prescrites ou sur les alternatives thérapeutiques possibles dans différents lieux de soin notamment à l'occasion de l'initiation de ces traitements (Mueller *et al.*, 2017 ; Smith *et al.*, 2015). Des patients

pointent également un manque d'information au moment d'un changement dans leur prescription décidé par leur praticien (Chang et Ibrahim, 2017). Ils soulignent leur souhait d'être activement impliqués dans la conduite de leur thérapie. Ils aspirent à ce que leur praticien leur donne un espace de parole plus grand et prenne en compte leurs aptitudes à être co-acteurs du traitement (McCrorie *et al.*, 2015 ; Smith *et al.*, 2015 ; Zheng *et al.*, 2013). Des études pointent des échanges très pauvres aux yeux des patients, ces derniers considérant que leur expérience de la douleur est peu explorée, le praticien s'appuyant à leurs yeux sur des outils et interactions sommaires. Ils souhaiteraient pouvoir en dire plus sur leur expérience et être plus finement examinés. Il est à noter que ces constats et demandes sont rapportées par la majorité des patients atteints de douleur chroniques qu'ils bénéficient de médicaments opioïdes ou non (Warms *et al.*, 2005).

De façon plus globale, les patients avancent que le soutien et la communication avec leur(s) thérapeute(s) influencent fortement leur expérience des traitements opioïdes et de la douleur, dans un sens défavorable quand le soutien n'est pas au rendez-vous ou dans le sens d'une gestion de la douleur optimale quand les compétences et l'attitude des professionnels de santé sont mises au service des demandes du patient (Zheng *et al.*, 2013). Au cours de leur parcours de soins, les patients ont parfois plusieurs expériences malheureuses de communication avec une pluralité de praticiens avant de trouver un professionnel avec qui les échanges autour de la douleur sont fluides au point que le sujet ne soit plus au centre des consultations (Matthias *et al.*, 2014).

#### Défiance et rupture de la relation thérapeutique : quand les réponses à la crise sanitaire manquent leur cible

Une dégradation de la relation thérapeutique liée aux mesures de restrictions adoptées pour faire face à la crise sanitaire est rapportée dans de nombreux articles. Des patients rapportent souffrir d'un manque de confiance ressenti de la part de certains praticiens qui manifestent plus ou moins explicitement leurs doutes quant à la réalité de leur douleur (Brooks *et al.*, 2015). De peur d'être perçus comme des « drogués », à la recherche des effets « récréatifs » et non antalgiques des médicaments, certains patients minimisent les douleurs ressenties auprès de leur médecin, ou bien renoncent à demander ce type de prescriptions (Matthias *et al.*, 2014 ; Smith *et al.*, 2015).

Les patients évoquent ainsi une attitude réprobatrice face à leur demande de médicaments témoignant d'une difficulté accrue d'accéder aux traitements. Certains disent subir des décisions unilatérales du prescripteur de réduire les doses. Aux dires des patients interrogés, mais aussi d'une partie des prescripteurs (voir section dédiée), cette nouvelle relation vient briser une confiance mutuelle ainsi qu'une cogestion du traitement en vigueur jusque-là. Des patients n'ayant jamais dérapé dans des usages hors cadre thérapeutique disent se voir traités comme s'ils avaient fait « quelque chose de mal » (Gruß *et al.*, 2019)

Dans ce contexte, des patients soulignent que les échanges sur les médicaments opioïdes peuvent finir par parasiter ceux consacrés à la douleur (Berg *et al.*, 2009 ; Esquibel et Borkan, 2014 ; Frank *et al.*, 2016 ; Hadlandsmyth *et al.*, 2018).

La suspicion des soignants quant à l'authenticité des souffrances des patients semble accrue s'agissant des usagers de drogues actifs ou ex-usagers sollicitant des médicaments, non pas pour leur usage actuel ou passé d'opioïdes mais pour traiter des douleurs (Baldacchino *et al.*, 2010 ; Dassieu et Roy, 2020). Cette suspicion des médecins peut entraîner la délivrance de traitements inadaptés pour soulager ces patients (Breitbart *et al.*, 1997 ; Paschkis et Potter, 2015). L'inconfort et les suspicions ne semblent pas émaner d'une catégorie de professionnels de santé en particulier, elles sont rapportées par une pluralité d'acteurs, médecins généralistes, addictologues, médecins de la douleur, rhumatologues, infirmières (Baldacchino *et al.*, 2010).

Outre la résistance des médecins à leur prescrire des médicaments opioïdes, des patients se plaignent d'un durcissement des conditions de délivrance. Ils vivent par exemple comme une contrainte de signer un contrat stipulant des règles d'usage et d'échanges avec le praticien (Krebs *et al.*, 2014 ; Penney *et al.*, 2017). Des perceptions opposées émergent toutefois sur ce point, des patients estimant

que les mesures de contrôle édictées dans les contrats signés avec leur prescripteur (contrôles urinaires ou sanguins réguliers notamment) sont une garantie d'être attentivement suivis par ce dernier.

Une série de travaux rapportent le mal-être des patients face aux pressions exercées pour une réduction des doses d'antalgiques opioïdes prescrits qui leur semblent pourtant adaptée à leurs besoins (Al Achkar *et al.*, 2017 ; Antoniou *et al.*, 2019 ; Behar *et al.*, 2020 ; Matthias *et al.*, 2017 ; Paterson *et al.*, 2016). Cette pression est symétriquement mise en avant par une partie des prescripteurs signalant se sentir obligés de conduire les thérapies dans ce sens compte tenu d'un environnement défavorable à ces médicaments (Toye *et al.*, 2017b).

Par ailleurs, les chercheurs soulignent que des prescriptions inadaptées susceptibles d'occasionner des problèmes sont réalisées à l'issue de consultations répétées au cours desquelles les patients ne se sentent pas entendus ou que les praticiens estiment n'avoir pas réussi à négocier le recours à des thérapies alternatives (McCrorie *et al.*, 2015). Des travaux notent une mésentente entre patients et médecins sur l'opportunité de réorienter leur traitement vers une autre molécule et/ou la réduction des doses prescrites. Cette démarche a notamment été largement encouragée par les autorités s'agissant de l'oxycodone (opioïde semi-synthétique), mis en cause dans la survenue massive de surdoses et d'addiction aux États-Unis. Alors que les praticiens y voient une protection des patients, ces derniers estiment au contraire être exposés au risque d'abuser d'autres médicaments ou de chercher à se procurer cette molécule au marché noir afin de maintenir le soulagement de leur douleur (Behar *et al.*, 2020). Ils se plaignent également de subir un syndrome de sevrage (Chang et Ibrahim, 2017).

Des études rapportent ainsi qu'un ensemble de conduites à risques sont parfois un effet pervers de prescriptions que le praticien a limité afin d'éviter tout dérapage. La douleur éprouvée n'étant pas suffisamment contrôlée, les patients peuvent adopter des démarches d'automédication qui se révèlent dommageables.

Par exemple, une étude (Behar *et al.*, 2020) conduite auprès d'usagers et ex-usagers de drogues ayant subi une réduction de la dose d'opioïdes qui leur était prescrite pour des douleurs chroniques, fait ainsi état de quatre types de stratégies mises en œuvre par les patients pour gérer leur niveau de douleur accru : se tourner vers des alternatives non médicamenteuses, chercher à obtenir des antalgiques opioïdes sur le marché noir, reprendre une consommation d'héroïne ou encore se tourner vers les stimulants. Les patients témoignent de démarches contraintes, qu'ils réprouvent et qui se révèlent moins efficaces pour eux que le traitement dont ils bénéficiaient.

Une autre étude fait état d'un effet pervers des réductions ou refus de prescriptions d'antalgiques opioïdes s'agissant d'un public vulnérable peu abordé dans les études, des jeunes usagers de drogues de 16 à 25 ans. Les auteurs montrent que le refus d'opioïdes antalgiques qui est parfois opposé par les praticiens suspectant une recherche d'effets « récréatifs » peut constituer un tournant dans la carrière de ces usagers, à l'origine de pratiques d'automédication, conduisant à un usage problématique de médicaments opioïdes acquis par des voies détournées ou d'héroïne, ainsi que l'adoption de conduites à plus haut risque que celles des autres jeunes usagers interrogés (Fibbi *et al.*, 2012).

Au global, ces travaux évoquent des conséquences involontaires des nouvelles orientations politiques ou du climat de suspicion entourant les antalgiques opioïdes. Le climat de panique lié à la crise aurait contribué à transformer des patients en « mauvais patients » et des usagers de drogues en quête de antalgiques opioïdes en archétype du « client indésirable » (Antoniou *et al.*, 2019).

Des études soulignent que les patients interviewés se sentent parfois pénalisés dans leur traitement par d'autres patients qui auraient dérapé. Ils ne s'estiment pas personnellement exposés à des risques de dérive mais, parce que d'autres ont dérapé, ils sont ou craignent d'être privés d'un traitement qui leur convient (Frank *et al.*, 2016 ; Hadlandsmayth *et al.*, 2018). Des mesures telles que le retrait de certains médicaments du marché (adoptées au Canada et aux États-Unis par exemple) sont alors vécues comme une injustice exposant ces patients à d'importantes difficultés, une augmentation de la

douleur jusque-là amoindrie par les opioïdes et une grande détresse psychologique (Al Achkar *et al.*, 2017 ; Chang et Ibrahim, 2017). Dans ces situations, une partie des patients se disent toutefois compréhensifs à l'égard de l'hésitation des médecins à prescrire ces médicaments et aux tensions qui peuvent être les leurs au regard de thérapies potentiellement risquées (Smith *et al.* 2015). Ces patients blâment « d'autres patients », les « addicts ». À cause de ces « mauvais patients », des mesures coercitives ont été adoptées, les médecins se trouvent en difficulté, les « bons patients » en pâtissent (Al Achkar *et al.*, 2017 ; Chang et Ibrahim, 2017 ; Smith *et al.*, 2015).

## IV. Les perceptions et pratiques des professionnels en charge des publics souffrant de douleurs

### Corpus étudié

Une série d'enquêtes sont consacrées à l'expérience rapportée par une pluralité de professionnels s'agissant de la prescription d'antalgiques opioïdes. Les travaux examinés (26 articles à comité de lecture, dont 5 sont séants avec la partie III, et 4 publications de sociétés savantes ou réseaux professionnels) ci-après ont été conduits aux États-Unis pour la majorité d'entre eux, au Canada, en Écosse, en Espagne et en France. Là encore, une majorité d'articles ont été publiés dans des revues relevant de la médecine sociale, de la médecine interne, de la santé publique, des sciences de l'infirmier ou de la santé palliative ; les autres dans des revues de champs pluridisciplinaires d'études sur les drogues et d'études sur la douleur (*Pain, Journal of Pain*).

Les chercheurs ont interrogé une pluralité d'acteurs de santé impliqués dans la prescription la délivrance et/ou le suivi de patients souffrant de douleurs : médecins de premier recours (médecin généraliste, médecin exerçant dans un centre de santé ou une clinique de la douleur), médecins spécialistes de la douleur, médecins urgentistes, personnel infirmier, rhumatologues, physiothérapeutes, psychologues, pharmaciens. Les données ont été recueillies par entretiens individuels en face-à-face ou par téléphone, dans le cadre de focus groups réunissant une ou plusieurs catégories de professionnels de santé ou encore par questionnaires (certaines études ont eu recours à plusieurs méthodologies de recueil). Les types de douleurs incluses dans les études étaient majoritairement des DCNC, une minorité de travaux examinant le recours aux antalgiques opioïdes par les praticiens dans le cas de douleurs aiguës.

Ces travaux interrogent la perception des professionnels concernant le traitement des douleurs chroniques en général et leur attitude et pratiques personnelles vis-à-vis de leurs patients (Toye *et al.*, 2018).

### Perception de la douleur et positionnement par rapport aux prescriptions d'antalgiques opioïdes

Apporter une réponse thérapeutique à la douleur semble être un idéal partagé par les professionnels interrogés dans les études. Ils estiment que le soulagement de la douleur doit être l'objectif premier de leur intervention, l'addiction potentielle consécutive à une prise d'antalgiques opioïdes ne devant pas constituer un frein à l'initiation de ces thérapies aux yeux d'une partie d'entre eux. Ces professionnels évoquent et discutent ces risques mais ne manifestent pas forcément d'inquiétude spécifique (Gooberman-Hill *et al.*, 2011). Par ailleurs, des auteurs suggèrent qu'une « opiophobie » ayant un impact négatif sur la prise en charge de la douleur serait « en voie de régression » (Mimassi *et al.*, 2012). La plupart des professionnels de santé impliqués dans le traitement de la douleur se disent toutefois soucieux des effets secondaires des antalgiques opioïdes (sans que l'addiction soit nécessairement pointée plus que d'autres effets secondaires), en particulier vis-à-vis de certains profils de patients âgés chez qui les dommages peuvent être davantage redoutés.

### Prescrire des antalgiques opioïdes : une décision complexe

De façon globale, les professionnels de santé impliqués dans la prescription témoignent d'une posture complexe, soulignant la difficulté de leur prise de décision. Ils rapportent une évaluation méticuleuse pour chaque patient entre bénéfices attendus et risques potentiels, l'arbitrage demeurant néanmoins incertain. La décision est particulièrement difficile à prendre à leurs yeux s'agissant des douleurs chroniques non cancéreuses. Les praticiens se disent alors exposés à deux erreurs possibles : ne pas répondre à la douleur du patient en prescrivant des doses insuffisantes de médicaments d'un côté, ou bien contribuer aux pratiques de détournements de ces médicaments vers le marché noir ou des

conduites d'usages problématiques d'un autre côté. Les professionnels rapportent un sentiment d'incertitude qui plane sur leur décision quant à l'opportunité de ce type de prescription, aboutissant à une situation où des cas pourtant similaires font l'objet de décisions cliniques différentes. La difficulté est dite accrue s'agissant de douleurs dont l'étiologie n'est pas connue, rendant son évaluation délicate. Quand un doute jugé trop important persiste sur la « qualité » de leur diagnostic, les professionnels se montrent réticents pour prescrire des opioïdes (Kaasalainen *et al.*, 2007). L'arbitrage entre les bénéfices et les risques des antalgiques opioïdes est aussi perçu comme particulièrement délicat quand il s'agit de répondre aux douleurs affectant des usagers de drogues (Berg *et al.*, 2009 ; Dassieu et Roy, 2020).

Ce point évoque en miroir la difficulté rapportée par les patients à faire entendre ce qu'ils qualifient de douleurs invisibles (De Sola *et al.*, 2020 ; Ljungvall *et al.*, 2020). L'incertitude des professionnels se concentre sur les cas de douleurs chroniques, en particulier parmi ceux qui s'estiment insuffisamment formés pour prendre en charge ce type de douleurs (Barry *et al.*, 2010). En cas de soins palliatifs pour accompagner la fin de vie, la délivrance d'antalgiques opioïdes semble aller de soi. Certains expriment toutefois leur sentiment d'inconfort face à cet état de fait, soulignant que soulager la douleur à l'approche de la mort n'est pas plus légitime qu'en cas de douleur ressentie en dehors d'un pronostic vital engagé.

Bien que les profils de patients ne doivent pas influencer les décisions thérapeutiques, les praticiens délimitent parfois des « bons » et des « mauvais » patients, en distinguant ceux dont la douleur serait réelle à leurs yeux légitimant une prescription de médicaments opioïdes et ceux qui feindraient une douleur imaginaire en vue de détourner ces molécules. Des travaux soulignent que le scepticisme des professionnels s'agissant des douleurs évoquées par leurs patients dépasse leur statut de prescripteurs potentiels d'opioïdes. Une pluralité de praticiens témoigne de leur inconfort dans le traitement des douleurs chroniques en général dès lors qu'un doute sur la réalité des maux rapportés par leurs patients les touche (Toye *et al.*, 2017a). La distinction entre douleur réelle ou feinte ne repose pas nécessairement sur des indicateurs cliniques. Les praticiens se livrent parfois à des jugements de valeurs, se laissant convaincre par la demande d'une personne âgée par exemple plutôt que par celle d'un patient ayant « l'allure » d'un usager de drogues. Les douleurs non étayées par des indicateurs biomédicaux, rapportée à partir de symptômes vagues, accentuent ce biais dans le traitement de la patientèle. Afin de conforter leur prise de décision et minimiser des suspicions arbitraires, certains praticiens se fient à un certain nombre de signes indiquant un potentiel usage problématique : des prescriptions perdues, un patient sollicitant un traitement avant la fin de l'ordonnance, déclarant avoir perdu ses médicaments, demandant un nombre de rendez-vous élevé... Une ligne de démarcation est ici établie non pas entre « bons » et « mauvais patients » faisant l'objet de jugements de valeurs mais entre « patient idéal » et « patient difficile ». Le repérage effectué par les praticiens repose sur des observations similaires : un patient idéal mobilise ses médicaments pour améliorer son bien-être global sans se focaliser sur la douleur, respecte les objectifs entendus avec son praticien, reconnaît les risques associés à la consommation d'opioïdes. En cela, ce patient bénéficie de la confiance de son prescripteur. Le patient difficile présente un historique de suivi jugé erratique dans son dossier médical, ne s'accorde pas avec son praticien sur la définition de la douleur que ce dernier donne à son patient, pas plus que sur la stratégie thérapeutique qui serait adaptée à ses symptômes. Un patient sollicitant un soulagement de ses douleurs est également réputé difficile s'il est usager de drogues (Dassieu et Roy, 2020), s'il a un passé d'usages de drogues hors traitement de la douleur ou semble méconnaître les risques associés à la prise d'opioïdes (Esquibel et Borkan, 2014). Pour une partie des praticiens, un « bon » patient doit souhaiter ou s'engager dans une démarche de diminution des doses de médicament.

Modalités et horizons de la prise en charge : accompagner ? contrôler ? orienter vers la diminution ou l'abandon des traitements ?

Les pressions rapportées par une partie des prescripteurs ne portent pas uniquement sur l'initiation de ces thérapies mais également sur les modalités de suivis. Des recommandations incitent les

professionnels à engager le patient à réduire les doses consommées ou abandonner ces médicaments à plus ou moins long terme quand les risques associés à ces traitements outrepassent leurs bénéfices.

Outre la pression sociale, la faiblesse du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité à long terme des médicaments opioïdes dans le traitement des douleurs<sup>27</sup> ou encore la crainte d'exposer les patients à des effets indésirables graves, incitent une partie des praticiens à orienter leurs patients vers cette démarche de réduction ou d'abandon des médicaments (Matthias *et al.*, 2017).

L'arrêt progressif des opioïdes antalgiques au profit d'une alternative thérapeutique est ainsi recommandé par un ensemble de guides de bonnes pratiques élaborés en France, aux États-Unis, au Canada et en Australie, pour des patients dont le soulagement de douleurs chroniques se révèle insuffisant et qui présentent des conduites d'usages de drogues problématiques (Tournebize *et al.*, 2015). Outre la difficulté de l'évaluation bénéfice/risques, il est à noter que ce type de recommandations repose sur des données scientifiques fragiles ou incomplètes, ce qui ne facilite pas la décision médicale (Berna *et al.*, 2015). En effet, la quasi absence de données probantes sur l'efficacité de stratégies thérapeutiques alternatives rend encore plus complexe la décision thérapeutique de maintenir ou arrêter la prescription des médicaments opioïdes.

Des pratiques de contrôles sont parfois mises en œuvre tout au long du traitement : contrôles urinaires, contrat passé avec le patient... Les praticiens concernés témoignent alors de leur souhait d'impliquer activement les patients dans la conduite du traitement antalgique tout en posant des conditions et restrictions quand les opioïdes sont en jeu (Matthias *et al.*, 2020).

Les travaux examinés témoignent d'une tension fortement vécue par une partie des professionnels pour s'engager puis suivre des patients dans des thérapies mobilisant des antalgiques opioïdes. Aux États-Unis, elle est accentuée par un environnement globalement hostile à la prescription de ces molécules qui fait redouter à certains un jugement négatif de la part de leurs collègues et contribue parfois à faire de ces thérapies des pratiques « taboues ». La tension vécue est encore accrue pour les prescripteurs qui éprouvent un sentiment de responsabilité personnelle dans la crise sanitaire liée aux usages problématiques de ces médicaments (Toye *et al.*, 2017b).

### Besoin de formations et manque de relais

Plusieurs travaux mentionnent une perception des antalgiques opioïdes cohérentes avec les données cliniques, les prescripteurs soulignant que ces médicaments sont peu ou pas efficaces dans le traitement de la douleur chronique à long terme et que leur impact sur ce type de douleur se révèle très variable selon les patients (Militello *et al.*, 2020). Les prescripteurs qui se disent conscients des limites des opioïdes à long terme dans le traitement de la douleur, soulignent leurs souhaits et besoins d'informations sur les stratégies alternatives susceptibles de soulager leurs patients (Cushman *et al.*, 2017 ; Esquibel et Borkan, 2014).

Des travaux rapportent un besoin de formation, en particulier pour les médecins de premier recours qui sont le point d'entrée le plus large vers la mise en œuvre de traitements de la douleur chronique avec antalgiques opioïdes. Ces derniers soulignent les lacunes de leur cursus de formation initiale en la matière, les laissant relativement désemparés pour répondre à la demande des patients (Desveaux *et al.*, 2019 ; Toye *et al.*, 2017b ; Upshur *et al.*, 2006). Cette lacune est également rapportée par d'autres groupes professionnels de santé comme les infirmières, impliquées dans la délivrance d'antalgiques opioïdes pour des douleurs aiguës post-opératoires. Le manque de formation peut conduire une partie de ces professionnelles à administrer les antalgiques opioïdes de façon inadaptée et éprouver des difficultés pour accompagner les patients à qui ces médicaments sont prescrits pour des douleurs aiguës post-opératoires (Yin *et al.*, 2015).

---

<sup>27</sup> Cf. première section.

Les praticiens sont en quête d'informations qui leur permettraient de conduire des thérapies mobilisant des antalgiques opioïdes de façon sûre d'une part, ainsi que sur les alternatives thérapeutiques possibles d'autre part (Cushman *et al.*, 2017).

Le manque de formation est plus généralement mentionné dans les travaux s'agissant de la prise en charge des douleurs chroniques en tant que telles, indépendamment d'une prescription ou pas d'antalgiques opioïdes (Barry *et al.*, 2010). Des praticiens soulignent un manque de compétences concernant ces souffrances, qui s'atténue avec l'expérience ainsi qu'avec des échanges avec des professionnels plus expérimentés (Toye *et al.*, 2017a).

En plus d'un manque de formation, les prescripteurs de premier recours déplorent un manque de relais vers des professionnels spécialisés dans le traitement de la douleur ou encore le caractère infructueux des échanges pour les aider à accompagner les cas les plus difficiles. Le sentiment d'isolement contribue à leur malaise concernant l'initiation de ces stratégies thérapeutiques. Les besoins de communications entre prescripteurs et pharmaciens en charge de la délivrance des traitements sont également examinés (Hagemeier *et al.*, 2018 ; Kang *et al.*, 2019).

### Perception et appropriation des outils et guides de bonnes pratiques

En France, des recommandations communes à plusieurs sociétés savantes et diffusées par les autorités sanitaires et les réseaux professionnels délimitent la place et les modalités d'usage des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur (Afssaps, 2004 ; RESPADD *et al.*, 2018 ; SFAR, 2016 ; SFETD, 2016). S'agissant du traitement des DCNC, ces recommandations rejoignent celles édictées dans une série de guides américains, canadiens et australiens. En vue de réduire les risques potentiellement occasionnés par le recours aux antalgiques opioïdes ils énoncent une série de principes visant à guider les médecins dans leur décision de prescrire ou non ces médicaments puis dans la conduite de la thérapie. Les recommandations invitent notamment à envisager la prescription d'opioïdes antalgiques après échec d'autres alternatives thérapeutiques préconisées en première intention ; réaliser un examen approfondi des antécédents médicaux et l'évaluation du niveau de douleur à partir des déclarations du patient et d'outils dédiés ; éviter la prescription de doses supérieures à 200 mg/jour d'équivalent morphine ; éviter autant que faire se peut, d'associer une thérapie opioïde prolongée et la prescription d'hypnotiques/sédatifs ; évaluer régulièrement le soulagement de la douleur ; mobiliser en amont et au long du traitement des outils de repérage et de monitoring tels que des échelles d'évaluations de la douleur, des tests urinaires, des contrats d'objectifs et de moyens (Tournebize *et al.*, 2015).

Deux grandes postures se dégagent s'agissant des outils de bonnes pratiques mis à la disposition des professionnels. Pour une partie des médecins, ces guides sont perçus négativement, faisant intrusion dans le colloque singulier entre le soignant et son patient, portant atteinte à l'autonomie du professionnel et pouvant casser la relation de confiance appuyée sur le dialogue interpersonnel. Des travaux relèvent également que les praticiens considèrent parfois les recommandations élaborées par les autorités comme des outils de contrôle voire de punition des patients. Par ailleurs, ils estiment que leur évaluation clinique de même que leur ressenti personnel constituent les moyens les plus fiables pour décider des thérapies à proposer (Krebs *et al.*, 2014).

Certains outils en particulier suscitent des controverses importantes. Il en est ainsi de « feuilles de consentement éclairé » – dites « Opioid Treatment Agreement » ou « Narcotic contract » – utilisées en Amérique du Nord par une partie des professionnels en amont de la prescription<sup>28</sup>. Il y est demandé aux patients de contractualiser une série d'engagements : ne pas céder les médicaments prescrits, ne pas faire usage de drogues illicites, ne pas solliciter d'autres thérapeutes pour obtenir d'autres antalgiques opioïdes, honorer les rendez-vous prévus, accepter des tests urinaires de dépistage. En

---

<sup>28</sup> En France, ces outils recommandés par les autorités et sociétés savantes sont appelés « contrat d'objectifs et de moyens » mais les données d'évaluation de leur acceptabilité et utilisation parmi l'ensemble des médecins prescripteurs sont très lacunaires.

signant ce type de contrat, les patients admettent que tout manquement aux engagements consignés mettra fin à la prescription. Présentés comme des outils de monitoring, ces contrats sont néanmoins sévèrement décriés par une partie des professionnels pour leur manque d'éthique. Les praticiens qui déclarent y avoir recours soulignent qu'ils y voient surtout, une garantie pour se prémunir toute mise en cause de leur responsabilité professionnelle en cas d'usage problématique. Très peu croient à leur efficacité pour empêcher les patients de « dérapier » (Starrels *et al.*, 2010). Les partisans de ces contrats, opposent aux critiques qu'il existe un malentendu autour de ces outils (Rager et Schwartz, 2017).

Du côté des patients, le respect de certaines clauses se révèle particulièrement contraignant, créant des problèmes dans leur vie sociale et suscitant un stress important. Par exemple, une fréquence de consultation pluri hebdomadaire imposée dans certains contrats se révèle contradictoire avec le maintien d'une activité professionnelle sereine (St Marie, 2016).

S'agissant du recours aux guides de bonnes pratiques, des professionnels estiment qu'ils peuvent fournir un support utile pour ouvrir le dialogue sur des thérapies sensibles et favoriser l'établissement d'un cadre thérapeutique partagé (Kilaru *et al.*, 2014). Une partie des professionnels disent également qu'ils y trouvent un soutien face aux patients qu'ils ne parviennent pas à gérer. Dans ces situations, les guides leur permettent de se retrancher derrière un cadre plus général, afin de ne pas endosser la responsabilité des récriminations des patients (Toye *et al.*, 2017b).

De façon générale, le peu de données disponibles indiquent que les recommandations de pratiques diffusées dans un grand nombre de guides afin d'accompagner les professionnels prescrivant des opioïdes antalgiques pour le traitement de douleurs chroniques sont peu suivies. En particulier, procéder à une évaluation de la douleur et des risques d'addiction à l'aide d'échelles dédiées<sup>29</sup> et signer un « contrat d'objectifs et de performances » avec les patients souffrant de douleurs chroniques constituent des pratiques très minoritaires parmi les professionnels de santé interrogés dans les études (Mimassi *et al.*, 2012 ; Tournebize *et al.*, 2015). Outre un manque de formation des professionnels de santé tant sur les antalgiques opioïdes que sur le traitement de la douleur, les controverses existantes autour de certaines recommandations pourraient expliquer leur faible observance. Par ailleurs, il est à noter que les données scientifiques à fort niveau de preuve attestant de l'efficacité et de l'utilité clinique des recommandations de bonnes pratiques existantes afin de réduire les risques liés à la prescription d'opioïdes demeurent rares et souvent non conclusives (Chou *et al.*, 2009 ; Department of Veterans Affairs et Department of Defense, 2017 ; Starrels *et al.*, 2010), expliquant partiellement la réticence d'une partie des professionnels à leur égard.

---

<sup>29</sup> Par exemple l'échelle ORF (Opioid Risk Factor) pour une évaluation du risque de mésusage en amont de la prescription, l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) de dépistage des mésusages d'opioïdes, en cours de traitement ou l'échelle numériques (EN), l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle verbale simple (EVS) pour l'évaluation de la douleur.

## Conclusion

La prescription d'opioïdes pour soulager la douleur peut être recommandée dans une pluralité de situations cliniques, leur mise à disposition et leur utilisation plus large ayant grandement contribué à améliorer la situation de patients en souffrance. Toutefois, ces médicaments concentrent dans le même temps les craintes liées aux possibles dérives vers un usage incontrôlé à l'origine de dommages pouvant aller jusqu'aux surdoses mortelles. La crise sanitaire des opioïdes survenue en Amérique du Nord est venue accroître ces inquiétudes mais aussi la stigmatisation de molécules encore difficilement perçues comme des médicaments légitimes dans les représentations courantes.

Les travaux de recherche clinique accumulés depuis une trentaine d'années dressent un bilan contrasté de l'efficacité de ces médicaments pour soulager la douleur, améliorer la fonctionnalité des patients traités et leur qualité de vie. Si l'efficacité à court terme des opioïdes pour la prise en charge de douleurs est rapportée par les études cliniques, peu de données probantes existent concernant leur efficacité dans le cadre d'une prise en charge de longue durée, ce qui est le cas le plus fréquent pour des pathologies chroniques. Le point de vue des patients fournit un autre éclairage sur l'efficacité de ces médicaments qui ne recouvre pas nécessairement les perspectives cliniques. Les patients mesurent l'efficacité des médicaments à l'aune du caractère insoutenable de la douleur d'une part et selon les effets indésirables éprouvés d'autre part. Leur appréciation se situe dans le cadre d'une expérience individuelle qui dépasse largement leurs souffrances physiques, englobant leur vie sociale, personnelle et jusqu'à leur identité s'agissant des douleurs chroniques.

Concernant les dommages, alors que l'implication des médicaments opioïdes prescrits dans un nombre massif de surdoses mortelles survenues aux États-Unis est indéniable, peu de travaux de recherche clinique ont été conçus pour évaluer, sur la durée, l'impact de ces traitements sur la survenue de surdoses, de conduites addictives ou d'autres usages problématiques pour les patients à qui ces médicaments sont prescrits. On ne dispose donc pas d'une appréciation fiable de ces effets à moyen ou long terme chez les patients souffrant de douleurs. Le manque d'objectivation de ces dommages parmi ces patients est également liée aux limites des dispositifs d'observation existants, à l'opacité des concepts, publics et produits considérés par les chercheurs ainsi qu'à l'hétérogénéité des catégories mobilisées d'une étude à l'autre. Les données collectées dans les études mélangent une diversité de profils d'usagers de médicaments opioïdes sans préciser leur statut (en traitement contre la douleur ou non, en contact avec un professionnel de santé ou non), les opioïdes consommés (issus d'une prescription et/ou acquis au marché noir ou auprès d'un proche), les modalités de consommations (poly-usage de substances licites et/ou illicites ou non), le motif d'usage hors cadre thérapeutique (automédication ou usage « récréatif »). Des études ayant pour objet le *mésusage* ou l'*usage problématique* des médicaments, réunissent dans ces catégories une pluralité de conséquences dommageables (dépendance, abus, troubles d'usage, addiction, surdoses) et des conduites individuelles irrespectueuses des cadres thérapeutiques, notamment celles visant à la revente de ces médicaments (obtenus notamment par nomadisme médical), qui ne sont pas assimilables en tant que telles à un dommage individuel. L'ensemble de ces imprécisions aboutit à une relative confusion qui ne permet pas d'établir une estimation fiable des dommages effectivement encourus par des patients traités par des médicaments opioïdes dans un cadre antalgique.

Alors qu'il existe des témoignages faisant état d'usage abusif ou d'addiction à des opioïdes visant initialement le soulagement d'une douleur, les données examinant les processus et parcours au terme desquels la prescription d'un antalgique opioïde pour soulager une douleur a pu conduire une partie des patients vers un usage abusif, une addiction ou une surdose mortelle ou non mortelle sont extrêmement lacunaires.

Les études qualitatives conduites auprès de patients traités par antalgiques opioïdes soulignent dans leur grande majorité que ces derniers redoutent fortement l'addiction sans être engagés dans un usage non contrôlé de leur médicament. Du point de vue des patients interrogés dans les études, les dommages vécus ont trait à une tension constante entre le refus d'être dépendant de molécules qui leurs sont pourtant nécessaires, la crainte d'en être privés, la peur de l'addiction ainsi que la stigmatisation ressentie y compris dans leur entourage ou par les professionnels de santé. Bien qu'ils aient recours à ces médicaments pour soulager leur(s) douleur(s) y compris quand ces patients sont ou ont été usagers de drogues, ils suscitent une défiance et un mépris dévolus à l'archétype du « toxico ». Les usages rapportés hors cadre thérapeutique visent dans la plupart des cas à mieux contrôler un niveau de douleur insuffisamment couvert par les prescriptions ou bien à se détacher du traitement de façon autonome.

Les professionnels de santé prescrivant des antalgiques opioïdes font état de la complexité de leur position. Souhaitant soulager les patients, ils témoignent toutefois du caractère incertain de l'arbitrage réalisé entre les bénéfices et les risques associés à ces molécules. Identifier la douleur et/ou les usages problématiques d'antalgiques opioïdes ne va pas de soi, suscitant un malaise chez une partie des professionnels. Les difficultés rapportées pour la conduite de thérapies complexes sont accrues par la pression sociale incitant parfois les praticiens de santé à orienter les patients souffrant de douleurs vers d'autres alternatives thérapeutiques.

L'expérience rapportée par les patients et les professionnels interrogés dans les études souligne que les craintes suscitées par les antalgiques opioïdes, aggravées par la crise sanitaire débutée dans les années 1990, ont contribué à une forme de surenchère, le souci des risques et des problématiques addictives étant susceptible de prendre le pas sur la prise en compte thérapeutique de la douleur.

## Références bibliographiques

- Afssaps (2004) Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Saint-Denis, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 3 p.
- Al Achkar M., Revere D., Dennis B., MacKie P., Gupta S., Grannis S. (2017) Exploring perceptions and experiences of patients who have chronic pain as state prescription opioid policies change: a qualitative study in Indiana. *BMJ Open*, Vol. 7, n° 11, p. e015083.
- ANSM, Monzon E., Richard N. (2019) État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Février 2019. Saint-Denis, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 52 p.
- Antoniou T., Ala-Leppilampi K., Shearer D., Parsons J.A., Tadrus M., Gomes T. (2019) "Like being put on an ice floe and shoved away": A qualitative study of the impacts of opioid-related policy changes on people who take opioids. *International Journal of Drug Policy*, Vol. 66, p. 15-22.
- Arnaert A., Ciccotosto G. (2006) Response phases in methadone treatment for chronic nonmalignant pain. *Pain Management Nursing*, Vol. 7, n° 1, p. 23-30.
- Baldacchino A., Gilchrist G., Fleming R., Bannister J. (2010) Guilty until proven innocent: a qualitative study of the management of chronic non-cancer pain among patients with a history of substance abuse. *Addictive Behaviors*, Vol. 35, n° 3, p. 270-272.
- Barreau M., Chenaf C., Kabore J.L., Bertin C., Delorme J., Riquelme-Arbre M., Eschalié A., Ardid D., Delage N., Authier N. (2017) Pharmacopépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. *Le Courrier des Addictions*, Vol. 19, n° 4, p. 8-10.
- Barry D.T., Irwin K.S., Jones E.S., Becker W.C., Tetrault J.M., Sullivan L.E., Hansen H., O'Connor P.G., Schottenfeld R.S., Fiellin D.A. (2010) Opioids, chronic pain, and addiction in primary care. *The Journal of Pain*, Vol. 11, n° 12, p. 1442-1450.
- Basurto Ona X., Rigau Comas D., Urrútia G. (2013) Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 7, CD009179.
- Beck F., Gautier A., Guignard R., Richard J.-B. (Dir.) (2011) Baromètre santé 2010. Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis, INPES.
- Bedson J., Chen Y., Ashworth J., Hayward R.A., Dunn K.M., Jordan K.P. (2019) Risk of adverse events in patients prescribed long-term opioids: A cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *European Journal of Pain*, Vol. 23, n° 5, p. 908-922.
- Behar E., Bagnulo R., Knight K., Santos G.M., Coffin P.O. (2020) "Chasing the pain relief, not the high": Experiences managing pain after opioid reductions among patients with HIV and a history of substance use. *PLoS One*, Vol. 15, n° 3, e0230408.
- Berg K.M., Arnsten J.H., Sacajiu G., Karasz A. (2009) Providers' experiences treating chronic pain among opioid-dependent drug users. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 24, n° 4, p. 482-488.
- 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 Clinic Proceedings*, Vol. 90, n° 6, p. 828-842.
- Bialas P., Maier C., Klose P., Häuser W. (2020) Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration  $\geq 26$  weeks. *European Journal of Pain*, Vol. 24, n° 2, p. 265-278.
- Blake S., Ruel B., Seamark C., Seamark D. (2007) Experiences of patients requiring strong opioid drugs for chronic non-cancer pain: a patient-initiated study. *British Journal of General Practice*, Vol. 57, n° 535, p. 101-108.
- Breitbart W., Rosenfeld B., Passik S., Kaim M., Funesti-Esch J., Stein K. (1997) A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. *Pain*, Vol. 72, n° 1-2, p. 235-243.

- Brisacier A.-C., Palle C., Mallaret M. (2019) Décès directement liés aux drogues. Évaluation de leur nombre en France et évolutions récentes. *Tendances*, OFDT, n° 133, 8 p.
- Brooks E.A., Unruh A., Lynch M.E. (2015) Exploring the lived experience of adults using prescription opioids to manage chronic noncancer pain. *Pain Research and Management*, Vol. 20, n° 1, p. 15-22.
- Busse J.W., Wang L., Kamaleldin M., *et al.* (2018) Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, Vol. 320, n° 23, p. 2448-2460.
- Carbone L.D., Chin A.S., Lee T.A., Burns S.P., Svircev J.N., Hoenig H.M., Akhigbe T., Weaver F.M. (2013) The association of opioid use with incident lower extremity fractures in spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, Vol. 36, n° 2, p. 91-96.
- Carman W.J., Su S., Cook S.F., Wurzelmann J.I., McAfee A. (2011) Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Vol. 20, n° 7, p. 754-762.
- Carroll C.P. (2020) Opioid treatment for acute and chronic pain in patients with sickle cell disease. *Neuroscience Letters*, Vol. 714, p. 134534.
- CDC (2021) CDC WONDER. Centers for Disease Control and Prevention. <https://wonder.cdc.gov/> (accédé le 17/11/2021).
- CEIP-A Grenoble (2021) DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances). Principaux résultats de l'enquête 2019. Saint-Denis, ANSM, 2 p.
- Cepeda M.S., Camargo F., Zea C., Valencia L. (2006) Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, CD005522.
- Chang F., Ibrahim S. (2017) Perceptions of community-dwelling patients and their physicians on Oxycontin® discontinuation and the impact on chronic pain management. *Pain Research and Management*, Vol. 2017, p. 5402915.
- Chaparro L.E., Furlan A.D., Deshpande A., Mailis-Gagnon A., Atlas S., Turk D.C. (2013) Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 8, CD004959.
- Chenaf C., Kaboré J.-L., Delorme J., Pereira B., Mulliez A., Zenut M., Delage N., Ardid D., Eschalier A., Authier N. (2019) Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. *European Journal of Pain*, Vol. 23, n° 1, p. 124-134.
- Chou R., Clark E., Helfand M. (2003) Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 26, n° 5, p. 1026-1048.
- Chou R., Fanciullo G.J., Fine P.G., Miaskowski C., Passik S.D., Portenoy R.K. (2009) Opioids for chronic noncancer pain: Prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: A review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *The Journal of Pain*, Vol. 10, n° 2, p. 131-146.e135.
- Chou R., Deyo R., Devine B., Hansen R., Sullivan S., Jarvik J.G., Blazina I., Dana T., Bougatsos C., Turner J. (2014) The effectiveness and risks of long-term opioid treatment of chronic pain, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), coll. Evidence Report / Technology Assessment, 219 p.
- Chou R., Turner J.A., Devine E.B., Hansen R.N., Sullivan S.D., Blazina I., Dana T., Bougatsos C., Deyo R.A. (2015) The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 162, n° 4, p. 276-286.
- Chou R., Hartung D., Turner J., Blazina I., Chan B., Levander X., McDonagh M., Selph S., Fu R., Pappas M. (2020a) Opioid treatments for chronic pain. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), coll. AHRQ Comparative Effectiveness Review, No. 229, 520 p.
- Chou R., Wagner J., Ahmed A.Y., Blazina I., Brodt E., Buckley D.I., Cheney T.P., Choo E., Dana T., Gordon D., Khandelwal S., Kantner S., McDonagh M.S., Sedgley C., Skelly A.C. (2020b) Treatments for acute pain: A systematic review. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), coll. AHRQ Comparative Effectiveness Review, No. 240, 383 p.

- Chung J.W., Zeng Y., Wong T.K. (2013) Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, Vol. 16, n° 6, e685-E704.
- Collins J.J., Dunkel I.J., Gupta S.K., Inturrisi C.E., Lapin J., Palmer L.N., Weinstein S.M., Portenoy R.K. (1999) Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *Journal of Pediatrics*, Vol. 134, n° 3, p. 319-323.
- Cooper T.E., Fisher E., Gray A.L., Krane E., Sethna N., van Tilburg M.A., Zernikow B., Wiffen P.J. (2017) Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 7, CD012538.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K., Jones J.B., Jones J.H., Brizendine E.J. (2002) The high prevalence of pain in emergency medical care. *American Journal of Emergency Medicine*, Vol. 20, n° 3, p. 165-169.
- Cushman P.A., Liebschutz J.M., Hodgkin J.G., Shanahan C.W., White J.L., Hardesty I., Alford D.P. (2017) What do providers want to know about opioid prescribing? A qualitative analysis of their questions. *Substance Abuse*, Vol. 38, n° 2, p. 222-229.
- Danet S. (Dir.) (2011) L'état de santé de la population en France - Rapport 2011. Paris, DREES.
- Dassieu L., Roy É. (2020) La douleur chez les personnes utilisatrices de drogues : état des connaissances et enjeux socio-anthropologiques. *Drogues, santé et société*, Vol. 18, n° 1, p. 69-99.
- Davis C.S., Lieberman A.J., Hernandez-Delgado H., Suba C. (2019) Laws limiting the prescribing or dispensing of opioids for acute pain in the United States: A national systematic legal review. *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 194, p. 166-172.
- De Sola H., Maquibar A., Failde I., Salazar A., Goicolea I. (2020) Living with opioids: A qualitative study with patients with chronic low back pain. *Health Expectations*, Vol. 23, n° 5, p. 1118-1128.
- Deleens R. (2019) Crise des opioïdes en France ? Constats et réalité. *La Revue du Praticien - Monographie*, Vol. 69, n° 8, p. 826-830.
- Department of Veterans Affairs, Department of Defense (2017) VA/DoD clinical practice guideline for opioid therapy for chronic pain, 198 p.
- Deshpande A., Furlan A., Mailis-Gagnon A., Atlas S., Turk D. (2007) Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, CD004959.
- Desveaux L., Saragosa M., Kithulegoda N., Ivers N.M. (2019) Family physician perceptions of their role in managing the opioid crisis. *Annals of Family Medicine*, Vol. 17, n° 4, p. 345-351.
- Devulder J., Richarz U., Nataraja S.H. (2005) Impact of long-term use of opioids on quality of life in patients with chronic, non-malignant pain. *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 21, n° 10, p. 1555-1568.
- Dunn K.M., Saunders K.W., Rutter C.M., Banta-Green C.J., Merrill J.O., Sullivan M.D., Weisner C.M., Silverberg M.J., Campbell C.I., Psaty B.M., Von Korff M. (2010) Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 152, n° 2, p. 85-92.
- Eccleston C., Fisher E., Thomas K.H., Hearn L., Derry S., Stannard C., Knaggs R., Moore R.A. (2017) Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 11, CD010323.
- Edlund M.J., Martin B.C., Russo J.E., DeVries A., Braden J.B., Sullivan M.D. (2014) The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: The role of opioid prescription. *Clinical Journal of Pain*, Vol. 30, n° 7, p. 557-564.
- Eisenberg E., McNicol E., Carr D.B. (2006) Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, CD006146.
- Els C., Jackson T.D., Hagtvedt R., Kunyk D., Sonnenberg B., Lappi V.G., Straube S. (2017a) High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 10, CD012299.
- Els C., Jackson T.D., Kunyk D., Lappi V.G., Sonnenberg B., Hagtvedt R., Sharma S., Kolahdooz F., Straube S. (2017b) Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 10, CD012509.

- EMCDDA (2019) Rapport européen sur les drogues 2019 : tendances et évolutions. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 100 p.
- Esquibel A.Y., Borkan J. (2014) Doctors and patients in pain: Conflict and collaboration in opioid prescription in primary care. *Pain*, Vol. 155, n° 12, p. 2575-2582.
- Fibbi M., Silva K., Johnson K., Langer D., Lankenau S.E. (2012) Denial of prescription opioids among young adults with histories of opioid misuse. *Pain Medicine*, Vol. 13, n° 8, p. 1040-1048.
- Finkel J.C., Pestieau S.R., Quezado Z.M.N. (2007) Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *Journal of Pain*, Vol. 8, n° 6, p. 515-521.
- Finlay K.A., Elander J. (2016) Reflecting the transition from pain management services to chronic pain support group attendance: An interpretative phenomenological analysis. *British Journal of Health Psychology*, Vol. 21, n° 3, p. 660-676.
- Frank J.W., Levy C., Matlock D.D., Calcaterra S.L., Mueller S.R., Koester S., Binswanger I.A. (2016) Patients' perspectives on tapering of chronic opioid therapy: A qualitative study. *Pain Medicine*, Vol. 17, n° 10, p. 1838-1847.
- Frohna J.G. (2005) Oxycodone vs placebo in children with undifferentiated abdominal pain. *Journal of Pediatrics*, Vol. 147, n° 3, p. 408.
- Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. (2006) Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 174, n° 11, p. 1589-1594.
- Geeta M., Geetha P., Ajithkumar V., Krishnakumar P., Suresh Kumar K., Mathews L. (2009) Management of pain in leukemic children using the WHO analgesic ladder. *Indian Journal of Pediatrics*, Vol. 77, n° 6, p. 665-668.
- Gooberman-Hill R., Heathcote C., Reid C.M., Horwood J., Beswick A.D., Williams S., Ridd M.J. (2011) Professional experience guides opioid prescribing for chronic joint pain in primary care. *Family Practice*, Vol. 28, n° 1, p. 102-109.
- Goshua A., Craigie S., Guyatt G.H., Agarwal A., Li R., Bhullar J.S., Scott N., Chahal J., Pavalagantharajah S., Chang Y., Couban R., Busse J.W. (2018) Patient values and preferences regarding opioids for chronic noncancer pain: A systematic review. *Pain Medicine*, Vol. 19, n° 12, p. 2469-2480.
- Gregory J., McGowan L. (2016) An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, Vol. 25, n° 5-6, p. 583-598.
- Gruß I., Firemark A., Mayhew M., McMullen C.K., DeBar L.L. (2019) Taking opioids in times of crisis: Institutional oversight, chronic pain and suffering in an integrated healthcare delivery system in the U.S. *International Journal of Drug Policy*, Vol. 74, p. 62-68.
- Hadlandsmeyth K., Stewart K.R., Paez M.B., Steffen M., Meth M., Reisinger H.S., Mosher H.J. (2018) Patient perspectives on opioids: Views of inpatient veterans with chronic pain. *Pain Medicine*, Vol. 20, n° 6, p. 1141-1147.
- Hagemeyer N.E., Tudiver F., Brewster S., Hagy E.J., Ratliff B., Hagaman A., Pack R.P. (2018) Interprofessional prescription opioid abuse communication among prescribers and pharmacists: A qualitative analysis. *Substance Abuse*, Vol. 39, n° 1, p. 89-94.
- Harris S., Morley S., Barton S.B. (2003) Role loss and emotional adjustment in chronic pain. *Pain*, Vol. 105, n° 1-2, p. 363-370.
- HAS (2020) Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. Saint-Denis, Haute Autorité de santé, 5 p.
- Henschke N., Kamper S.J., Maher C.G. (2015) The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 90, n° 1, p. 139-147.
- Hollingshead J., Duhmke R.M., Cornblath D.R. (2006) Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, CD003726.
- INSERM (2012) Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris, INSERM, coll. Expertise collective, 586 p.
- Irwin A.N., Braden-Suchy N., Hartung D.M. (2021) Exploring patient perceptions of opioid treatment agreements in a community health center environment. *Pain Medicine*, Vol. 22, n° 4, p. 970-978.

- Jamison R.N., Virts K.L. (1990) The influence of family support on chronic pain. *Behaviour Research and Therapy*, Vol. 28, n° 4, p. 283-287.
- Kaasalainen S., Coker E., Dolovich L., Papaioannou A., Hadjistavropoulos T., Emili A., Ploeg J. (2007) Pain management decision making among long-term care physicians and nurses. *Western Journal of Nursing Research*, Vol. 29, n° 5, p. 561-580.
- Kalso E., Edwards J.E., Moore A.R., McQuay H.J. (2004) Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, Vol. 112, n° 3, p. 372-380.
- Kang I., Urick B., Vohra R., Ives T.J. (2019) Physician-pharmacist collaboration on chronic non-cancer pain management during the opioid crisis: A qualitative interview study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, Vol. 15, n° 8, p. 1027-1031.
- Kennedy-Hendricks A., Gielen A., McDonald E., McGinty E.E., Shields W., Barry C.L. (2016) Medication sharing, storage, and disposal practices for opioid medications among US adults. *JAMA Internal Medicine*, Vol. 176, n° 7, p. 1027-1029.
- Kenny D.T. (2004) Constructions of chronic pain in doctor-patient relationships: bridging the communication chasm. *Patient Education and Counseling*, Vol. 52, n° 3, p. 297-305.
- Kilaru A.S., Gadsden S.M., Perrone J., Paciotti B., Barg F.K., Meisel Z.F. (2014) How do physicians adopt and apply opioid prescription guidelines in the emergency department? A qualitative study. *Annals of Emergency Medicine*, Vol. 64, n° 5, p. 482-489.e481.
- King N.B., Fraser V., Boikos C., Richardson R., Harper S. (2014) Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: A systematic review. *American Journal of Public Health*, Vol. 104, n° 8, p. e32-e42.
- Klein-Kremer A., Goldman R.D. (2007) Opioid administration for acute abdominal pain in the pediatric emergency department. *Journal of Opioid Management*, Vol. 3, n° 1, p. 11-14.
- Krebs E.E., Bergman A.A., Coffing J.M., Campbell S.R., Frankel R.M., Matthias M.S. (2014) Barriers to guideline-concordant opioid management in primary care - A qualitative study. *Journal of Pain*, Vol. 15, n° 11, p. 1148-1155.
- Krebs E.E., Paudel M., Taylor B.C., Bauer D.C., Fink H.A., Lane N.E., Ensrud K.E. (2016) Association of opioids with falls, fractures, and physical performance among older men with persistent musculoskeletal pain. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 31, n° 5, p. 463-469.
- Lewis E.T., Combs A., Trafton J.A. (2010) Reasons for under-use of prescribed opioid medications by patients in pain. *Pain Medicine*, Vol. 11, n° 6, p. 861-871.
- Li L., Setoguchi S., Cabral H., Jick S. (2013a) Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: A nested case-control study using the General Practice Research Database. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 178, n° 4, p. 559-569.
- Li L., Setoguchi S., Cabral H., Jick S. (2013b) Opioid use for noncancer pain and risk of myocardial infarction amongst adults. *Journal of Internal Medicine*, Vol. 273, n° 5, p. 511-526.
- Ljungvall H., Rhodin A., Wagner S., Zetterberg H., Åsenlöf P. (2020) "My life is under control with these medications": an interpretative phenomenological analysis of managing chronic pain with opioids. *BMC Musculoskeletal Disorders*, Vol. 21, n° 61.
- Lo-Ciganic W.H., Floden L., Lee J.K., Ashbeck E.L., Zhou L., Chinthammit C., Purdy A.W., Kwoh C.K. (2017) Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, Vol. 25, n° 9, p. 1390-1398.
- Macintyre P.E., Huxtable C.A., Flint S.L., Dobbin M.D. (2014) Costs and consequences: a review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesthesia and Intensive Care*, Vol. 42, n° 5, p. 558-574.
- Manchikanti L., Ailani H., Koyyalagunta D., Datta S., Singh V., Eriator I., Sehgal N., Shah R., Benyamin R., Vallejo R., Fellows B., Christo P.J. (2011) A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician*, Vol. 14, n° 2, p. 91-121.
- Martell B.A., O'Connor P.G., Kerns R.D., Becker W.C., Morales K.H., Kosten T.R., Fiellin D.A. (2007) Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 146, n° 2, p. 116-127.

- Matthias M.S., Parpart A.L., Nyland K.A., Huffman M.A., Stubbs D.L., Sargent C., Bair M.J. (2010) The patient-provider relationship in chronic pain care: providers' perspectives. *Pain Medicine*, Vol. 11, n° 11, p. 1688-1697.
- Matthias M.S., Krebs E.E., Collins L.A., Bergman A.A., Coffing J., Bair M.J. (2013) "I'm not abusing or anything": Patient-physician communication about opioid treatment in chronic pain. *Patient Education and Counseling*, Vol. 93, n° 2, p. 197-202.
- Matthias M.S., Krebs E.E., Bergman A.A., Coffing J.M., Bair M.J. (2014) Communicating about opioids for chronic pain: a qualitative study of patient attributions and the influence of the patient-physician relationship. *European Journal of Pain*, Vol. 18, n° 6, p. 835-843.
- Matthias M.S., Johnson N.L., Shields C.G., Bair M.J., MacKie P., Huffman M., Alexander S.C. (2017) "I'm not gonna pull the rug out from under you": Patient-provider communication about opioid tapering. *Journal of Pain*, Vol. 18, n° 11, p. 1365-1373.
- Matthias M.S., Donaldson M.T., Jensen A.C., Krebs E.E. (2018) "I was a little surprised": Qualitative insights from patients enrolled in a 12-month trial comparing opioids with nonopioid medications for chronic musculoskeletal pain. *The Journal of Pain*, Vol. 19, n° 9, p. 1082-1090.
- Matthias M.S., Talib T.L., Huffman M.A. (2020) Managing chronic pain in an opioid crisis: What is the role of shared decision-making? *Health Communication*, Vol. 35, n° 10, p. 1239-1247.
- Mattson C.L., Tanz L.J., Quinn K., Kariisa M., Patel P., Davis N.L. (2021) Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths - United States, 2013-2019. *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol. 70, n° 6, p. 202-207.
- McCabe S.E., Cranford J.A., Boyd C.J., Teter C.J. (2007) Motives, diversion and routes of administration associated with nonmedical use of prescription opioids. *Addictive Behaviors*, Vol. 32, n° 3, p. 562-575.
- McCauley J.L., Back S.E., Brady K.T. (2013) Pilot of a brief, web-based educational intervention targeting safe storage and disposal of prescription opioids. *Addictive Behaviors*, Vol. 38, n° 6, p. 2230-2235.
- McCrorie C., Closs S.J., House A., Petty D., Ziegler L., Glidewell L., West R., Foy R. (2015) Understanding long-term opioid prescribing for non-cancer pain in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice*, Vol. 16, n° 121.
- McNicol E.D., Midbari A., Eisenberg E. (2013) Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 8, CD006146.
- Merskey H., Bogduk N. (Dir.) (1994) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second edition (Revised). Seattle, International Association for the Study of Pain (IASP).
- MILDECA (2018) Alcool, tabac, drogues, écrans : Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022. Paris, Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, 130 p.
- Milhet M., Díaz Gómez C., Mutatayi C. (2015) Comparative analysis of research into illicit drugs across Europe (2010-2013). Brussels, European Commission, 334 p.
- Militello L.G., Hurley R.W., Cook R.L., Danielson E.C., DiIulio J., Downs S.M., Anders S., Harle C.A. (2020) Primary care clinicians' beliefs and strategies for managing chronic pain in an era of a national opioid epidemic. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 35, n° 12, p. 3542-3548.
- Mills S.E.E., Nicolson K.P., Smith B.H. (2019) Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 123, n° 2, p. e273-e283.
- Mimassi N., Marchand F., Ganry H. (2012) Représentations mentales et comportements précédant la prescription d'opioïdes forts. Une enquête réalisée dans le département du Finistère auprès de 114 médecins généralistes et spécialistes. *Douleur et Analgésie*, Vol. 25, n° 2, p. 93-100.
- Ministère des Solidarités et de la Santé (2018) Stratégie nationale de santé 2018-2022. Paris, Ministère des Solidarités et de la Santé, 103 p.
- Ministère des Solidarités et de la Santé (2019) Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022. Paris, Ministère des Solidarités et de la Santé, 21 p.

- Minozzi S., Amato L., Davoli M. (2013) Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*, Vol. 108, n° 4, p. 688-698.
- Moore R.A., McQuay H.J. (2005) Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Research and Therapy*, Vol. 7, n° 5, p. R1046.
- Morley S., Davies C., Barton S. (2005) Possible selves in chronic pain: self-pain enmeshment, adjustment and acceptance. *Pain*, Vol. 115, n° 1-2, p. 84-94.
- Mueller S.R., Koester S., Glanz J.M., Gardner E.M., Binswanger I.A. (2017) Attitudes toward naloxone prescribing in clinical settings: A qualitative study of patients prescribed high dose opioids for chronic non-cancer pain. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 32, n° 3, p. 277-283.
- Neill L.A., Kim H.S., Cameron K.A., Lank P.M., Patel D.A., Hur S.I., Opsasnick L.A., Curtis L.M., Eifler M.R., Courtney D.M., Wolf M.S., McCarthy D.M. (2020) Who is keeping their unused opioids and why? *Pain Medicine*, Vol. 21, n° 1, p. 84-91.
- Neuwirth L. (1994) Rapport d'information sur les problèmes posés, en France, par le traitement de la douleur. Paris, Sénat, coll. Rapport d'information n° 138.
- Nichols V.P., Toye F., Eldabe S., Sandhu H.K., Underwood M., Seers K. (2020) Experiences of people taking opioid medication for chronic non-malignant pain: a qualitative evidence synthesis using meta-ethnography. *BMJ Open*, Vol. 10, n° 2, e032988.
- Noble M., Tregear S.J., Treadwell J.R., Schoelles K. (2008) Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 35, n° 2, p. 214-228.
- Noble M., Treadwell J.R., Tregear S.J., Coates V.H., Wiffen P.J., Akafomo C., Schoelles K.M. (2010) Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1, CD006605.
- Obradovic I. (2018) La crise des opioïdes aux États-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. *Potomac Papers*, Institut français des relations internationales (Ifri), n° 35, 36 p.
- OFDT, Ndiaye A., Palle C., Martinez M. (2021) Harms and harm reduction workbook (Conséquences sanitaires et réduction des risques). In : 2021 National report (2020 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point France, OFDT (Dir.). Paris, OFDT, p. 38.
- Paschkis Z., Potter M.L. (2015) Acute pain management for inpatients with opioid use disorder. *American Journal of Nursing*, Vol. 115, n° 9, p. 24-32.
- Paterson C., Ledgerwood K., Arnold C., Hogg M., Xue C., Zheng Z. (2016) Resisting prescribed opioids: A qualitative study of decision making in patients taking opioids for chronic noncancer pain. *Pain Medicine*, Vol. 17, n° 4, p. 717-727.
- Penney L.S., Ritenbaugh C., DeBar L.L., Elder C., Deyo R.A. (2017) Provider and patient perspectives on opioids and alternative treatments for managing chronic pain: a qualitative study. *BMC Family Practice*, Vol. 17, n° 164.
- Poonai N., Paskar D., Konrad S.L., Rieder M., Joubert G., Lim R., Golozar A., Uledi S., Worster A., Ali S. (2014) Opioid analgesia for acute abdominal pain in children: A systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*, Vol. 21, n° 11, p. 1183-1192.
- Portenoy R.K., Lesage P. (1999) Management of cancer pain. *The Lancet*, Vol. 353, n° 9165, p. 1695-1700.
- Pound P., Britten N., Morgan M., Yardley L., Pope C., Daker-White G., Campbell R. (2005) Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Social Science and Medicine*, Vol. 61, n° 1, p. 133-155.
- Queneau P., Serrie A. (2005) Le Livre blanc de la douleur, Comité d'organisation des Etats généraux de la douleur, 141 p.
- Rager J.B., Schwartz P.H. (2017) Defending opioid treatment agreements: Disclosure, not promises. *The Hastings Center Report*, Vol. 47, n° 3, p. 24-33.
- Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., Hall K., Stein C.M. (2016) Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA*, Vol. 315, n° 22, p. 2415-2423.

- RESPADD, OFMA, Association des CEIP-Addictovigilance (2018) Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire. Paris, RESPADD, 56 p.
- Rigg K.K., Murphy J.W. (2013) Understanding the etiology of prescription opioid abuse: Implications for prevention and treatment. *Qualitative Health Research*, Vol. 23, n° 7, p. 963-975.
- Rose J.B., Finkel J.C., Arquedas-Mohs A., Himelstein B.P., Schreiner M., Medve R.A. (2003) Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. *Anesthesia and Analgesia*, Vol. 96, n° 1, p. 78-81.
- Saunders K.W., Dunn K.M., Merrill J.O., Sullivan M., Weisner C., Braden J.B., Psaty B.M., Von Korff M. (2010) Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 25, n° 4, p. 310-315.
- Seyler T., Giraudon I., Noor A., Mounteney J., Griffiths P. (2021) Is Europe facing an opioid epidemic: What does European monitoring data tell us? *European Journal of Pain*, Vol. 25, n° 5, p. 1072-1080.
- SFAR (2016) Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Recommandations formalisées d'experts. Paris, Société française d'anesthésie et de réanimation, 22 p.
- SFETD (2016) Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. Montferrat, Société Française d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, 70 p.
- SFETD (2017) Livre blanc de la douleur 2017. État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. Montferrat, Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, 280 p.
- Silvestre J., Reddy A., de la Cruz M., Wu J., Liu D., Bruera E., Todd K.H. (2017) Frequency of unsafe storage, use, and disposal practices of opioids among cancer patients presenting to the emergency department. *Palliative and Supportive Care*, Vol. 15, n° 6, p. 638-643.
- Smith B.H., Fletcher E.H., Colvin L.A. (2019) Opioid prescribing is rising in many countries [Editorial]. *BMJ*, Vol. 367, n° 8219, p. l5823.
- Smith J.A., Osborn M. (2007) Pain as an assault on the self: An interpretative phenomenological analysis of the psychological impact of chronic benign low back pain. *Psychology and Health*, Vol. 22, n° 5, p. 517-534.
- Smith R.J., Rhodes K., Paciotti B., Kelly S., Perrone J., Meisel Z.F. (2015) Patient perspectives of acute pain management in the era of the opioid epidemic. *Annals of Emergency Medicine*, Vol. 66, n° 3, p. 246-252.e241.
- Speed T.J., Parekh V., Coe W., Antoine D. (2018) Comorbid chronic pain and opioid use disorder: literature review and potential treatment innovations. *International Review of Psychiatry*, Vol. 30, n° 5, p. 136-146.
- St Marie B. (2016) Primary care experiences of people who live with chronic pain and receive opioids to manage pain: A qualitative methodology. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, Vol. 28, n° 8, p. 429-435.
- Starrels J.L., Becker W.C., Alford D.P., Kapoor A., Williams A.R., Turner B.J. (2010) Systematic review: Treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 152, n° 11, p. 712-720.
- Stumbo S.P., Yarborough B.J.H., McCarty D., Weisner C., Green C.A. (2017) Patient-reported pathways to opioid use disorders and pain-related barriers to treatment engagement. *Journal of Substance Abuse Treatment*, Vol. 73, p. 47-54.
- Sullivan M.D., Von Korff M., Banta-Green C., Merrill J.O., Saunders K. (2010) Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain*, Vol. 149, n° 2, p. 345-353.
- Taipale H., Hamina A., Karttunen N., Koponen M., Tanskanen A., Tiihonen J., Hartikainen S., Tolppanen A.M. (2019) Incident opioid use and risk of hip fracture among persons with Alzheimer disease: a nationwide matched cohort study. *Pain*, Vol. 160, n° 2, p. 417-423.

- Tournebize J., Gibaja V., Muszczak A., Kahn J.P. (2015) Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence. *Pain Practice*, Vol. 16, n° 3, p. 370-383.
- Tournebize J., Gibaja V., Frauger E., Authier N., Seyer D., Fresse A., Gillet P., Javot L., Kahn J.-P., Réseau français d'addictovigilance (2020) Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. *Thérapie*, Vol. 75, n° 5, p. 491-502.
- Toye F., Seers K., Barker K.L. (2017a) Meta-ethnography to understand healthcare professionals' experience of treating adults with chronic non-malignant pain. *BMJ Open*, Vol. 7, n° 12, e018411.
- Toye F., Seers K., Tierney S., Barker K.L. (2017b) A qualitative evidence synthesis to explore healthcare professionals' experience of prescribing opioids to adults with chronic non-malignant pain. *BMC Family Practice*, Vol. 18, n° 1, p. 94.
- Toye F., Seers K., Barker K. (2018) A meta-ethnography of health-care professionals' experience of treating adults with chronic non-malignant pain to improve the experience and quality of health care. Southampton, NIHR Journals Library, coll. Health Services and Delivery Research, No. 6.17.
- Tucker H.R., Scaff K., McCloud T., Carlomagno K., Daly K., Garcia A., Cook C.E. (2020) Harms and benefits of opioids for management of non-surgical acute and chronic low back pain: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, Vol. 54, n° 11, p. 664.
- Uhrbrand P., Phillipsen A., Dreyer P., Nikolajsen L. (2020) Opioid tapering after surgery: A qualitative study of patients' experiences. *Scandinavian Journal of Pain*, Vol. 20, n° 3, p. 555-563.
- Upshur C.C., Luckmann R.S., Savageau J.A. (2006) Primary care provider concerns about management of chronic pain in community clinic populations. *Journal of General Internal Medicine*, Vol. 21, n° 6, p. 652-655.
- Vallerand A., Nowak L. (2009) Chronic opioid therapy for nonmalignant pain: The patient's perspective. Part I - Life before and after opioid therapy. *Pain Management Nursing*, Vol. 10, n° 3, p. 165-172.
- Vallerand A., Nowak L. (2010) Chronic opioid therapy for nonmalignant pain: The patient's perspective. Part II - Barriers to chronic opioid therapy. *Pain Management Nursing*, Vol. 11, n° 2, p. 126-131.
- van den Beuken-van Everdingen M.H.J., Hochstenbach L.M.J., Joosten E.A.J., Tjan-Heijnen V.C.G., Janssen D.J.A. (2016) Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 51, n° 6, p. 1070-1090.e1079.
- Vodovar D., Langrand J., Tournier N., Mégarbane B. (2019) La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Revue de Médecine Interne*, Vol. 40, n° 6, p. 389-394.
- Volkow N.D., McLellan A.T. (2016) Opioid abuse in chronic pain - Misconceptions and mitigation strategies. *New England Journal of Medicine*, Vol. 374, n° 13, p. 1253-1263.
- Voon P., Karamouzian M., Kerr T. (2017) Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Substance Abuse Treatment Prevention and Policy*, Vol. 12, n° 36.
- 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*, Vol. 156, n° 4, p. 569-576.
- Warms C.A., Marshall H.M., Hoffman A.J., Tyler E.J. (2005) There are a few things you did not ask about my pain: writing on the margins of a survey questionnaire. *Rehabilitation Nursing*, Vol. 30, n° 6, p. 248-256.
- Webster L. (2012) Efficacy and safety of dual-opioid therapy in acute pain. *Pain Medicine*, Vol. 13, n° Suppl. 1, p. S12-S20.
- Werner A., Malterud K. (2003) It is hard work behaving as a credible patient: encounters between women with chronic pain and their doctors. *Social Science and Medicine*, Vol. 57, n° 8, p. 1409-1419.

- WHO (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action [edited by Eduardo Sabaté]. Geneva, World Health Organization, 196 p.
- Wiffen P.J., Cooper T.E., Anderson A.K., Gray A.L., Grégoire M.C., Ljungman G., Zernikow B. (2017a) Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 7, CD012564.
- Wiffen P.J., Wee B., Derry S., Bell R.F., Moore R.A. (2017b) Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 7, CD012592.
- Windmill J., Fisher E., Eccleston C., Derry S., Stannard C., Knaggs R., Moore R.A. (2013) Interventions for the reduction of prescribed opioid use in chronic non-cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 9, CD010323.
- Yin H.H., Tse M.M., Wong F.K. (2015) Systematic review of the predisposing, enabling, and reinforcing factors which influence nursing administration of opioids in the postoperative period. *Japan Journal of Nursing Science*, Vol. 12, n° 4, p. 259-275.
- Zeppetella G., Davies A.N. (2013) Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 10, CD004311.
- Zheng Z., Paterson C., Ledgerwood K., Hogg M., Arnold C.A., Xue C.C. (2013) Chaos to hope: a narrative of healing. *Pain Medicine*, Vol. 14, n° 12, p. 1826-1838.





L'usage des médicaments antalgiques opioïdes (MOA) dans le cadre des traitements de prise en charge de la douleur met en tension deux priorités de santé publique : le soulagement des patients souffrant de douleurs et la prévention des conduites addictives. L'introduction de ces traitements dans les années 1990 a constitué une avancée majeure dans l'offre thérapeutique française. Toutefois, l'implication des MOA dans la crise des opioïdes aux États-Unis et au Canada (1999-2009) a ravivé la défiance autour de leur utilisation.

Cette revue de la littérature internationale (principalement clinique) rappelle que les MOA sont efficaces à court terme (1 à 6 mois), mais que les bénéfices des MOA à plus long terme ont été peu évalués. La littérature établit que certains patients sont affectés par le stigmate associé aux MOA, ce qui peut amener certains à arrêter le traitement et à s'exposer à des risques pour leur santé. Les médecins prescripteurs de MOA sont confrontés à des décisions thérapeutiques complexes tant il est difficile d'apprécier la souffrance et d'évaluer les risques/bénéfices associés aux MOA face à des malades rapportant des douleurs dites « invisibles ».

**OFDT - 69 rue de Varenne  
CS 70780 - 75700 Paris Cedex 07**

---

**[www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)**

ISBN : 979-10-92728-51-4

Crédits photographiques : © zinkevych / © steheap (Adobe Stock)