



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge

Misuse and dependence on prescription opioids: Prevention, identification and treatment

B. Rolland^{a,*}, D. Bouhassira^b, N. Authier^c, M. Auriacombe^d, V. Martinez^e, P. Polomeni^f,
G. Brousse^g, R. Schwan^h, P. Lackⁱ, J. Bachellier^j, S. Rostaing^k, P. Bendimerad^l,
P. Vergne-Salle^m, M. Dematteisⁿ, S. Perrot^o

^a Service d'addictologie, hôpital Fontan 2, CHRU de Lille, CS 70001, 59037 Lille cedex, France

^b Inserm U-987, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Ambroise-Paré, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^c UMR Inserm 1107, faculté de médecine, pharmacologie médicale, CRPV/CEIP/CETD, centre d'évaluation et de traitement de la douleur/institut Analgesia, CHU de Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France

^d Université de Bordeaux et CNRS USR 3413 (sanpsy), pôle addictologie, CH Ch. Perrens et CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^e Service d'anesthésie, hôpital Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^f Service d'addictologie, hôpital René-Muret, hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis, 93270 Sevran, France

^g Service de psychiatrie B, CHU, hôpital Gabriel-Montpied, F-63003 Clermont-Ferrand, France

^h Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie d'adultes du Nancy, centre psychothérapeutique de Nancy, 54520 Laxou, France

ⁱ CSAPA, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, 69004 Lyon, France

^j CSAPA centre Port-Bretagne, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^k Hôpital Saint-Antoine, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, 75012 Paris, France

^l Service de psychiatrie, secteur 2, CH de La Rochelle, 17019 La Rochelle, France

^m Service de rhumatologie et centre de la douleur, CHU de Limoges, 87042 Limoges, France

ⁿ Service d'addictologie, CHU de Grenoble-Alpes, université Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche, France

^o Inserm U-987, centre de la douleur, hôpital Hôtel-Dieu, université Paris-Descartes, 75014 Paris, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Analgésiques morphiniques

Douleur chronique

Troubles liés aux opiacés

Abus de médicaments sur ordonnance

Traitements de substitution aux opiacés

Prévention

Repérage

Centres antidouleur

RÉSUMÉ

Depuis les années 1990, l'utilisation des opioïdes de prescription s'est largement répandue, apportant un réel progrès dans le traitement de la douleur. La poursuite au long cours de ces traitements est parfois nécessaire, ce qui aboutit alors fréquemment à des phénomènes de tolérance pharmacologique et à un risque de symptômes de sevrage, encore appelés dépendance pharmacologique aux opioïdes de prescription. Plus rarement, on observe la survenue d'un mésusage aux opioïdes de prescription (MOP), c'est-à-dire une utilisation inadaptée des doses et de l'effet recherché du médicament. Le MOP survient préférentiellement chez des sujets prédisposés : sujets jeunes, avec antécédents addictologiques et psychiatriques, en particulier troubles anxio-dépressifs, sujets jeunes. La survenue d'un MOP expose à de nombreuses complications, en particulier un risque accru de décès par surdosage. La prévention d'un MOP démarre avant même l'initiation du traitement antalgique opioïde, par le repérage des facteurs de risque. Une surveillance planifiée et personnalisée doit être systématique, avec contractualisation de la prescription chez les patients à risque. Les principes fondamentaux du suivi incluent la reconsidération régulière de la prescription selon le bénéfice antalgique observé et les comportements de MOP éventuellement présents. Les situations potentielles de MOP doivent être orientées précocement vers un centre de la douleur et/ou un centre d'addictologie. La prise en charge d'un MOP repose sur des stratégies multidisciplinaires : réadaptation des médicaments antalgiques, arrêt progressif, mesures non-médicamenteuses contre la douleur, prise en charge des comorbidités psychiatriques, voire relais par buprénorphine ou méthadone.

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benjrolland@gmail.com (B. Rolland).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.024>

0248-8663/© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

Opioid analgesics
Chronic Pain
Opioid use disorders
Prescription drug abuse
Opioid substitution treatments
Prevention
Identification
Pain clinics

Since the 1990s, the use of prescription opioids has largely spread, which has brought a real progress in the treatment of pain. The long-term use of prescription opioid is sometimes required, and may lead to pharmacological tolerance and withdrawal symptoms, i.e. pharmacological dependence on prescription opioids. Occasionally, this may also lead to misuse of prescription opioids (MPO). MPO preferentially occurs in vulnerable individuals, i.e., those with a young age, history of other addictive or psychiatric disorders, especially anxious and depressive disorders. MPO is associated with numerous complications, including an increased risk of fatal overdose. Prevention of MPO begins before the opioid prescription, with the identification of potential vulnerability factors. A planned and personalized monitoring should be systematically implemented. In vulnerable patients, contractualizing the prescription is warranted. During follow-up, the relevance of the prescription should be regularly reconsidered, according to the benefit observed on pain and the potential underlying signs of MPO. Patients with suspected MPO should be referred early to pain or addiction centers. The treatment of MPO should be based on multidisciplinary strategies, involving both the addiction and pain aspects: progressive opioid withdrawal, non-pharmacological measures against pain, or switching to medication-assisted treatment of addiction (i.e., buprenorphine or methadone).

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction et définitions

L'usage prolongé de certains médicaments du système nerveux central peut aboutir à deux principaux types de complications addictologiques, que nous désignerons ici sous les termes de « mésusage » et de « dépendance ». Le terme de mésusage désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament par le sujet [1], ce qui l'expose à des répercussions potentielles sur le plan social, psychologique ou physique [2]. Par contraste, ce qui dans cet article sera désigné sous le terme de « dépendance » ou « dépendance pharmacologique » désigne les processus de tolérance, c'est à dire l'accoutumance du cerveau et du reste de l'organisme envers le médicament, aboutissant à une perte progressive d'effet ou la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets, avec secondairement un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance [3,4]. Les principaux médicaments pourvoyeurs de ces deux complications addictologiques sont les benzodiazépines et les opioïdes [2].

En pratique, les états de mésusage et de dépendance pharmacologique peuvent être présents de manière indépendante ou simultanée chez un sujet donné (Fig. 1). Certaines situations de dépendance peuvent résulter de prescriptions prolongées à doses stables ou lentement croissantes, sans comportement d'addiction par le patient. C'est le cas notamment de certaines prescriptions au long cours de benzodiazépines ou d'antalgiques opioïdes [5,6]. À l'inverse, on peut observer des comportements addictifs en l'absence de tout critère clinique de dépendance. Toutefois, les comportements d'addiction aux psychotropes ont souvent pour conséquence une escalade plus ou moins rapide des doses, aboutissant ainsi à des processus d'accoutumance et donc de dépendance (Fig. 1).

Les comportements d'addiction exposent à d'importants risques de surdosage et de surmortalité [7,8]. Les processus de dépendance peuvent amener à un renforcement paradoxal des symptômes que le médicament psychoactif était initialement censé traiter. C'est notamment le cas avec les symptômes d'insomnie ou d'anxiété pour les benzodiazépines [9], et comme on le verra plus loin, avec les douleurs pour les opioïdes. Cet article de mise au point souhaite aborder plus particulièrement les conséquences addictologiques des opioïdes antalgiques ou opioïdes de prescription. Les situations de mésusage d'opioïdes de prescription (MOP) et de dépendances aux opioïdes de prescription (DOP) se sont rapidement répandues

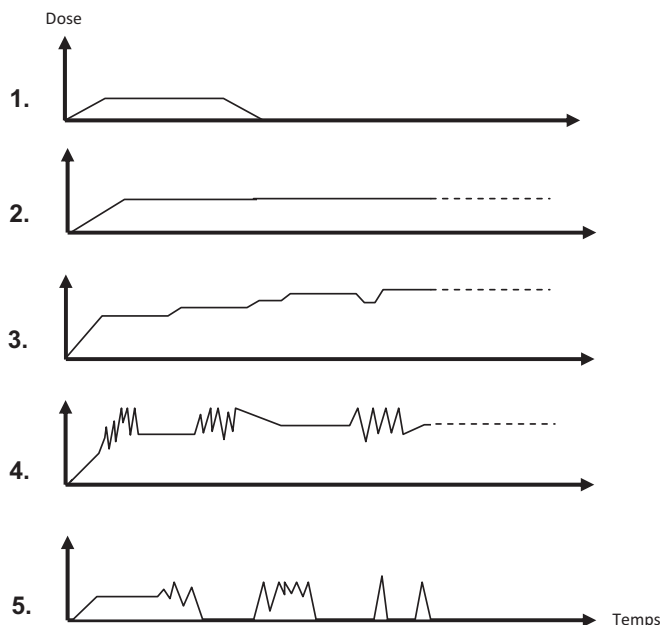


Fig. 1. Mésusage et dépendance pharmacologie aux médicaments psychoactifs. Situation 1 : prescription appropriée avec suivi des recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; situation 2 : dépendance induite par une prescription maintenue au long cours à doses stables, sans comportement de mésusage de la part du patient ; situation 3 : dépendance induite par une prescription maintenue au long cours à doses progressivement croissantes (phénomène de tolérance), sans comportement de mésusage de la part du patient ; situation 4 : dépendance avec comportement de mésusage de la part du patient, en particulier des prises régulièrement inappropriées d'opioïdes ; situation 5 : comportement de mésusage sans dépendance pharmacologique.

depuis les années 2000, en particulier aux États-Unis, et font l'objet au niveau international d'une préoccupation croissante en matière de santé publique [10].

Cette mise au point a été écrite conjointement par des médecins de la douleur et des addictions. Elle vise à fournir un aperçu des données épidémiologiques disponibles aux niveaux français et international, et proposer une synthèse de principes consensuels de prévention, de repérage et de prise en charge, de ces situations de DOP et MOP.

2. Aspects cliniques et épidémiologiques

2.1. Mésusage des opioïdes de prescription : vers une nouvelle « épidémie » ?

Les opioïdes constituent un ensemble hétérogène de molécules agissant sur le système de neurotransmission du même nom, impliqué notamment dans la régulation de la douleur [11]. Historiquement, les premiers cas de mésusage et de dépendance aux opioïdes ont été la conséquence de l'utilisation médicale extensive de l'opium à partir du XVIII^e siècle [12]. Avant de devenir une substance illégale, l'héroïne, dérivé de la morphine, eut également une courte carrière de médicament, et les premiers cas d'addiction à cette substance furent observés chez des patients chez qui l'héroïne avait fait l'objet d'une prescription médicale [12]. Les troubles addictologiques liés aux opioïdes ont donc depuis longtemps été associés des prescriptions médicales. L'héroïne elle-même fut initialement un médicament, avant de devenir aujourd'hui une substance illicite dont l'usage peut entraîner des troubles addictologiques sévère, nécessitant une prise en charge spécialisée [13].

De nombreux opioïdes font aujourd'hui l'objet d'une utilisation comme médicaments antalgiques. À l'instar des anciennes préparations à base d'opium, les médicaments opioïdes peuvent entraîner des situations de MOP/DOP. On estime qu'environ 90 % de ces situations sont le fruit d'une prescription médicale initiale [14]. Les dommages individuels et collectifs qui résultent de ces situations ont longtemps été ignorés ou minimisés. Pourtant, les données récentes aux États-Unis ont fait état d'une véritable « épidémie », avec une explosion des prescriptions d'antalgiques opioïdes outre-Atlantique entre 2002 et 2010 [10]. Ces augmentations touchent également de nombreux pays européens. Le centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé pour les politiques en matière de gestion de la douleur et des soins palliatifs, situé à l'université du Wisconsin, tient à jour un décompte précis des ventes d'opioïdes de prescription transmises par l'organe international de contrôle des stupéfiants. Les États-Unis, le Canada, la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni et les pays nordiques sont des pays où la consommation annuelle d'opioïdes de prescription est la plus élevée [15].

Outre-Atlantique, ces augmentations semblent avoir principalement porté sur l'hydromorphone, l'oxycodone, et l'hydrocodone [16]. Il est toutefois délicat de transposer les données américaines à ce qui peut exister en France ou en Europe. Aux États-Unis, les prescriptions d'oxycodone et de morphine sont largement plus fréquentes que dans les pays européens [10]. En France, une étude récente montrait que les prescriptions d'opioïdes pour lesquelles le risque de MOP était le plus élevé concernaient la morphine, la codéine et la buprénorphine [17]. Toutefois, la buprénorphine est surtout utilisée en France dans le traitement de l'addiction à l'héroïne et pas comme antalgique. Deux autres études ont plus spécifiquement évalué la prévalence des MOP et DOP parmi les patients traités par codéine. La première de ces études estimait que 7,5 % des patients sous codéine présentaient des critères de MOP, et 7,5 % de DOP [18]. La seconde, plus récente, a retrouvé un taux de 6,8 % de MOP et de 17,8 % de DOP [19]. Dans un contexte d'automédication pour douleurs chroniques, même des morphiniques faibles de palier 2 en vente libre comme la codéine sont donc potentiellement vecteurs de situations de MOP/DOP.

L'augmentation très rapide des prescriptions observées aux États-Unis et dans certains pays européens est principalement liée à une très forte croissance des prescriptions pour les douleurs non cancéreuses, qui représentent aujourd'hui près de 90 % des prescriptions d'opioïdes. Or, l'indication des opioïdes dans ce contexte fait encore l'objet de débats et devrait donc rester cantonnée à des indications précises et des conditions d'utilisation très strictes, détaillées dans les récentes recommandations de la Société française d'étude et de traitement de la douleur [20].

2.2. Conséquences et hétérogénéité des situations cliniques

MOP et DOP sont responsables d'une morbi-mortalité très importante. Plus de 16 000 décès en lien avec les prescriptions d'opioïdes antalgiques ont été constatés aux États-Unis en 2010 [21]. En France, dans l'enquête Drame (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) qui concerne les usagers de produits illicites, les opioïdes de prescription ont été impliqués dans 36 cas soit, 12 % des décès « directs » liés à des opioïdes [22]. Au-delà de la surmortalité induite, les situations de MOP et DOP peuvent entraîner ou exacerber de nombreux autres troubles. C'est en particulier le cas des troubles psychiatriques, par exemple l'anxiété, ou la dépression, et les troubles du sommeil dont les troubles respiratoires nocturnes qui peuvent être provoqués ou aggravés par une situation de MOP/DOP [23].

En raison de ces risques, la décision d'une prescription d'un antalgique opioïde au long cours doit être soigneusement pesée, idéalement en collaboration étroite avec un spécialiste de la douleur. De fait, outre les nombreux effets indésirables et les problèmes de MOP/DOP, elle est même susceptible dans certains cas d'entraîner une majoration clinique des douleurs [24,25], en raison des processus d'hypersensibilisation progressive des récepteurs opiacés qui accompagnent les phénomènes de tolérance [26]. Il s'agit dans ce cas d'une hyperalgésie induite. Les phénomènes de rebond douloureux survenant en cas de tentatives d'arrêt apparaissent alors parfois comme une justification à maintenir le traitement, alors qu'ils ne traduisent dans certains cas que la manifestation de symptômes de sevrage forçant à le poursuivre. Dans une minorité de situations, les MOP/DOP peuvent évoluer vers un passage à l'achat de médicaments au marché noir, voire même à l'usage d'héroïne [27]. Les MOP et DOP sont par ailleurs responsables d'autres complications au long cours, comme des troubles du sommeil [28], ou une majoration de troubles psychiatriques préexistants [29].

Comme décrit plus haut, une DOP peut survenir chez n'importe quel sujet exposé de manière prolongée à une prescription d'opioïdes, mais les comportements de MOP peuvent favoriser la survenue d'une DOP. Or, certains sujets sont particulièrement à risque de développer un MOP. C'est tout particulièrement le cas des patients atteints de comorbidités psychiatriques [30–32]. On constate aussi plus facilement la survenue d'un MOP chez les patients aux antécédents d'autres troubles d'usage de substance [33]. Enfin, sur la base d'ordonnances suspectes identifiées en pharmacies, il a été noté l'existence de profils de risques distincts selon le sexe [34]. D'une manière générale, les médecins généralistes, les services d'addictologie, et les centres de la douleur eux-mêmes semblent encore insuffisamment préparés à savoir prévenir, repérer et prendre en charge les situations de MOP/DOP [35,36]. Il existe pourtant un certain nombre de règles simples et consensuelles, à mettre en place avant et pendant la prescription d'antalgiques opioïdes afin de pouvoir prévenir, repérer, puis traiter plus efficacement une situation de MOP ou de DOP.

3. Principes de prévention et de repérage

La prévention et le repérage des situations de MOP et/ou DOP sont deux phases indissociables dans la pratique clinique. Le repérage commence en effet avant la prescription, par l'individualisation de facteurs de risque spécifiques de MOP et par l'information du patient sur la possibilité de survenue de manifestation de DOP. Une prévention personnalisée devra systématiquement découler de la mise en évidence d'éventuels facteurs de risque lors de l'initiation du traitement. L'ensemble de ces éléments est synthétisé au niveau de la Fig. 2.

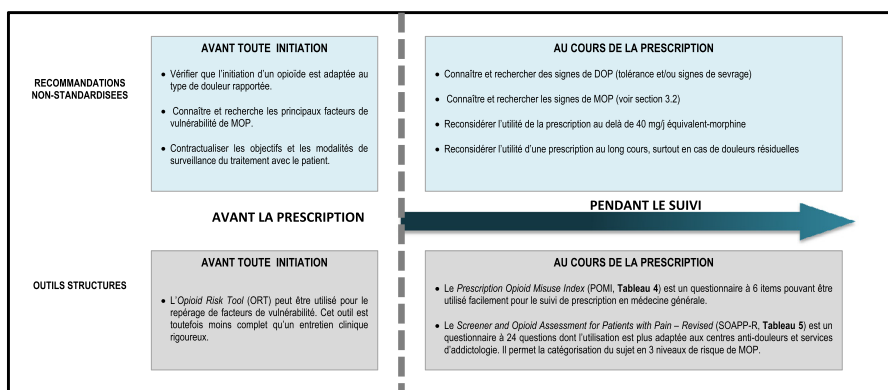


Fig. 2. Recommandation pour l'évaluation initiale et de suivi de prescription d'opioïdes à visée antalgique. Pour chaque étape, des principes cliniques non-standardisés et des outils structurés sont proposés pour aider le clinicien à prévenir et repérer la survenue de critères de dépendance aux opioïdes de prescription (DOP) ou de mésusage aux opioïdes de prescription (MOP).

3.1. À l'initiation du traitement

Les sujets chez lesquels une prescription d'antalgique opioïde est indiquée doivent être informés qu'une situation de DOP peut survenir si la prescription est maintenue trop longtemps, et qu'il existe un risque de MOP variable selon les individus. Les conditions d'initiation du traitement doivent inclure :

- des principes de précaution de base, incluant une bonne information et un bon suivi du sujet ;
- et un processus d'identification systématique de profils à risque de MOP lors de l'initiation du traitement, avec suivi personnalisé de ces situations.

Cette identification nécessite un interrogatoire rigoureux avant toute initiation d'antalgique opioïde, recherchant des facteurs de risque sociodémographiques (âge jeune, isolement, précarité), ainsi que la présence passée ou actuelle d'antécédents psychiatriques et/ou d'addiction. Les patients présentant de tels facteurs de risque ne doivent pas être exclus de la prescription d'antalgiques opioïdes. Ils doivent en revanche être correctement informés qu'ils possèdent des facteurs de vulnérabilité qui nécessiteront une surveillance plus étroite.

L'*American Society of Interventional Pain Physicians* (ASIPP) a récemment édité des recommandations portant notamment sur le repérage et la prévention [37]. En France, les recommandations de Limoges, dans la douleur non cancéreuse en rhumatologie, ont proposé un repérage des sujets à risque dès 1999 [38], soit avant l'introduction de la morphine en rhumatologie. Ces recommandations françaises ont été remises à jour en 2010 [39]. On retrouve dans les recommandations de l'ASIPP des principes généraux de prévention des situations de MOP/DOP à l'initiation du traitement, c'est-à-dire une bonne information et éducation du patient, ainsi qu'une contractualisation systématique des objectifs thérapeutiques, de l'observance thérapeutique et de sa surveillance [37].

Avant l'initiation de la prescription, le repérage rapide de facteurs de risque de DOP peut être effectué à l'aide d'instruments standardisés, par exemple l'*Opioid Risk Tool* (ORT) (Tableau 1) [40]. Les premières études de validité montrent l'intérêt de cet outil qui peut-être systématisé du fait de sa brièveté et facilité d'utilisation, même s'il n'est pas exhaustif. Il peut être facilement utilisé en médecine générale.

3.2. Pendant le suivi de la prescription

Lors du suivi, il est important de réévaluer régulièrement l'effet du traitement, et le rapport entre le patient et son traitement. Ces

points de réévaluation doivent être préalablement définis avec le patient. Il ne s'agit pas forcément de points chronologiques précis, mais plutôt d'étapes importantes, par exemple le franchissement d'un palier de dose ou la persistance de la douleur au-delà d'un temps prédéfini ou d'un nombre prédéfini de changements de médicaments opioïdes.

Au cours de ces réévaluations, le repérage de signes de DOP doit être systématique (signes de tolérance ou de sevrage). Le prescripteur doit également rechercher des signes de MOP. Un certain nombre de signaux doivent particulièrement alerter le clinicien, comme la rapide augmentation des doses sans explications cliniques, le non-respect de la prescription, le refus systématique d'envisager d'autres traitements en invoquant divers prétextes, le recours à plusieurs prescripteurs. S'il ne s'estime pas suffisamment expérimenté, le médecin peut se baser sur des outils structurés. En soins primaires ou médecine de ville, l'échelle qui semble la plus simple et la plus adaptée pour suivre et surveiller la survenue de signes d'addiction est sans doute le *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI) [41], dont une traduction est présentée au niveau du Tableau 2.

En cas de signes de MOP repérés par le POMI en suivi classique, le sujet peut être orienté vers une consultation addictologique et/ou algologique. Dans les centres spécialisés, l'échelle *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised* (SOAPP-R) est plus complète et plus précise [42,43] (Tableau 3). Le SOAPP-R peut

Tableau 1

Opioid Risk Tool (ORT) [40]. Outil permettant la catégorisation rapide d'un patient en niveaux de risque de développement ultérieur d'un mésusage au moment de l'initiation du traitement antalgique.

| | Score si femme | Score si homme |
|---|----------------|----------------|
| <i>Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)</i> | | |
| Alcool | 1 | 3 |
| Drogues illicites | 2 | 3 |
| Médicaments prescrits | 4 | 4 |
| <i>Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)</i> | | |
| Alcool | 3 | 3 |
| Drogues illicites | 4 | 4 |
| Médicaments prescrits | 5 | 5 |
| Âge entre 16 et 45 ans | 1 | 1 |
| Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance | 3 | - |
| <i>Trouble psychique</i> | | |
| TDAH, TOC, trouble bipolaire, ou schizophrénie | 2 | 2 |
| Dépression | 1 | 1 |
| Score total | | |

Catégorie de risque de mésusage en fonction du score total : 0-3 : risque faible ; 4-7 : risque modéré ; ≥ 8 : risque élevé ; TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

Tableau 2
 Version française de l'échelle *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI) [41] (traduction des auteurs).

| | Oui | Non |
|--|-----|-----|
| 1. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement à des doses plus importantes que celles qui vous sont prescrites ? | | |
| 2. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement plus souvent que ce qui vous est prescrit ? | | |
| 3. Vous arrive-t-il d'être à court de médicaments pour la douleur ? | | |
| 4. Vous arrive-t-il de ressentir un effet de « shoot » après la prise de votre traitement antalgique | | |
| 5. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement parce que vous êtes énervé(e), ou bien pour vous soulager de problèmes sans lien direct avec la douleur ? | | |
| 6. Vous êtes-vous déjà rendu chez des médecins différents, et notamment aux urgences, à la recherche de prescriptions supplémentaires de traitements antalgiques ? | | |

Les items sélectionnés dans cette échelle ont fait l'objet d'une validation en langue anglaise. Ils illustrent les principaux signes cliniques suggérant l'existence d'un mésusage aux opioïdes de prescription (MOP) : un score de 2 ou plus suggère un risque actuel de mésusage. La traduction présentée ici n'a pas été validée sur le plan psychométrique.

Tableau 3
 Version française non-validée de l'échelle *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised* (SOAPP®-R) [42,43].

| | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Très souvent |
|--|--------|----------|---------|---------|--------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Vous arrive-t-il d'avoir des changements d'humeur rapides ? | | | | | |
| 2. Vous arrive-t-il d'avoir besoin de doses plus fortes de traitement pour soulager votre douleur ? | | | | | |
| 3. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'impatience avec vos médecins ? | | | | | |
| 4. Vous arrive-t-il de ressentir la vie quotidienne comme écrasante et difficile à gérer ? | | | | | |
| 5. Vous arrive-t-il d'avoir des tensions avec vos proches à la maison ? | | | | | |
| 6. Vous arrive-t-il de compter vos cachets pour voir combien il vous en reste ? | | | | | |
| 7. Vous arrive-t-il de ressentir une crainte qu'on vous juge parce que vous prenez un traitement contre la douleur ? | | | | | |
| 8. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'ennui ? | | | | | |
| 9. Vous arrive-t-il de prendre plus de traitements contre la douleur que ce qui était prévu ? | | | | | |
| 10. Vous arrive-t-il de ressentir la crainte de vous retrouver seul ? | | | | | |
| 11. Vous arrive-t-il de ressentir un besoin pressant de prendre vos traitements contre la douleur | | | | | |
| 12. Vous a-t-on déjà fait des remarques sur l'usage que vous faites de vos traitements contre la douleur ? | | | | | |
| 13. Certains de vos proches amis ont-ils un problème d'alcool ou de drogues ? | | | | | |
| 14. Vous dit-on que vous êtes de mauvaise humeur ? | | | | | |
| 15. Vous arrive-t-il de vous sentir envahi par le besoin de prendre des médicaments contre la douleur ? | | | | | |
| 16. Vous arrive-t-il de vous retrouver à court de traitements contre la douleur ? | | | | | |
| 17. Vous a-t-on empêché d'obtenir ce que vous méritiez ? | | | | | |
| 18. Avez-vous déjà eu dans votre vie des problèmes judiciaires ou bien été arrêté par la police ? | | | | | |
| 19. Êtes-vous déjà allé à des réunions de type Alcooliques ou Narcotiques Anonymes ? | | | | | |
| 20. Vous êtes-vous déjà retrouvé dans une dispute qui a tellement dérapé que quelqu'un a été blessé ? | | | | | |
| 21. Avez-vous été victime d'abus sexuel ? | | | | | |
| 22. Vous a-t-on déjà dit que vous aviez un problème d'alcool ou de drogue ? | | | | | |
| 23. Vous arrive-t-il d'emprunter des traitements contre la douleur à votre famille ou vos amis ? | | | | | |
| 24. Avez-vous été traité pour un problème d'alcool ou de drogue ? | | | | | |

Les items sélectionnés dans cette échelle ont fait l'objet d'une validation en langue anglaise. Ils illustrent les principaux facteurs de risques cliniques et anamnestiques de développer un mésusage aux opioïdes de prescription (MOP) : symptômes dépressifs et autres antécédents psychiatriques, antécédents addictologiques, éléments de personnalité, perte de contrôle de la prise d'antalgiques. Un score de 9 ou moins reflète un faible risque de MOP, un score compris entre 10 et 21 traduit un risque modéré, tandis qu'un score de 22 ou plus suggère un risque élevé.

être utilisée avant initiation mais aussi en cours de traitement. Elle permet de catégoriser le sujet en plusieurs niveaux de risque, ce qui peut être utile dans le cadre du suivi [36], et permet une surveillance et une démarche décisionnelle plus fines. L'utilisation de cette échelle chez les sujets à risque est importante lors de certaines étapes du suivi. Le franchissement de certains paliers de doses fait partie de ces étapes [44]. On considère en effet que la dose est « faible » lorsqu'elle est de 40 mg/j ou moins en équivalent-morphine, « modérée » entre 41 à 90 mg/j, et « haute » au-dessus de 90 mg/j [37]. Tout franchissement de palier de dose devrait faire l'objet d'une évaluation par SOAPP-R. C'est également le cas lors des changements de types de molécules.

3.3. Évaluation de la douleur résiduelle

En cas de douleurs chroniques, les symptômes de MOP sont parfois intriqués avec des symptômes douloureux et il est en général difficile de prendre en charge séparément ces deux aspects cliniques. De fait, la douleur, mais aussi les bénéfices et inconvénients liés au traitement opioïde doivent être très soigneusement évalués. Les objectifs en termes de prise en charge de l'addiction, de réduction de la douleur, d'amélioration de la fonction et de la qualité de vie, ainsi que la stratégie thérapeutique pour y parvenir (e.g. sevrage ou relais par agonistes de type méthadone ou buprénorphine) doivent être clairement définis et discutés avec le patient.

C'est à ce stade qu'une collaboration étroite entre algologues et addictologues est le plus souvent nécessaire. D'autres spécialistes et professionnels de santé (notamment psychiatres, psychologues, rééducateurs, pharmaciens, etc) pourront également être sollicités pour certains patients, en concertation avec le médecin traitant.

4. Principes de prise en charge

4.1. Situation de DOP isolée

Le développement d'une DOP est inhérent à tout traitement prolongé par opioïdes, et comme préalablement spécifié, peut survenir chez tout sujet. En conséquence, la survenue d'une DOP isolée, sans critère de MOP et sans facteur de risque associé, doit faire poser la question de la durée du traitement antalgique, mais ne constitue pas en soi un problème de nature addictologique (Fig. 1).

S'il n'existe pas de douleur résiduelle, il est possible que le traitement opioïde ait été laissé plus longtemps que nécessaire. Dans ce cas, il est recommandé de proposer une réduction lente et planifiée de l'opioïde qui peut être entreprise en médecine générale. Néanmoins, il n'existe pas de stratégie d'arrêt par diminution progressive réellement validée et les protocoles restent actuellement très empiriques. Il existe par ailleurs un risque que des douleurs de sevrage surviennent au cours de ce processus, surtout si la baisse de dose est trop rapide. Il est important de prévenir initialement le patient que la survenue de telles douleurs ne signifie pas que le traitement est nécessaire et doit être maintenu, mais qu'il a entraîné un état de dépendance dont les signes de sevrage peuvent se manifester par des douleurs. En général, en l'absence de critères de MOP, les protocoles de réduction progressive de doses se déroulent convenablement et permettent à terme l'arrêt du traitement opioïde.

S'il existe des douleurs résiduelles, il est important de reconsidérer l'indication douloureuse pour laquelle l'opioïde a été prescrit. La mise en place de mesures pharmacologiques et/ou non pharmacologiques visant à soulager la douleur du patient doit être préalable à toute stratégie de réduction de posologie de l'opioïde. En effet, une réduction amorcée sans prise en charge efficace de la douleur risque d'exposer le sujet à une majoration des douleurs et à un échec de la réduction des doses de l'opioïde. Les hyperalgésies induites par les opioïdes correspondent à ces situations de douleurs résiduelles ; elles sont en revanche améliorées par la réduction progressive de l'opioïde.

Si plusieurs tentatives de réduction de posologies de l'opioïde se sont soldées par un échec en cas de DOP isolée, il peut être envisagé de changer l'opioïde, et choisir une molécule dont la diminution de dose est plus facile. Il n'existe pas encore de schéma validé dans ce cas de figure, et le choix des molécules utilisées varie en fonction des spécialités et des pratiques. À ce stade toutefois, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste de la douleur, qui déterminera dans quelle mesure il peut être nécessaire d'organiser un relai par un autre antalgique opioïde ou non, et surtout l'utilisation d'approches non médicamenteuses. L'implication d'un addictologue ne devrait être qu'exceptionnelle pour les DOP isolées.

4.2. Situations de MOP isolé

Les situations de MOP isolé correspondent le plus souvent à des cas de prises itératives de fortes doses d'opioïdes, (Fig. 1), dans un but différent de l'indication antalgique du traitement, e.g. un but anxiolytique, hypnotique, ou bien une recherche de plaisir ou d'apaisement du *craving*. Les situations de MOP isolés devraient systématiquement être adressées pour évaluation vers un centre de la douleur ou bien un centre addictologique et bénéficier d'un

avis psychiatrique pour identifier ce qui sous-tend la recherche par le patient de cet effet renforçant.

En l'absence de critère de DOP, la prescription pourrait théoriquement être interrompue sans entraîner de symptômes de sevrage. Néanmoins, l'arrêt immédiat de l'opioïde est susceptible d'entraîner un arrêt de suivi du patient et une poursuite de la recherche de traitement auprès d'autres prescripteurs voire même d'achats au marché noir. Pour ne pas aboutir à un arrêt précipité du traitement chez le sujet, il est donc important de prendre le temps de réévaluer les causes et facteurs de vulnérabilité possiblement en lien avec la situation (comorbidité psychiatrique, autres addictions, contexte socio-environnemental). Si ces facteurs sont identifiés et correctement pris en charge, il est envisageable que la situation de MOP s'améliore voire disparaisse. C'est en particulier le cas dans les troubles psychiatriques pour lesquels le traitement opioïde était utilisé à visée auto-thérapeutique par le patient.

En cas de prise en charge des facteurs de vulnérabilité identifiés, et de disparition du comportement de MOP, la diminution voire l'arrêt de prescription du traitement opioïde devrait être envisagé si l'état douloureux le permet. Dans le cas contraire, les conditions de poursuite du traitement devraient être considérées au cas par cas, avec mises en place d'alternatives algologiques progressives aux opioïdes si la douleur n'est manifestement pas améliorée par cette classe de molécules. Dans le cas de MOP isolée sans DOP, le recours à la buprénorphine ou la méthadone peut être considéré, en particulier pour diminuer le *craving*.

4.3. Situations mixtes de MOP + DOP

La prise en charge d'une situation mixte de MOP et DOP nécessite de cibler aussi bien le problème de la perte de contrôle de l'usage d'opioïdes que celui du risque de syndrome sevrage. En pratique, il est préférable que toute situation mixte de MOP/DOP soit adressée à un centre de la douleur et/ou un centre d'addictologie. Ces deux types de structures devraient se coordonner pour définir une stratégie de prise en charge homogène, incluant dès le début les alternatives à considérer en cas d'échec de la stratégie initialement prévue.

S'il n'existe plus de douleurs sous-jacentes rapportées par le patient, il peut être proposé une réduction planifiée, et très encadrée de l'opioïde, voire d'emblée un relai immédiat par un autre antalgique opioïde ou bien par un traitement de type buprénorphine ou méthadone (Fig. 3). La buprénorphine peut être préférée en cas d'absence de douleur résiduelle, en raison de la simplicité de sa prescription. En cas de douleurs résiduelles modérées, l'utilisation de la buprénorphine est possible mais elle nécessite un fractionnement et une augmentation de sa posologie. Pour les douleurs plus sévères, l'utilisation de la buprénorphine est plus complexe car son effet antalgique est limité par un agonisme partiel du récepteur μ (effet plafond) et sa forte affinité pour ce même récepteur réduit l'efficacité des autres opioïdes comme la morphine. Le choix de la molécule la plus adaptée (méthadone ou buprénorphine) doit se faire en concertation entre l'équipe d'algologie et l'équipe d'addictologie. L'équipe de la douleur doit définir si des traitements et prises en charge plus adaptées doivent être amorcés avant ou concomitamment à une prise en charge addictologique.

Comparativement aux stratégies de réduction progressive, un traitement par buprénorphine centré sur la réduction du *craving* peut se justifier par un maniement plus facile en raison d'une prise journalière unique, un faible risque de mésusage oral et un risque quasi-nul d'overdose.

Sauf en cas d'association à des produits sédatifs comme l'alcool et les benzodiazépines. De plus, la buprénorphine semble plus efficace que la stratégie de diminution progressive des doses en cas de situation de MOP/DOP et de comorbidité psychiatrique [23]. Plus le

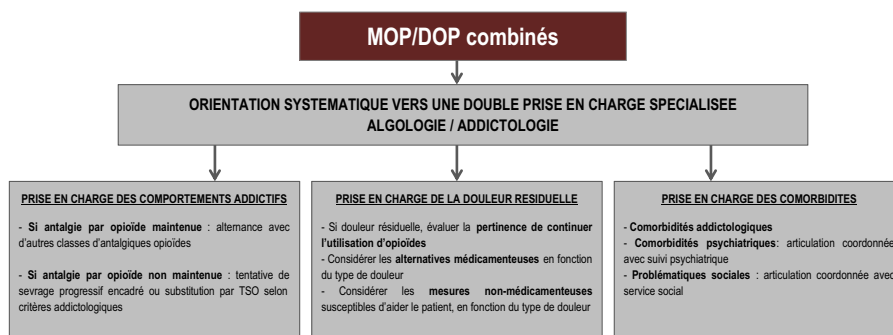


Fig. 3. Conduite à tenir face à une situation de mésusage d'opioïdes de prescription (MOP) associé à une dépendance pharmacologique à ce même opioïde de prescription (DOP). La prise en charge de ce type de situation doit être systématiquement coordonnée en milieu spécialisé, par une double prise en charge algologie/addictologie. Les trois principaux axes de la prise en charge sont le traitement des comportements addictifs, si nécessaire par un traitement de substitution aux opiacés (TSO), le traitement adapté d'éventuelles douleurs résiduelles, et le traitement des comorbidités et prise en charge des problématiques sociales associées, nécessitant l'articulation éventuelle avec une consultation psychiatrique et un accompagnement socioéducatif.

rythme de décroissance de la buprénorphine est lent, meilleur est le pronostic final de la prise en charge [45–48]. Enfin, il a été montré que le maintien prolongé d'un traitement par buprénorphine semblait justifié sur un plan médicoéconomique, notamment pour les patients chez lesquels les conséquences de la situation de MOP/DOP étaient importantes [49]. Toutefois, l'initiation de ce type de traitement en cas de MOP/DOP devrait se faire en centre d'addictologie ou en collaboration avec un centre d'addictologie. Dans de nombreuses recommandations internationales, l'utilisation de la méthadone doit être considérée en dernier recours [37,50]. La méthadone peut s'avérer intéressante s'il persiste un fond douloureux chronique, notamment en raison de ses effets antalgiques [37].

Parallèlement à cette prise en charge médicamenteuse, si des comorbidités psychiatriques ou addictologiques sont identifiées et participent au risque global de MOP, elles doivent bien sûr faire l'objet d'une prise en charge spécifique concomitante.

5. Conclusion

L'objectif de cette mise au point était de proposer une synthèse sur la prévention, le repérage, l'évaluation et la prise en charge des situations de MOP et DOP, écrite conjointement par des spécialistes de la douleur et des spécialistes des addictions. Ces situations constituent une problématique large qui concerne aussi bien les soins primaires que les centres spécialisés, et impliquent des disciplines qui sont encore insuffisamment coordonnées entre elles en France.

La diversité des situations cliniques, illustrée de manière didactique et simplifiée au niveau de la Fig. 1, suggère qu'il est nécessaire de disposer de stratégies de prises en charge étagées et calibrées pour chaque situation, tel que le suggère la Fig. 3. Néanmoins, les facteurs individuels imposent d'adapter ce schéma de prise en charge au cas par cas, avec concertation étroite entre les différents intervenants médicaux et paramédicaux.

À l'heure actuelle, la plupart des recommandations proposées aux cliniciens sont issues d'avis d'experts [50], ce qui reflète un réel manque de données sur les stratégies de prise en charge des patients atteints de MOP et DOP. C'est la raison pour laquelle les initiatives mises en place pour informer les médecins prescripteurs, les décideurs politiques et le grand public dans son ensemble, permettront une sensibilisation croissante à cette problématique et il faut l'espérer, l'octroi de financements de recherche plus importants sur un sujet encore insuffisamment étudié en France.

Les populations vulnérables, en particulier les patients avec comorbidités psychiatriques et addictologiques, soulèvent des questions scientifiques et éthiques complexes. Parce que ces populations sont les plus à risque de MOP, elles ne devraient absolument

pas se voir exclues de la prescription d'antalgiques opioïdes lorsque ces traitements sont justifiés par une situation de douleur. La formation du prescripteur et l'éducation du patient doivent dans ce cas mener à une contractualisation anticipée de la prescription d'opioïdes, avec un repérage resserré de critères de MOP, et une prise en charge systématique des comorbidités.

Au niveau médical, le rapprochement entre structures addictologiques et centres de la douleur doit être favorisé. Les centres hospitalo-universitaires de recours en addictologie doivent favoriser la prise en charge de ces patients dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), qui constituent les centres de premier recours addictologique au niveau du territoire français [51]. Pour cela, les CSAPA doivent recevoir des centres hospitalo-universitaires de recours en addictologie la formation et la coordination utile pour pouvoir répondre à la demande d'évaluation et de prise en charge des MOP/DOP au niveau de chaque région. Par ailleurs, la formation et l'implication des équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA), pour le repérage et l'orientation des situations de MOP/DOP rencontrées en milieu hospitalier, et la collaboration avec les centres de la douleur, constituent un enjeu majeur pour les années à venir. La mise en place de réseaux locaux, en partenariat étroit avec les médecins traitants et les pharmacies d'officine, devrait être envisagée et réfléchie de manière multidisciplinaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Benjamin Rolland déclare avoir des liens d'intérêt avec Indivior et Bouchara Recordati. Jérôme Bachellier déclare avoir des liens d'intérêt avec Indivior, Shire, Jansen et Bouchara Recordati. Maurice Dematteis déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires Indivior, Bouchara-Recordati et Éthypharm. Didier Bouhassira, Serge Perrot, Raymund Schwan, Pierre Polomeni et Philippe Lack déclarent avoir des liens d'intérêt avec Indivior. Marc Auriacombe ne signale pas de liens d'intérêts ad personam mais mentionne des partenariats de l'université de Bordeaux et/ou de sa fondation avec les laboratoires pharmaceutiques RBPharma, Indivior, Mundipharma, Lundbeck, DAPharma et Ferrer. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Prescription Drug Misuse and Abuse. <http://www.samhsa.gov/prescription-drug-misuse-abuse> (consulté le 26/09/16).
- [2] Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res* 2012;18:228–45.
- [3] Biological research on addiction: comprehensive addictive behaviors disorders. Academic Press; 2013 [759 pp].

- [4] Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170:834–51.
- [5] Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:1–7.
- [6] Weiss RD, Potter JS, Griffin ML, Provost SE, Fitzmaurice GM, McDermott KA, et al. Long-term outcomes from the national drug abuse treatment clinical trials network prescription opioid addiction treatment study. *Drug Alcohol Depend* 2015;150:112–9.
- [7] Green TC, Grau LE, Carver HW, Kinzly M, Heimer R. Epidemiologic trends and geographic patterns of fatal opioid intoxications in Connecticut, USA: 1997–2007. *Drug Alcohol Depend* 2011;115:221–8.
- [8] Fischer B, Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain Physician* 2012;15:ES191–203.
- [9] Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands study of depression and anxiety. *Addiction* 2012;107:2173–82.
- [10] Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241–8.
- [11] Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011;115:1363–81.
- [12] Courtwright DT. *Dark Paradise: a history of opiate addiction in America*. Harvard University Press; 2009 [346 pp].
- [13] Haute Autorité de Santé. *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution; 2004*. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution (consulté le 26/09/16).
- [14] Barth KS, Maria MM-S, Lawson K, Shaftman S, Brady KT, Back SE. Pain and motives for use among non-treatment seeking individuals with prescription opioid dependence. *Am J Addict* 2013;22:486–91.
- [15] Pain Policy Studies Group. Opioid consumption maps: morphine, mg/capita; 2014. <https://ppsg.medicine.wisc.edu/> (consulté le 26/09/16).
- [16] Atluri S, Sudarshan G, Manchikanti L. Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician* 2014;17:E119–28.
- [17] Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanous E, et al. Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:229–36.
- [18] Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmacoeconomic pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Saf* 2009;32:859–73.
- [19] Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One* 2013;8:e76499.
- [20] Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. *Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD)*. *Presse Med* 2016;45:447–62.
- [21] Birnbaum HG, White AG, Schiller M, Waldman T, Cleveland JM, Roland CL. Social costs of prescription opioid abuse, dependence and misuse in the United States. *Pain Med* 2011;12:657–67.
- [22] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (Drames) : résultats de l'enquête 2012; 2012*. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ca18bbf06b99f339a2975e892c1a907c.pdf (consulté le 26/09/16).
- [23] Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription opioid misuse, abuse and treatment in the United States: an update. *Am J Psychiatry* 2016;173:18–26.
- [24] Miller NS, Swiney T, Barkin RL. Effects of opioid prescription medication dependence and detoxification on pain perceptions and self-reports. *Am J Ther* 2006;13:436–44.
- [25] Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am* 2007;91:199–211.
- [26] Taylor BK, Corder G. Endogenous analgesia, dependence and latent pain sensitization. *Curr Top Behav Neurosci* 2014;20:283–325.
- [27] Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry* 2014;71:821–6.
- [28] Hartwell EE, Pfeifer JG, McCauley JL, Moran-Santa Maria M, Back SE. Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav* 2014;39:1537–42.
- [29] Griffin ML, Bennett HE, Fitzmaurice GM, Hill KP, Provost SE, Weiss RD. Health-related quality of life among prescription opioid-dependent patients: results from a multi-site study. *Am J Addict* 2015;24:308–14.
- [30] Martins SS, Fenton MC, Keyes KM, Blanco C, Zhu H, Storr CL. Mood and anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid-use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on alcohol and related conditions. *Psychol Med* 2012;42:1261–72.
- [31] Cochran BN, Flentje A, Heck NC, Van Den Bos J, Perlman D, Torres J, et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially insured individuals. *Drug Alcohol Depend* 2014;138:202–8.
- [32] Campbell G, Bruno R, Darke S, Degenhardt L. Associations of borderline personality with pain, problems with medications and suicidality in a community sample of chronic non-cancer pain patients prescribed opioids for pain. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:434–40.
- [33] Morasco BJ, Turk DC, Donovan DM, Dobscha SK. Risk for prescription opioid misuse among patients with a history of substance use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2013;127:193–9.
- [34] Boeuf O, Lapeyre-Mestre M. French network of centers for evaluation and information pharmacodependence (CEIP). Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007;30:265–76.
- [35] Clark MR, Stoller KB, Brooner RK. Assessment and management of chronic pain in individuals seeking treatment for opioid dependence disorder. *Can J Psychiatry* 2008;53:496–508.
- [36] Hwang CS, Turner LW, Kruszewski SP, Kolodny A, Alexander GC. Primary care physicians' knowledge and attitudes regarding prescription opioid abuse and diversion. *Clin J Pain* 2016;32(4):279–84.
- [37] Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: part 2: guidance. *Pain Physician* 2012;15:S67–116.
- [38] Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, Javier RM, Glowinski J, Le Bars M, et al. Use of morphine in non-malignant joint pain: the Limoges recommendations. *The French Society for Rheumatology. Rev Rhum* 1999;66:571–6.
- [39] Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier R-M, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». *Docteur* 2012;13:259–75.
- [40] Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med* 2005;6:432–42.
- [41] Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription opioid misuse index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:380–6.
- [42] Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008;9:360–72.
- [43] Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Fanciullo GJ, Jamison RN. Cross-validation of a screener to predict opioid misuse in chronic pain patients (SOAPP-R). *J Addict Med* 2009;3:66–73.
- [44] Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: part I: evidence assessment. *Pain Physician* 2012;15:S1–65.
- [45] Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: a review. *Drug Alcohol Depend* 2011;119:1–9.
- [46] Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1238–46.
- [47] Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, Patrick ME, Badger GJ, Heil SH, et al. A randomized and double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1347–54.
- [48] Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs. maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern* 2014;174:1947–54.
- [49] Schackman BR, Leff JA, Polsky D, Moore BA, Fiellin DA. Cost-effectiveness of long-term outpatient buprenorphine-naloxone treatment for opioid dependence in primary care. *J Gen Intern Med* 2012;27:669–76.
- [50] Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160:38–47.
- [51] Cottencin O, Harbonnier J, Guardia D, Rolland B, Danel T. The system of medical treatment for addiction in France. *Int J Ment Health* 2014;43:19–26.