

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 38

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S de MEDECINE GENERALE

PAR  
WOLF Martin  
Né le 23/10/1986 à Mulhouse

---

Prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles dans la  
population générale : étude descriptive dans le Haut Rhin.

---

Président de thèse : MONASSIER Laurent, Professeur

Directeur de thèse : HILD Philippe, Professeur



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**

**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak  
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNTSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Dir : Directeur

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENZT Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Inteme) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHEINACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18  
 CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# Remerciements

## ***Au président du jury***

***Monsieur le Professeur Laurent Monassier,***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de présider le jury de cette thèse. Pour votre disponibilité, votre temps et vos remarques sur mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

## ***A mon directeur de thèse***

***Monsieur le Professeur Philippe HILD,***

Professeur associé des Universités de médecine générale,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Pour m'avoir guidé et orienté dans la réalisation de ce travail. Pour vos conseils, votre temps et votre confiance.

Soyez assuré de l'expression de ma profonde gratitude.

## ***Aux membres du jury***

***Madame le Professeur Laurence LALANNE,***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, veuillez trouver ici toute ma gratitude.

***Monsieur le Professeur Éric SALVAT,***

Professeur associé des Universités,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie grandement.

***Madame le docteur Juliette CHAMBE***

Maître de conférences des Universités de médecine générale,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, soyez assurée de toute ma gratitude.

## ***Je remercie également***

***Le docteur Boris GASS***, pour son aide précieuse à l'élaboration de ce travail et notamment pour ses compétences en matière de statistiques. Merci pour votre soutien et votre gentillesse.

***Le docteur Jean Weisenhorn***, pour ses conseils dans l'élaboration de mon protocole d'étude. Ton soutien m'a permis de convaincre un grand nombre de pharmaciens de participer à mon travail. Merci également pour le temps pris à me recevoir, à m'écouter et me conseiller, ce fut une soirée mémorable !

***Le docteur Raphael Bilger***, pour son soutien et l'intérêt porté à mon travail. Ta grande implication et le temps que tu as consacré aux recrutements des patients dans cette étude m'ont beaucoup touché. Un très grand merci mon ami !

***L'ensemble des pharmacies et de leur personnel*** ayant participé à cette étude. Je ne m'attendais pas à autant de soutien et de solidarité. Un grand merci à vous.

***Pierre alias « Kerza »***. Merci pour ton soutien et pour ta formation accélérée au logiciel Excel, ton aide m'a été précieuse.

***Hélène***. Merci à ma super belle-sœur ! Le temps que tu as passé à rendre mon questionnaire plus lisible et plus attrayant, a été d'une grande aide.

***Betty et Christian***, merci pour votre soutien tout au long de ce travail et pour le temps que vous avez passé à la relecture de mon manuscrit. Je me sens chanceux de vous avoir pour beaux-parents !

***Romain Graff***, pour le soutien logistique, notamment dans l'impression des nombreux questionnaires nécessaires à la réalisation de ce travail.

## ***Je dédie cette thèse***

**À Lucille**, l'amour de ma vie. Voilà plus de dix ans que tu es à mes côtés, à me soutenir et m'accompagner dans les bons moments comme dans ceux plus difficiles. Tu as su me pousser à me surpasser quand j'en avais besoin, même si j'avais parfois du mal à l'entendre. Merci de faire de moi quelqu'un de meilleur, tu es la plus belle chose qui me sois arrivé. Je t'aime.

**À ma fille Charline**. Merci pour le bonheur et l'émerveillement que tu me procures chaque jour. Toi aussi tu es ma force !

**À mon fils**, qui viendra bientôt au monde. Nous t'attendons avec impatience.

**À mon Papa et ma Maman**, qui m'ont toujours soutenu et fait confiance. Grâce à vous, rien ne me semble impossible dans la vie. Vous êtes les meilleurs parents du monde ! Merci pour tout l'amour que vous me témoignez.

**À mon petit frère Lucas**. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Ils seront encore plus nombreux à l'avenir et je suis impatient que tu reviennes t'installer dans notre bon vieux Sundgau !

**À Papi François**. Merci pour ta gentillesse, ta discrétion et ton soutien. J'espère te rendre fier.

**À Mami Yvonne, Papi Roger et Mami Solange**, tous les trois partis pendant la réalisation de ce travail. Vous faites partie de qui je suis et j'espère de tout cœur que, de là où vous êtes, vous êtes fiers de votre petit fils.

**À mes collègues internes, Alex, Caro, Pauline, Nadia, Marie, Mathilde, Thomas, Gautier, Adrien et Fred**. Grâce à vous cette période de ma vie a été une aventure incroyable dont je garde des souvenirs impérissables. Merci !

À tous les médecins qui m'ont formé et fait embrasser cet art magnifique qu'est la médecine.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>24</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>29</b>
<b>1. Rappel sur les opioïdes faibles</b> .....	<b>29</b>
1.1. Importance de la douleur en consultation de médecine générale .....	29
1.2. Mécanismes d'action .....	30
1.3. Effets secondaires .....	33
1.3.1. La tolérance .....	33
1.3.2. La dépendance physique .....	35
1.3.3. L'hyperalgésie induite par les opioïdes .....	36
1.4. Opioïdes faibles commercialisés en France .....	38
1.4.1. Le dextropropoxyphène .....	38
1.4.2. La codéine .....	39
1.4.3. Le tramadol .....	43
1.4.4. La poudre d'opium .....	46
1.5. Recommandations concernant les opioïdes faibles dans la prise en charge de la douleur .....	47
<b>2. Addiction et mésusage aux opioïdes de prescription</b> .....	<b>49</b>
2.1. L'addiction .....	49
2.1.1. Définition .....	49
2.1.2. Mécanismes de l'addiction aux opioïdes .....	49
2.1.3. Critères de l'addiction .....	52
2.1.4. Facteurs de risque .....	53
2.1.5. Conséquences .....	53
2.2. Le mésusage .....	54
2.2.1. Définition .....	54
2.2.2. Causes et facteurs de risque .....	55
2.2.3. Conséquences .....	56
<b>3. Consommation et usage problématique des opioïdes faibles en France</b> .....	<b>57</b>
3.1. Contexte .....	57

3.1.1.	Place des opioïdes dans la prise en charge de la douleur .....	57
3.1.2.	La crise sanitaire liée aux opioïdes aux Etats-Unis .....	58
3.1.3.	La situation en France .....	59
3.2.	Consommation des opioïdes faibles en France .....	60
3.3.	Le mésusage des opioïdes faibles et ses conséquences en France .....	61
3.3.1.	Intoxications et décès .....	61
3.3.2.	Mésusage .....	62
4.	<b>Objectifs de l'étude</b> .....	63
	<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>64</b>
1.	<b>Recrutement des pharmacies</b> .....	64
2.	<b>Molécules étudiées</b> .....	64
3.	<b>Questionnaire et recueil des données</b> .....	64
4.	<b>Analyse des données</b> .....	67
	<b>RESULTATS</b> .....	<b>68</b>
1.	<b>Participation</b> .....	68
2.	<b>Population</b> .....	69
2.1.	Âge .....	69
2.2.	Sexe .....	69
2.3.	Niveau d'étude .....	70
3.	<b>Caractéristiques de la douleur motivant la prescription d'opioïde</b> .....	70
3.1.	Durée d'évolution de la douleur .....	70
3.2.	Origine de la douleur .....	70
4.	<b>Prescription</b> .....	71
4.1.	Durée du traitement .....	71
4.2.	Durée de la prescription en cours.....	72
4.3.	Spécialités prescrites .....	72
5.	<b>Informations concernant les risques du traitement</b> .....	74
5.1.	Risque de dépendance .....	74
5.2.	Risque de syndrome de sevrage .....	74
5.3.	Effets secondaires .....	74
6.	<b>Mésusage du traitement</b> .....	75
6.1.	Risque de mésusage .....	75
6.2.	Score POMI parmi les patients à risque de mésusage .....	76

6.3.	Comportements de mésusage .....	77
<b>7.</b>	<b>Questions proposées par le RESPADD dans le suivi d'un patient traité par un opioïde</b> .....	<b>78</b>
7.1.	Recherche d'un craving .....	78
7.2.	Recherche d'un détournement de l'usage du traitement.....	78
7.3.	Recherche d'une antalgie insuffisante.....	79
<b>8.</b>	<b>Analyses descriptives croisées</b> .....	<b>80</b>
8.1.	Prévalence du risque de mésusage en fonction des données sociodémographiques des patients .....	80
8.1.1.	En fonction de l'âge .....	81
8.1.2.	En fonction du genre .....	81
8.1.3.	En fonction du niveau d'étude .....	81
8.2.	Prévalence du risque de mésusage en fonction des caractéristiques de la douleur :.....	82
8.2.1.	En fonction du type de douleur .....	82
8.2.2.	En fonction de l'origine de la douleur .....	82
8.3.	Prévalence du risque de mésusage en fonction de la prescription .....	83
8.3.1.	En fonction de la durée du traitement .....	83
8.3.2.	En fonction de la durée de la prescription .....	84
8.3.3.	En fonction de la molécule prescrite .....	84
8.4.	Prévalence du risque de mésusage en fonction des connaissances du patient sur les risques du traitement .....	85
8.4.1.	Concernant le risque de dépendance .....	85
8.4.2.	Concernant le risque de syndrome de sevrage .....	85
8.4.3.	Concernant les effets secondaires.....	85
8.5.	Prévalence du risque de mésusage en fonction des réponses au questionnaire proposé par le RESPADD .....	86
8.5.1.	Sur l'existence d'un craving .....	86
8.5.2.	Sur l'existence d'un détournement de l'usage du traitement .....	86
8.5.3.	Sur l'existence d'une antalgie insuffisante .....	86
8.5.4.	Lorsqu'une réponse au moins était positive .....	86
8.6.	Comparaison des réponses aux questions proposées par le RESPADD dans les groupes « patients à risque de mésusage » vs « non à risque de mésusage » .....	87
8.7.	Analyse descriptive des réponses aux questionnaire du RESPADD chez les patients « à risque de mésusage » ayant répondu positivement à au moins une des questions .	88

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>90</b>
1. <b>Forces et faiblesses de l'étude .....</b>	90
2. <b>Evaluation du risque de mésusage .....</b>	92
3. <b>Comparaison avec d'autres études.....</b>	93
4. <b>Causes du mésusage.....</b>	98
4.1. Antalgie insuffisante .....	98
4.2. Addiction .....	99
4.3. Comorbidités psychiques.....	99
4.4. Autres causes .....	101
4.5. Intrication des causes de mésusage .....	102
5. <b>Implications en médecine générale.....</b>	103
5.1. Lors de l'instauration du traitement .....	103
5.2. Lors du suivi du patient .....	105
5.3. Lors du repérage d'une situation de mésusage .....	106
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>107</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>110</b>
Annexe 1 : Trouble de l'usage d'une substance selon le DSM-V .....	110
.....	110
Annexe 2 : Questionnaire remis aux patients .....	111
Annexe 3 : Echelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index).....	112
Annexe 4 : Questions proposées par le RESPADD dans le suivi d'un patient traité par antalgiques opioïdes.....	113
Annexe 5 : Liste des pharmacies ayant participées à l'étude.....	114
Annexe 6 : Connaissances et informations reçues par les patients sur les risques du traitement par opioïdes faibles, selon qu'il s'agisse d'une première prescription ou d'un renouvellement d'ordonnance.....	116
Annexe 7 : Echelle ORT (Opioid Risk Tool) .....	118
<b>Bibliographie.....</b>	<b>119</b>

<b>Figure 1.</b> Action des opioïdes au niveau cellulaire.....	31
<b>Figure 2.</b> Sites d'action des opioïdes au niveau des voies de la douleur .....	32
<b>Figure 3.</b> Régulation des récepteurs opioïdes .....	34
<b>Figure 4.</b> Dualité de l'effet des opioïdes .....	37
<b>Figure 5.</b> Principales voies métabolique de la codéine chez l'homme .....	39
<b>Figure 6.</b> Principales voies métaboliques du tramadol.....	44
<b>Figure 7.</b> Système de récompense du cerveau .....	50
<b>Figure 8.</b> Rôle des trois récepteurs opioïdes dans l'homéostasie hédonique .....	51
<b>Figure 9.</b> Evolution de l'influence des effets de renforcement sur la consommation lors de l'instauration d'une addiction .....	52
<b>Figure 10.</b> Echelle analgésique de l'OMS .....	57
<b>Figure 11.</b> Evolution de la consommation des opioïdes faibles en France .....	60
<b>Figure 12.</b> Evolution des NotS concernant les antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 .....	62
<b>Figure 13.</b> Diagramme de flux. Les questionnaires analysés étaient ceux des patients se présentant pour un renouvellement d'ordonnance .....	68
<b>Figure 14.</b> Descriptif de la variable âge dans la population à l'étude.....	69
<b>Figure 15.</b> Niveau d'étude des patients inclus.....	70
<b>Figure 16.</b> Origine de la douleur.....	71
<b>Figure 17.</b> Durée du traitement .....	71
<b>Figure 18.</b> Durée de la prescription en cours.....	72
<b>Figure 19.</b> Molécules prescrites .....	72
<b>Figure 20.</b> Spécialités prescrites.....	73
<b>Figure 21.</b> Connaissance des risques du traitement par le patient et informations données par son médecin.....	74
<b>Figure 22.</b> Risque de mésusage dans la population étudiée .....	75
<b>Figure 23.</b> Valeur du score POMI des patients à risque de mésusage.....	76
<b>Figure 24.</b> Fréquence des comportements de mésusage, selon les réponses aux items du POMI, chez les patients à risque de mésusage .....	77
<b>Figure 25.</b> Finalité de l'usage du traitement chez les patients présentant un détournement de celui-ci. ....	78
<b>Figure 26.</b> Réponses aux questions proposées par le RESPADD dans la population à l'étude. ....	79

<b>Figure 27.</b> Répartition de la variable « âge » des patients dans les groupes à risque de mésusage et non à risque de mésusage .....	81
<b>Figure 28.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction du niveau d'étude.....	81
<b>Figure 29.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction de l'origine de la douleur.....	82
<b>Figure 30.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction de la durée du traitement .....	83
<b>Figure 31.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction de la durée de la prescription en cours .....	84
<b>Figure 32.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction du traitement.....	84
<b>Figure 33.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction des connaissances du patient sur les risques du traitement .....	85
<b>Figure 34.</b> Prévalence du risque de mésusage en fonction des réponses au questionnaire proposé par le RESPADD .....	86
<b>Figure 35.</b> Comparaisons des réponses aux questions proposées par le RESPADD dans les groupes « à risque de mésusage » vs « non à risque de mésusage ».....	87
<b>Figure 36.</b> Répartition des patients à risque de mésusage ayant répondu positivement à au moins une des questions proposées par le RESPADD.....	88
<b>Figure 37.</b> Répartition des patients à risque de mésusage ayant répondu positivement à 2 des questions proposées par le RESPADD .....	89
<b>Tableau 1.</b> Résumé des principaux effets des différents récepteurs opioïdes .....	30
<b>Tableau 2.</b> Classifications des opioïdes .....	33
<b>Tableau 3.</b> Ratio d'équianalgésie des opioïdes faibles par rapport à la morphine orale .....	38
<b>Tableau 4.</b> Revue systématique des recommandations concernant les opioïdes faibles parmi les différentes recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur. ....	47
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques sociodémographiques des patients .....	80

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPc** : Adénosine MonoPhosphate Cyclique

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**APA** : Amercian Psychiatric Association

**BAC** : Baccalauréat

**BNPV** : Banque Nationale de Pharmaco Vigilance

**CEIP-A** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

**CSP** : Code de la Santé Publique

**COVID** : Corona Virus Disease

**CYP2D6** : Cytochrome P450 2D6

**CYP34A** : Cytochrome P450 34A

**DANTE (étude)** : une Décennie d'ANTalgiques En France

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DCNC** : Douleur Chronique Non Cancéreuse

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**DTA (enquête)** : Décès Toxiques par Antalgiques

**GRK** : G protein coupled Receptor Kinase

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IASP** : International Association for the Study of Pain

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**IRSA** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la norAdrénaline

**LC** : Locus Coeruleus

**M1** : O-déméthyl-tramadol

**MAO** : Mono Amine Oxydase

**NA** : NorAdrénaline

**NEJM** : New England Journal of Medicine

**NIDA** : National Institute on Drug Abuse

**NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate

**NotS** : Notification Spontanée

**OFMA** : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

**OIH** : Hyperalgésie Induite par les Opioides

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OPEMA** : Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

**OPPIDUM** : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation  
Médicamenteuse

**OR** : Odds Ratio

**ORL-1** : Opioid receptor like 1

**ORT** : Opioid Risk Tool

**OSIAP** : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

**PKC $\gamma$**  : Protéine kinase C gamma

**POMI** : Prescription Opioid Misuse Index

**RESPADD** : Réseau de Prévention des Addictions

**SFAR** : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

**SFETD** : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

## Préambule

Ce travail de thèse a été mené à la suite d'une consultation de médecine générale dont voici le récit.

*« Je voyais en consultation une jeune femme de 28 ans qui présentait une lombalgie évoluant depuis plus de trois mois, traitée par du tramadol depuis plusieurs semaines. L'antalgie étant efficace, elle souhaitait se voir renouveler son traitement. L'examen clinique ne révélait aucun signe de gravité mais la patiente décrivait une douleur persistante à 7/10 sur une échelle visuelle analogique. Je renouvelai son traitement et lui prescrivis un bilan d'imagerie afin de préciser l'étiologie de la douleur.*

*Je revis la patiente en consultation deux jours plus tard. Elle était très agitée et visiblement en situation de détresse. Elle m'avoua alors avoir feint la douleur lors de notre première rencontre afin de se voir prescrire son traitement. Celui-ci avait été initié six mois plus tôt pour une douleur légitime de lombalgie. Bien que sa douleur ait rapidement disparue, c'est dans un contexte de rupture sentimentale qu'elle poursuivit malgré tout le traitement, y trouvant des bénéfices autres que le soulagement de la douleur physique. Devant le sentiment de bien-être que lui procurait le traitement elle y eu recours de plus en plus souvent jusqu'à ressentir une envie irrépressible d'en consommer. Sa consommation était alors de dix comprimés par jour et elle pratiquait un nomadisme médical afin de se procurer le traitement. Elle présentait un syndrome de sevrage lors de chacune de ses tentatives de se passer du médicament. Elle avait conscience de son usage problématique de la substance mais il lui était impossible d'y mettre un terme et me demandait de l'aide. »*

Cette patiente, qui était traitée par un opioïde faible, présentait un mésusage du traitement ayant évolué vers une addiction ou « trouble de l'usage d'une substance » selon le DSM-V.

Ma première réflexion après cette consultation a été de me dire que, si cette patiente ne s'était pas autorisée à me parler de son usage problématique du traitement, je n'en aurais certainement jamais eu conscience. Les opioïdes faibles étant de prescription très courante en médecine générale, ma principale interrogation a alors été la suivante : « combien de patients traités par opioïdes faibles sont-ils à risque de présenter les mêmes complications que ma patiente ? ». Ce travail de thèse a été mené afin de tenter de répondre à cette question.

Après un rappel sur les opioïdes faibles, et après avoir défini ce que sont le mésusage et l'addiction nous exposerons et discuterons les résultats de notre étude, menée auprès de patients traités par opioïdes faibles, afin d'estimer la prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles dans la population générale.

# INTRODUCTION

## 1. Rappel sur les opioïdes faibles

### 1.1. Importance de la douleur en consultation de médecine générale :

La douleur est définie par l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion* ». Elle est un des premiers motifs de consultation en médecine générale. En 2017, 36% des consultations de médecine générale comportaient au moins un motif douloureux (1).

La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne.

Afin de soulager le patient et lorsque celui-ci consulte son médecin pour un motif douloureux, il en résulte une prescription médicamenteuse dans 75% des cas (1). En 2015, 72,1% des français ont eu au moins une délivrance d'un médicament antalgique dans l'année (2).

Parmi ces traitements, les opioïdes faibles représentaient 20% de la consommation d'antalgique en France en 2017 et le médecin généraliste en était le premier prescripteur (86,3% des cas) (3).

## 1.2. Mécanismes d'action :

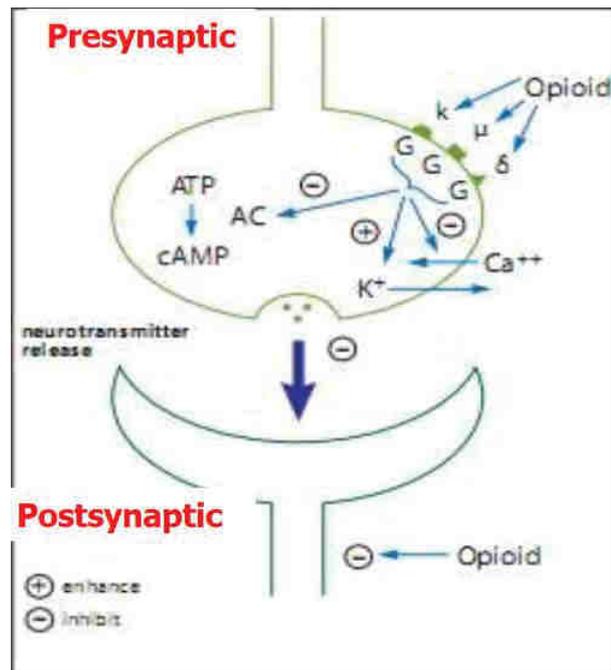
*D'après Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesthésie-Réanimation 2018 (4)*

Les opioïdes sont des substances naturelles ou synthétiques activant les récepteurs aux opioïdes et dont l'effet est comparable à celui de la morphine. Quatre types de récepteurs aux opioïdes ont été identifiés :  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  et ORL-1. Les récepteurs aux opioïdes sont situés dans de nombreux tissus et organes du corps humain. Leur activation produit des effets très variables en fonction de leur localisation.

	<b>Mu</b>	<b>Delta</b>	<b>Kappa</b>	<b>ORL-1</b>
<b>Actions agonistes</b>	Analgésie, Dépression respiratoire, Constipation, Récompense, Perturbation du système immunitaire, Augmentation de la locomotion	Analgésie faible, Convulsions, Antidépresseur/anxiolytique, Altération de la mobilité intestinale	Analgésie faible, Effet aversif, Catatonie, Hallucinations, Hyperthermie	Analgésie, Anxiolytique, Altération de la mémoire et de l'apprentissage

*Tableau 1 Résumé des principaux effets des différents récepteurs opioïdes (4)*

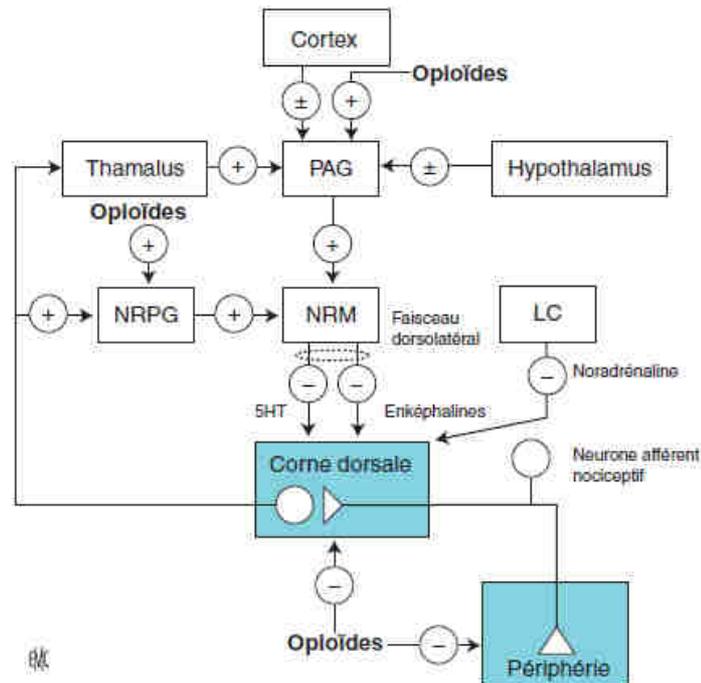
Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Lorsqu'un récepteur est activé, la protéine G diminue la production d'AMPc intra cellulaire par inhibition de l'adénylate cyclase. Le récepteur activé, inhibe l'ouverture de canaux calciques voltage dépendant et permet l'ouverture de canaux potassiques provoquant une hyperpolarisation de la cellule. Il en résulte une diminution de la transmission de l'influx nerveux.



**Figure 1.** Action des opioïdes au niveau cellulaire  
 (Tresot et al. Pain Physician 2008 ;11 :S133-S153)

Le principal effet recherché lors de l'utilisation des opioïdes est l'analgésie qui découle essentiellement de l'activation des récepteurs  $\mu$ , à différents niveaux :

- Au niveau périphérique, ils permettent une modulation du message nociceptif en activant les récepteurs aux opioïdes présents sur les nocicepteurs, les macrophages et les lymphocytes.
- Au niveau spinal c'est au niveau de la substance grise de la corne postérieure (couche I, II et V de Rexed) qu'ils induisent une dépression des influx nociceptifs des voies ascendantes de la douleur.
- Au niveau supra spinal l'analgésie induite par les opioïdes découle de leurs actions sur le noyau du raphé magnus et sur la substance grise périaqueducal en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants adrénergiques et sérotoninergiques vers la corne postérieure de la moelle.



**Figure 6.** Sites d'action des opioïdes au niveau des voies de la douleur. + : effet activateur ; - : effet inhibiteur ; ± : effet bidirectionnel activateur ou inhibiteur. LC : locus coeruleus ; NRM : noyau du raphé magnus ; NRPG : nucleus reticularis paragigantocellularis ; PAG : periaqueductal grey matter ; SHT : sérotonine.

**Figure 2.** Sites d'action des opioïdes au niveau des voies de la douleur (4)

Ainsi les médicaments opioïdes utilisés à visée analgésique sont des agonistes du récepteur  $\mu$ , ce récepteur ayant clairement été identifié comme celui responsable de l'effet analgésique des opioïdes chez l'animal. La morphine, opioïde naturel issu de la fleur de pavot, est l'opioïde agoniste  $\mu$  de référence. Sa sélectivité vis-à-vis du récepteur  $\mu$  est 1000x supérieure à celle vis-à-vis des récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  (5).

Un opioïde peut être classé en fonction de son origine (naturelle ou synthétique), en fonction de sa propriété (agoniste pur, agoniste partiel, antagoniste) ou en fonction de son activité. Ainsi les opioïdes faibles sont opposés aux opioïdes forts du fait d'une moindre puissance de leur activité.

Classification des différents opioïdes.

Origine de l'opioïde	Propriété	Activité
<i>Naturels</i>	<i>Agonistes purs</i>	<i>Forte</i>
Morphine	Morphine	Morphine
Codéine	Fentanyl	Fentanyl
Thébaïne	Hydromorphone	Hydromorphone
Noscapine		
<i>Semi-synthétiques</i>	<i>Agonistes partiels</i>	<i>Intermédiaire</i>
Héroïne	Buprénorphine	Buprénorphine
Dérivés de la thébaïne		Nalbuphine
Dihydromorphone		
<i>Synthétiques</i>	<i>Agoniste-antagonistes</i>	<i>Faible</i>
Benzomorphanes	Pentazocine	Codéine
Phénylpipéridines (fentanyl et dérivés, péthidine, mépéridine)	Nalbuphine	Dextropropoxyphène
Diphénylpropylamine (méthadone)		
	<i>Activité mixte <sup>a</sup></i>	
	Péthidine	
	Tramadol	
	Tapentadol	

<sup>a</sup> Activité mixte : un opioïde ayant aussi un autre mécanisme d'action expliquant son action analgésique.

**Tableau 2.** Classifications des opioïdes (4)

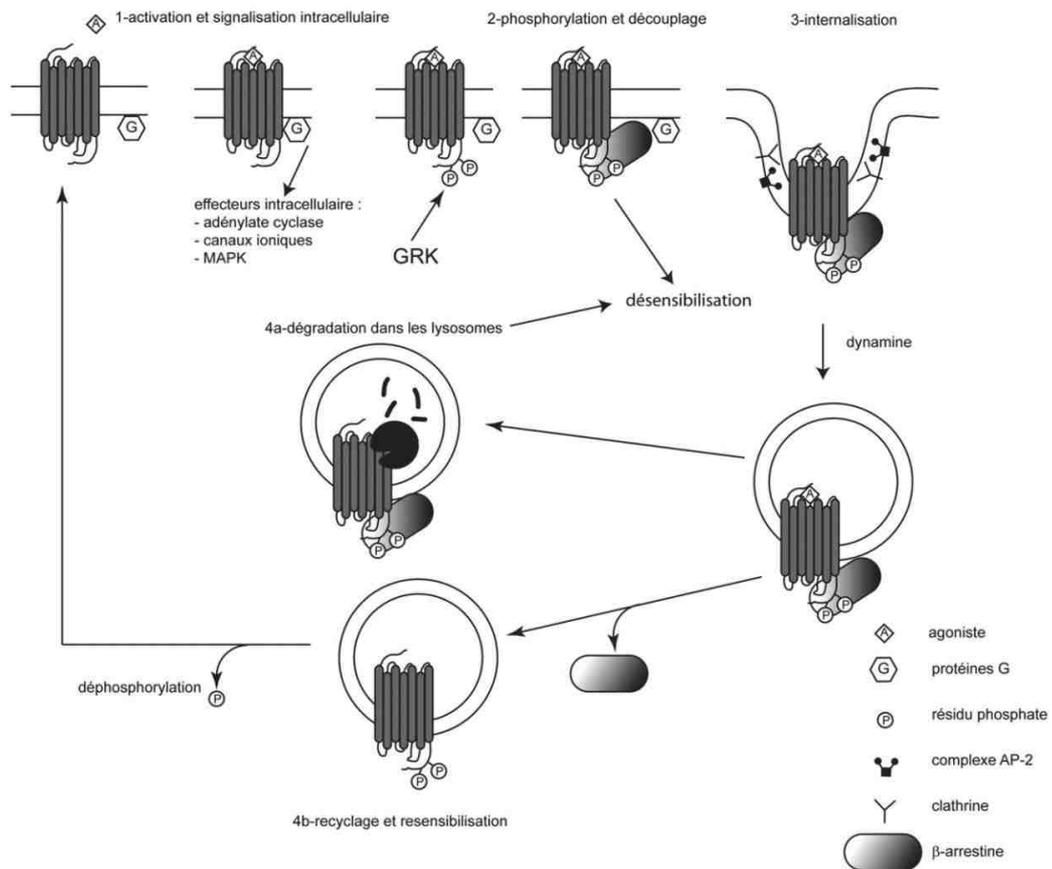
### 1.3. Effets secondaires :

L'ensemble des opioïdes agonistes  $\mu$ , partagent les mêmes effets secondaires. Les plus fréquents sont un effet sédatif, une dépression respiratoire, une action psychoaffective (euphorie), des nausées et des vomissements, une constipation, une rétention urinaire et une bronchoconstriction. Ils induisent également tous un phénomène de tolérance et de dépendance physique. Leur utilisation au long cours peut provoquer une hyperalgésie. Parfois ils peuvent être à l'origine d'une addiction (4).

#### 1.3.1. La tolérance

La tolérance correspond à la diminution de l'effet d'un médicament lorsque celui-ci est administré de manière répétée. Pour retrouver un effet équivalent à la première prise, il est nécessaire d'augmenter la posologie du traitement (6). Le mécanisme le plus souvent impliqué dans la survenue d'une tolérance est une désensibilisation des récepteurs (7). Dans le cas des opioïdes, une stimulation prolongée du récepteur opioïde induit sa phosphorylation par une kinase spécifique nommée GRK (G protein-coupled receptor kinase). La protéine  $\beta$ -arrestine

peut alors se fixer au récepteur provoquant un découplage fonctionnel entre celui-ci et la protéine G, permettant une désensibilisation. La fixation de la  $\beta$ -arrestine permet également l'internalisation du récepteur qui sera soit dégradé (augmentant le phénomène de désensibilisation par « down regulation ») soit recyclé (6).



**Figure 3.** Régulation des récepteurs opioïdes (6)

Un autre phénomène survenant dans la tolérance aux opioïdes est celui d'une « up regulation » du système effecteur. Lors d'une stimulation chronique des récepteurs aux opioïdes, il se produit une inversion de l'activité de l'adénylate cyclase provoquant une augmentation d'AMPC. Il y a alors augmentation de la libération de neurotransmetteurs et augmentation de la perception douloureuse(8).

La tolérance peut concerner un ou plusieurs effets cliniques à des degrés différents. Ainsi l'apparition d'une tolérance à l'effet analgésique de la morphine ne s'accompagne pas forcément d'une tolérance à ses effets digestifs ou respiratoires (9).

### **1.3.2. La dépendance physique**

La dépendance physique apparaît à la suite d'un arrêt brutal de la prise du médicament ou de l'administration d'un antagoniste dans un contexte de traitement prolongé. Elle se traduit cliniquement par un syndrome de sevrage qui, dans le cas des opioïdes, associe une rhinorrhée, des larmoiements, des douleurs musculaires, des frissons, des crampes musculaires et abdominales (10). Le principal site impliqué dans le syndrome de sevrage aux opioïdes est le locus coeruleus (LC). Il s'agit d'un noyau sous cortical situé dans le tronc cérébral et entretenant des relations étroites avec l'amygdale. Les neurones présents dans le LC possèdent une grande densité de récepteurs opioïdes  $\mu$  à leur surface et sont de nature noradrénergique(11). Le LC représente la principale source de l'innervation adrénérgique du système limbique, du cortex cérébral et du cortex cérébelleux (11).

Lorsqu'un opioïde se lie au récepteur  $\mu$ , la diminution de production d'AMPC provoque une diminution de la libération de noradrénaline induisant les principaux signes de l'intoxication aux opioïdes (diminution de la fréquence respiratoire, somnolence, baisse de la pression sanguine). Lors de la fixation prolongée d'un opioïde au récepteur  $\mu$ , se produit un phénomène de compensation par renforcement de l'activité des neurones noradrénergiques afin de contrer l'effet inhibiteur de l'opioïde sur la libération de NA. Ce phénomène de compensation permet une libération subnormale du neurotransmetteur.

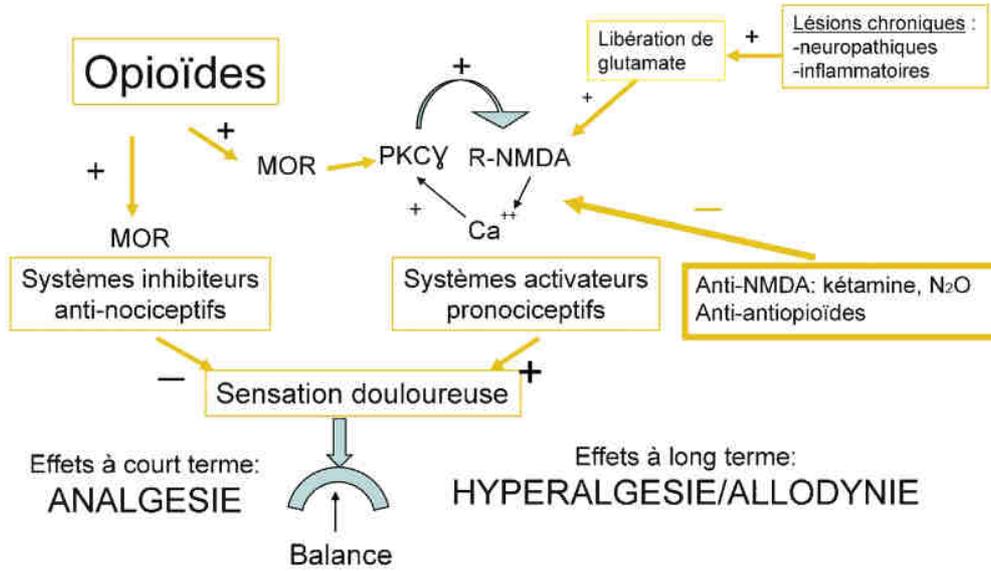
Lors du sevrage de l'opioïde, survient un déséquilibre entre l'inhibition et le renforcement de l'activité neuronale en faveur d'une libération excessive de NA à l'origine des symptômes du syndrome de sevrage (11).

### **1.3.3. L'hyperalgésie induite par les opioïdes**

*D'après Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 2013 (12)*

L'hyperalgésie correspond à une augmentation de la sensibilité à la douleur. Cette situation peut se rencontrer à la suite d'une exposition prolongée aux opioïdes et l'on parle alors d'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH). Dans l'OIH, la douleur est aggravée par l'augmentation de la dose d'opioïdes.

Les opioïdes sont capables d'activer des systèmes inhibiteurs anti nociceptifs mais également des systèmes activateurs pro nociceptifs. En situation aiguë, la stimulation des récepteurs opioïdes  $\mu$  inhibe la sensation douloureuse. En revanche, lors d'une situation chronique, l'activation des récepteurs  $\mu$  peut entraîner une activation de la protéine kinase C gamma, activant elle-même les récepteurs NMDA (récepteurs glutamatergiques essentiels à la plasticité synaptique et jouant un rôle majeur dans la sensibilisation à la douleur). Il se crée alors une boucle de rétrocontrôle positif par entrée de calcium amplifiant l'activité de la PKC $\gamma$  de manière prolongée, au-delà de la stimulation nociceptive.



**Figure 4.** Dualité de l'effet des opioïdes(12)

La balance entre les systèmes anti-nociceptifs et pro nociceptifs détermine alors l'effet analgésique ou hyperalgésique de l'opioïde. D'autres mécanismes complexes, mettant en jeu les récepteurs sérotoninergiques des voies descendantes de la douleur, la dynorphine spinale et les cellules microgliales, contribuent également à l'IOH.

#### 1.4. Opiïdes faibles commercialisés en France

Les opioïdes faibles prescrits en France sont la codéine (et dihydrocodéine), le tramadol et la poudre d'opium. Le dextropropoxyphène, largement utilisé jusqu'en 2011, a été retiré du marché devant un risque de décès par surdosage trop important. Leur activité analgésique peut être comparée à celle de la morphine, en comparant la dose nécessaire pour atteindre l'équianalgésie.

DCI	Ratio	Equivalence de la dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg = 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg = 10 mg de morphine
Poudre d'opium	1/10	100 mg = 10 mg de morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg = 10 mg de morphine
Morphine Orale	1	

**Tableau 3.** Ratio d'équianalgésie des opioïdes faibles par rapport à la morphine orale (4,13)

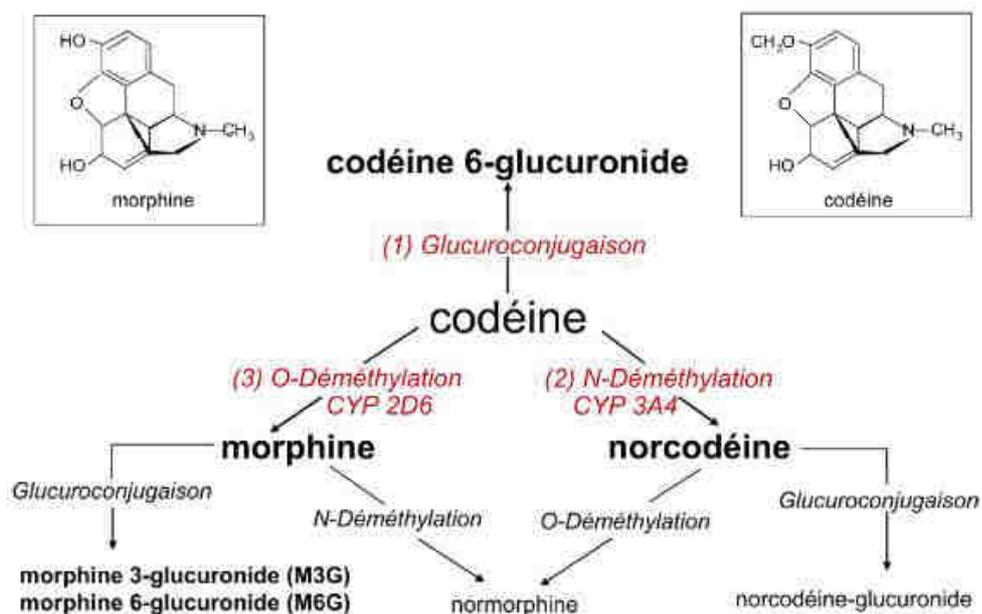
##### 1.4.1. Le dextropropoxyphène

Le dextropropoxyphène est un opioïde synthétique analogue structurale de la méthadone. Il a été retiré du marché Français en mars 2011 par suite d'une décision de l'Agence européenne du médicament. Cette décision a été prise devant le nombre important de décès survenu dans les suites d'intoxications volontaires ou accidentelles, devant une efficacité limitée et devant une marge thérapeutique étroite (4).

**Médicaments commercialisés en France avant mars 2011 :** Di-Antalvic®, Propofan®

### 1.4.2. La codéine

La codéine est un alcaloïde naturel de l'opium, analogue méthylié de la morphine. Son affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  est environ 600 fois inférieure à celle de la morphine (14). Sa biodisponibilité orale ( $\approx 60\%$ ) est meilleure que celle de la morphine. Il s'agit d'une prodrogue dont l'activité analgésique est liée à sa transformation, pour 10% en morphine. Son métabolisme hépatique suit plusieurs voies.



**Figure 5.** Principales voies métabolique de la codéine chez l'homme(15)

La voie majeure (60%) est une glucurono-conjugaison en position 6 aboutissant à la codéine 6-glucuronide. Une N-déméthylation faisant intervenir le cytochrome P450-3A4 aboutit à la formation de norcodéine (20%). Enfin, une O-déméthylation faisant intervenir le cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) aboutit à la formation de morphine (10%), elle-même métabolisée par glucurono-conjugaison en morphine 3-glucuronide et morphine 6-glucuronide (15). Parmi les différents métabolites de la codéine, la morphine et la morphine

6-glucuronide possèdent la plus forte activité analgésique. L'activité analgésique de la codéine résulte donc principalement de sa transformation en morphine par le CYP2D6.

Le cytochrome P450-2D6 est une enzyme possédant un polymorphisme génétique marqué (près de 80 allèles décrits) et implique l'existence de quatre différentes classes de phénotypes dans la population générale (16) :

- Les métaboliseurs lents représentent 5 à 10% de la population caucasienne. L'activité enzymatique du CYP2D6 est absente et la codéine est donc inefficace dans cette population.
- Les métaboliseurs intermédiaires représentent 10 à 15% de la population caucasienne et possèdent une activité enzymatique du CYP2D6 moindre par rapport aux bons métaboliseurs et donc une efficacité moindre de la codéine.
- Les bons métaboliseurs représentent 65 à 80% de la population caucasienne.
- Les métaboliseurs ultrarapides représentent 1 à 10% de la population caucasienne et possèdent une activité enzymatique augmentée. Ils sont donc sujets à des effets indésirables, à une toxicité et un risque de surdosage plus marqué de la codéine.

Il existe également une variabilité interethnique du polymorphisme génétique du CYP2D6. Ainsi les métaboliseurs lents sont rares dans les populations ethniques non caucasiennes. Les métaboliseurs intermédiaires sont plus fréquemment retrouvés en Asie (jusqu'à 50% des asiatiques) et il existe en Europe un gradient Nord/Sud concernant les métaboliseurs ultrarapides (1-2% des Suédois vs 10% des Siciliens) (16). On retrouve également une forte prévalence de métaboliseurs ultrarapides dans la population africaine (29%) (Monographies du Vidal).

La variabilité génétique n'est pas le seul facteur à influencer l'activité enzymatique des cytochromes et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant perturber le métabolisme de la codéine. Ainsi les substances dites « inhibiteurs enzymatiques » peuvent diminuer l'activité des cytochromes. Dans le cas de la codéine, si son administration est associée à celle d'un inhibiteur du CYP2D6, la production de métabolites actifs sera diminuée et son efficacité antalgique sera réduite. Les inhibiteurs du CYP2D6 les plus fréquemment utilisés sont certains antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine, duloxétine) ou des antifongiques (terbinafine) (16).

Le métabolisme de la codéine faisant également intervenir le CYP3A4, son association à des inhibiteurs du CYP3A4 favorisera la voie métabolique passant par le CYP2D6, accélérera la production de métabolites actifs et augmentera donc le risque de surdosage (17). Les inhibiteurs du CYP3A4 les plus fréquemment utilisés sont certains antifongiques (ketoconazole), antibiotiques (érythromycine, clarithromycine) ou molécules à visée cardiovasculaire (amiodarone, diltiazem). A l'inverse l'association de la codéine à un inducteur enzymatique CYP3A4 favorisera la voie métabolique menant à des métabolites inactifs et réduira son efficacité. Les plus fréquemment rencontrés sont le millepertuis, certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...), certains anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, griséofulvine...) (16).

En cas d'insuffisance hépatique, on s'attend à une perte d'efficacité de la codéine, cependant sa dose ne doit pas être augmentée si elle est associée à du paracétamol (18).

**Pharmacocinétique** : (source : Monographies du Vidal)

Biodisponibilité orale	40-70%
Pic de concentration plasmatique	1h
Demi-vie	2-4h
Élimination rénale	85-90%

En cas d'insuffisance rénale il existe un risque d'accumulation de la codéine et de ses métabolites actifs. Il est nécessaire de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle entre les prises (19).

**Effets secondaires** : Ce sont ceux communs aux opioïdes agonistes  $\mu$ .

**Médicaments commercialisés en France** : (source : Monographies du Vidal)

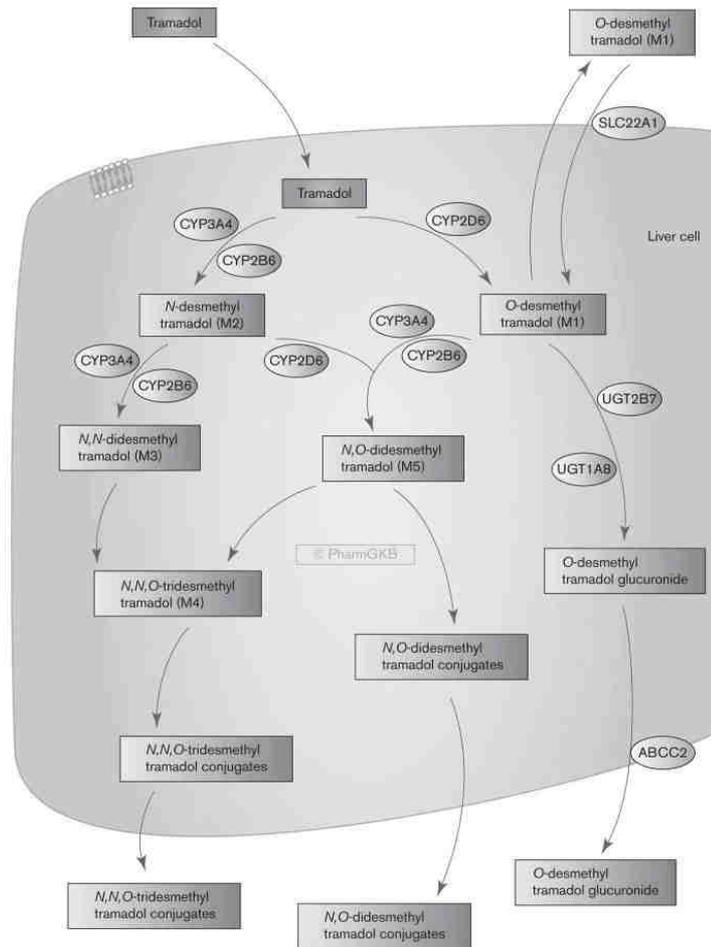
<b>Composition</b>	<b>Nom commercial</b>
En association avec du paracétamol	Codoliprane <sup>®</sup> , Klipal <sup>®</sup> , Algisedal <sup>®</sup> , Dafalgan codéiné <sup>®</sup> , Claradol codéiné <sup>®</sup> , Lindilane <sup>®</sup>
En association avec du paracétamol et de la caféine	Prontalgine <sup>®</sup>
En association à de l'ibuprofène	Antarène codéiné <sup>®</sup>
Seule sous forme de dihydrocodéine	Dicodin LP <sup>®</sup>

Note : la dihydrocodéine est un analgésique opioïde synthétique, sa structure et sa pharmacocinétique sont similaires à celles de la codéine. (20)

### 1.4.3. Le tramadol

Le tramadol est un opioïde synthétique, analogue de la codéine. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de deux stéréoisomères, le (+) -tramadol et le (-) -tramadol. Sa métabolisation hépatique par les cytochromes P450 génère 5 métabolites différents. Un effet agoniste  $\mu$  n'est observé qu'avec un seul isomère, le (+) -O-déméthyl-tramadol (métabolite M1) dont la formation est assurée par le CYP2D6. Son affinité pour le récepteur  $\mu$  est 700x supérieure à celle du tramadol mais reste plus faible que celle de la morphine (21). Les autres métabolites sont inactifs et leurs formations font intervenir le CYP3A4.

Comme pour la codéine, le polymorphisme génétique du CYP2D6 induit une variabilité de l'effet analgésique opioïde selon les différents types de métaboliseurs dans la population. Les interactions médicamenteuses sont du même type qu'avec la codéine. Les inhibiteurs du CYP2D6 et les inducteurs du CYP3A4 diminuent l'efficacité du tramadol, tandis que les inhibiteurs du CYP3A4 favorisent la production de métabolite M1 et donc augmentent le risque de surdosage et de toxicité du médicament(16).



**Figure 6.** Principales voies métaboliques du tramadol(22)

Le tramadol présente un second mécanisme d'action pourvoyeur d'analgésie, puisqu'il inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine et agit donc directement sur les voies descendantes inhibitrices de la douleur. L'inhibition de la recapture de la sérotonine est principalement dû au (+) -tramadol, tandis que le (-) -tramadol inhibe la recapture de la noradrénaline. En complément, le tramadol stimule également la libération de noradrénaline et de sérotonine. Ce second mécanisme d'action est similaire à celui des antidépresseurs tricycliques ou à la venlafaxine et explique le fait que chez l'humain, l'administration de naloxone (antagoniste mu) chez un patient traité par tramadol, ne réduit que partiellement son effet analgésique (21). Ce mécanisme d'action implique également un risque d'interaction

médicamenteuse avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO et les antidépresseurs tricycliques pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitantes.

En cas d'insuffisance hépatique, on s'attend à une diminution de l'efficacité antalgique du tramadol et à une accumulation de la molécule mère avec risque de syndrome sérotoninergique (18).

**Pharmacocinétique** : (source : Monographies du Vidal)

Biodisponibilité orale	70-90%
Pic de concentration plasmatique	2h
Demi-vie	5-7h
Élimination rénale	95%

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation du tramadol et de ses métabolites actifs et il est nécessaire d'augmenter l'intervalle entre les prises (19).

**Effets secondaires** : Étant donné son double mécanisme d'action, ses effets secondaires sont ceux communs aux opioïdes agonistes  $\mu$ , auxquels s'ajoutent les effets indésirables monoaminergiques dont les céphalées, les vertiges, les convulsions, les hypoglycémies, le syndrome sérotoninergique (4).

**Médicaments commercialisés en France** : (source : Monographies du Vidal)

Composition	Nom commercial
En association au paracétamol	Ixprim <sup>®</sup> , Zaldiar <sup>®</sup>
En association au dexkétoprofène	Skudexum <sup>®</sup>
Seul, à libération immédiate	Tramadol <sup>®</sup> , Contramal <sup>®</sup> , Topalgic <sup>®</sup> , Biodalgic <sup>®</sup> , Orozamudol <sup>®</sup> , Zumalgic <sup>®</sup> , Takadol <sup>®</sup>
Seul, à libération prolongée	Tramadol LP <sup>®</sup> , Contramal LP <sup>®</sup> , Topalgic LP <sup>®</sup> , Monoalgic LP <sup>®</sup> , Monocrixo LP <sup>®</sup> , Zamudol LP <sup>®</sup>

#### 1.4.4. La poudre d'opium (source : Monographies du Vidal)

La poudre d'opium contient les alcaloïdes naturels de l'opium (morphine, codéine, thébaïne, noscapine, papavérine). Le principal alcaloïde de la poudre d'opium est la morphine, et 10 mg de poudre d'opium correspond à 1mg de morphine. La codéine y est présente à des quantités dix fois inférieures à celle de la morphine. La morphine est métabolisée de façon importante par glucuroconjugaison. Son principal métabolite actif est la morphine-6-glucuronide (50 x plus actif que la morphine). L'effet analgésique de la poudre d'opium est donc principalement dû à la morphine qu'elle contient et à son principal métabolite actif dont la formation, par une réaction de phase II, ne fait pas intervenir les cytochromes P450. Ce médicament n'est donc pas soumis au polymorphisme génétique du CYP2D6. En revanche, sa composition inconstante l'expose à une efficacité imprévisible (23).

#### Pharmacocinétique :

Biodisponibilité orale	30%
Demi-vie	2-6h
Élimination rénale	>90%

**Effets secondaires :** Ce sont ceux communs aux opioïdes agonistes  $\mu$ .

#### Médicaments commercialisés en France :

Composition	Nom commercial
En association avec du paracétamol	Izalgi®
En association avec du paracétamol et de la caféine	Lamaline®

### 1.5. Recommandations concernant les opioïdes faibles dans la prise en charge de la douleur

Il n'existe pas de recommandation sur le bon usage des opioïdes faibles.

Ils figurent au second palier de l'échelle analgésique de l'OMS concernant la prise en charge des douleurs cancéreuses et sont donc indiqués après échec des antalgiques de palier 1 ou d'emblée en cas de douleurs modérées.

En effectuant une revue systématique de l'ensemble des différentes recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur, voici celles concernant les opioïdes faibles :

Recommandation	Source
Ils sont recommandés dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives modérées à intenses	SFETD. Recommandations après le retrait des médicaments contenant du dextropropoxyphène (24)
Ils sont recommandés dans le traitement des douleurs chroniques avec composante nociceptive modérée, en cas d'inefficacité du paracétamol, à dose faible et avec titration progressive	(24)
Ils sont recommandés dans le traitement des douleurs chroniques avec composante nociceptive intense, à dose moyenne et pouvant être augmentée progressivement après réévaluation à une semaine	(24)
Ils font partie des traitements recommandés en première intention dans le traitement de la lombalgie chronique et de l'arthrose des membres inférieurs	SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte (25)
Le tramadol est recommandé en deuxième intention ou en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques si le patient présente des crises douloureuses ou s'il existe des douleurs inflammatoires associées	SFETD. Douleur neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire (26)

Ils sont recommandés en seconde intention dans le traitement des lombalgies communes, en cas d'échec ou de contre-indication aux AINS, à faible dose, pour la durée la plus courte possible, en prenant en compte le risque de mésusage	HAS. Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune (27)
Le tramadol est recommandé dans la prise en charge de la douleur post opératoire en cas de chirurgie à douleur modérée et peut être associé à la morphine. La codéine n'est pas recommandée du fait de son efficacité et de sa tolérance imprévisible du fait de variations génétiques.	SFAR. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant (28)
Ils sont recommandés pour traiter les douleurs faibles à modérées, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques, lors de la prise en charge d'un patient douloureux en structure d'urgence	SFAR. Sédation et analgésie en structure d'urgence (29)
Ils ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale	ANAES. Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale (30)
La codéine est contre indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans, elle est contre indiquée après amygdalectomie ou adénoïdectomie. Elle est indiquée chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec d'un antalgique de palier I	HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine <b>(31)</b>
Le tramadol est indiqué chez l'enfant de plus de 3 ans dans la prise en charge d'une douleur intense d'emblée, ou en cas d'échec des antalgiques de palier I	(31)
Ils peuvent être proposés afin de faciliter la prise en charge rééducative des syndromes douloureux régionaux complexes. Il est nécessaire de réévaluer régulièrement l'efficacité, la tolérance et l'éventuel mésusage de ces traitements	SFETD. Recommandations diagnostiques et de prise en charge thérapeutique des syndromes douloureux régionaux complexes (32)
Ils ne sont pas recommandés dans la prise en charge des migraines	ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant (33)
Ils ne sont pas recommandés dans la prise en charge des syndrome fibromyalgiques	HAS. Syndrome fibromyalgique de l'adulte (34)

**Tableau 4.** Revue systématique des recommandations concernant les opioïdes faibles parmi les différentes recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur.

## 2. Addiction et mésusage aux opioïdes de prescription

Selon la société française d'étude et de traitement de la douleur, les risques les plus redoutés du traitement par opioïdes sont l'apparition d'une addiction et d'un mésusage (25).

### 2.1. L'addiction

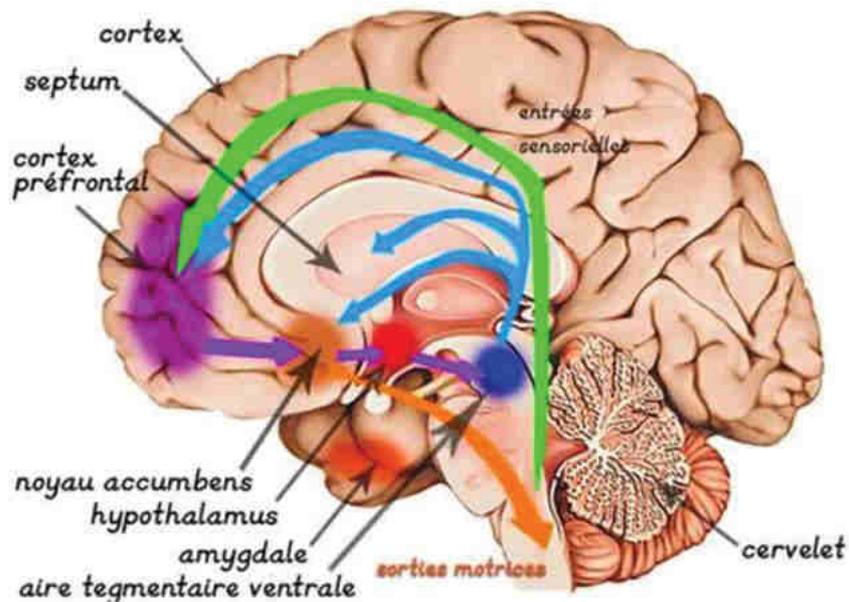
#### 2.1.1. Définition :

L'addiction est définie par l'institut Nord-Américain des drogues (NIDA) comme « *une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives* » (35).

Selon Gelot et al. (36) l'addiction est un phénomène involontaire qui se caractérise par la perte de contrôle de l'usage d'un objet de gratification. Il s'agit d'une maladie du comportement d'usage, qui est devenu pathologique.

#### 2.1.2. Mécanismes de l'addiction aux opioïdes : selon Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010(37)

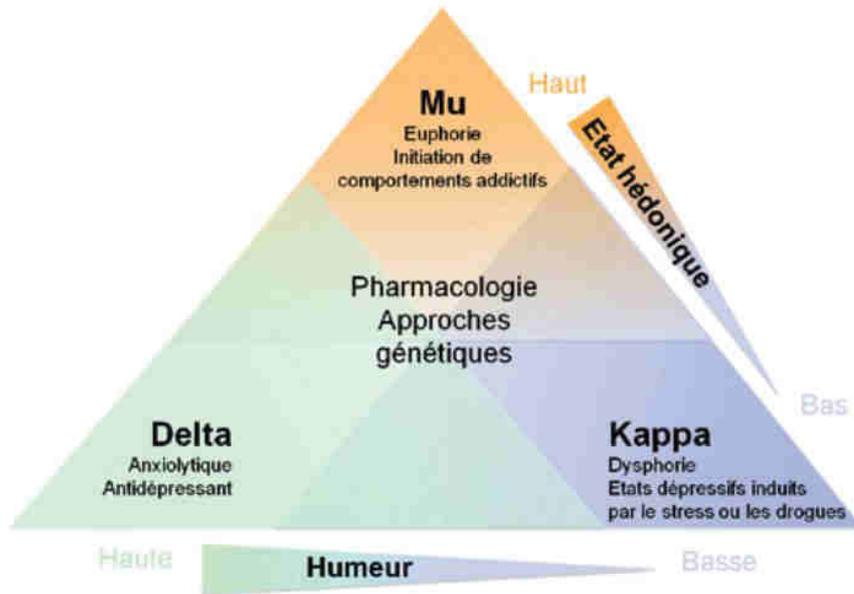
L'addiction aux opioïdes résulte de leur capacité à activer le système de récompense du cerveau qui associe un sentiment de satisfaction et de plaisir à certains comportements indispensables à la survie de l'individu ou de l'espèce. Ce système est constitué de la voie mésolimbique, connectée à l'amygdale et responsable de la notion de plaisir, à l'hippocampe responsable de la mémorisation et au cortex pré frontale responsable de la prise de décision.



*Figure 7. Système de récompense du cerveau. (38)*

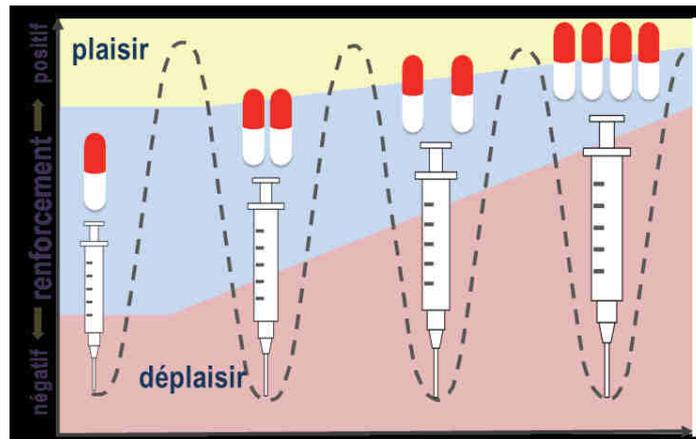
L'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  au niveau du noyau accumbens, et l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs  $\mu$  au niveau de l'aire tegmentaire ventrale, induisent une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques. Les niveaux extra cellulaires de dopamine dans le noyau accumbens sont alors augmentés provoquant un effet renforçant, c'est-à-dire une augmentation du sentiment de récompense du cerveau. Les agonistes  $\mu$  sont ceux possédant l'effet renforçant le plus fort (39). L'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$ , par des substances exogènes, va donc provoquer une activation artificielle du système de récompense.

Les récepteurs opioïdes  $\kappa$  semblent jouer un rôle opposé aux récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ . Ils sont fortement exprimés au niveau du noyau accumbens et en présence de leur ligands endogènes, les dynorphines, ils inhibent de façon tonique la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et diminuent ainsi les effets renforçant induits par les agonistes  $\mu$  (40). L'activité des récepteurs  $\kappa$  augmente de façon endogène en présence d'une exposition prolongée aux agonistes  $\mu$  (41).



**Figure 8.** Rôle des trois récepteurs opioïdes dans l'homéostasie hédonique (41)

L'usage répété des opioïdes produit d'importantes modifications du système de récompense, avec notamment une tolérance (désensibilisation des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ ), induisant une augmentation du seuil de renforcement. Les conséquences vont être d'une part, une diminution progressive de la sensation de plaisir lors de la prise de la substance (diminution du renforcement positif). D'autre part, une augmentation de l'effet de mal être en l'absence de prise de la substance (augmentation de l'activité  $\kappa$  endogène), autrement dit une augmentation du renforcement négatif. Lors de l'installation d'une addiction, l'état d'équilibre ou « état normal » entre ces deux sensations est progressivement déplacé jusqu'à ce que seul le renforcement négatif motive la consommation. Ces modifications perdurent dans le temps même après l'arrêt de la consommation de la substance (42).



**Figure 9.** Evolution de l'influence des effets de renforcement sur la consommation lors de l'instauration d'une addiction (43)

### 2.1.3. Critères de l'addiction :

Le DSM ( Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) est un ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association* ou APA) décrivant et classifiant les troubles mentaux. Dans sa cinquième version, parue en 2013, le terme « addiction » a été remplacé par celui de « trouble de l'usage d'une substance » et regroupe les critères de dépendance et ceux d'abus d'une substance du DSM-IV. Le craving ou envie irrésistible de consommer la substance y fait son apparition parmi les critères du trouble de l'usage. (Cf. annexe 1)

Selon Gelot et al. (36), parmi ces critères, on distingue les critères spécifiques à l'addiction, liés à la perte de contrôle de l'usage, de ceux non spécifiques pouvant survenir en l'absence d'addiction et qui sont des phénomènes adaptatifs physiologiques (tolérance, syndrome de sevrage).

Les symptômes centraux et spécifiques de l'addiction sont la rechute et le craving. La rechute correspond à une période de réduction ou de suspension de l'usage suivie de la reprise d'un usage qui aboutit involontairement aux mêmes conséquences négatives. Elle

traduit la chronicité de l'addiction et doit être considérée comme inévitable en l'absence de prise en charge thérapeutique spécifique.

Le craving correspond à une envie irrésistible de consommer la substance, ressentie comme inadéquate, inappropriée, pas au bon moment. Il est l'expression centrale de l'addiction et s'exprime tout au long de la maladie addictive.

#### **2.1.4. Facteurs de risque :**

Selon l'Inserm, les facteurs de risque de l'addiction sont liés à l'individu, à la substance et à l'environnement (44).

- Facteurs de risque individuels : Âge jeune, sexe masculin, initiation précoce, trouble de la personnalité, trouble de l'humeur, facteurs génétiques (notamment au niveau des gènes influençant le métabolisme de la substance, et des gènes intervenant dans le mécanisme de neurotransmission du circuit de la récompense).
- Facteurs de risque liés au produit : Action rapide, pouvoir addictogène (fonction de l'intensité et de la rapidité d'augmentation de la concentration de la Dopamine), disponibilité, voie d'administration, réglementation, mode de consommation
- Facteurs de risques environnementaux : Rôle des pairs, famille, précarité, contexte de vie, facilité d'accès à la substance.

#### **2.1.5. Conséquences :**

Lorsqu'elle n'est pas prise en charge, ses conséquences sont graves et sont d'ordres médicales, liées à l'usage excessif de la substance (coma, overdose) ou à ses effets secondaires au long terme (troubles psychique et cognitifs), comportementales et sociales

(perte de motivation, dégradation des relations avec l'entourage, isolement, perte d'emploi, absentéisme scolaire, désocialisation, paupérisation, marginalisation) (35) .

## **2.2. Le mésusage**

Selon Rolland et al. (45) les deux principales complications addictologiques pouvant survenir lors de l'usage prolongé d'un traitement opioïde sont la dépendance physique et le mésusage.

*« La dépendance physique 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. »* (45). Il s'agit d'un phénomène fréquent, susceptible de concerner tous les patients traités de manière prolongée par un opioïde. Le mésusage, qui est un comportement d'addiction, est plus rare et ne concerne qu'une partie de la population présentant des facteurs de risques.

### **2.2.1. Définition :**

D'après le code de la santé publique le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (46).

Concernant les patients traités par des médicaments opioïdes, il se traduit par un non-respect de la prescription du médecin. Cela peut être un non-respect de la posologie avec une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration ou bien un détournement de l'usage, c'est-à-dire une utilisation ayant un but différent du soulagement de la douleur.

### **2.2.2. Causes et facteurs de risque :**

Selon Gelot et al. (36) le mésusage est un symptôme et non un diagnostic. Il peut être l'expression de plusieurs pathologies psychiatriques, dont l'addiction, mais peut exister sans qu'il y ait d'addiction. Il n'est pas forcément secondaire à une pathologie et peut être la conséquence de mauvaises informations ou parfois de mauvaises intentions. Les principales circonstances favorisant le mésusage sont l'existence d'une addiction, d'une antalgie inadéquate, de comorbidités psychiatriques ou l'existence d'une sensibilité aux effets psychoaffectifs agréables que peuvent avoir les opioïdes.

Selon Pergolizzi et al. (47) les facteurs de risque de mésusage des opioïdes sont :

- Avoir une prescription d'antalgiques opioïdes
- Antécédent de prescription d'opioïdes faibles avant opioïdes forts
- Sujets jeunes
- Antécédents de comorbidités psychiatriques
- Antécédents d'usage problématique de substances psychoactives (héroïne, alcool, cocaïne etc.)
- Antécédents familiaux d'usage problématique de substances psychoactives
- Antalgie inadéquate

### 2.2.3. Conséquences :

Les conséquences du mésusage sont une augmentation des risques et des effets indésirables du traitement.

Dans le cas des opioïdes, le risque le plus redouté est celui du surdosage et de l'intoxication aiguë dont la triade clinique associe coma, dépression respiratoire et myosis. La dépression respiratoire entraîne une bradypnée et peut évoluer vers un arrêt respiratoire à l'origine d'une hypoxie cérébrale et du décès. Le traitement repose sur l'administration d'un antagoniste (Naloxone) et sur la ventilation assistée.

Un autre risque est celui d'une évolution du mésusage vers un trouble de l'usage tel que défini dans le DSM-V. Les conséquences peuvent alors être une dépendance physique (tolérance, syndrome de sevrage), psychologique (addiction) et un abus. L'abus est défini par le code de santé publique comme « *un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits (...) accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives* » (46).

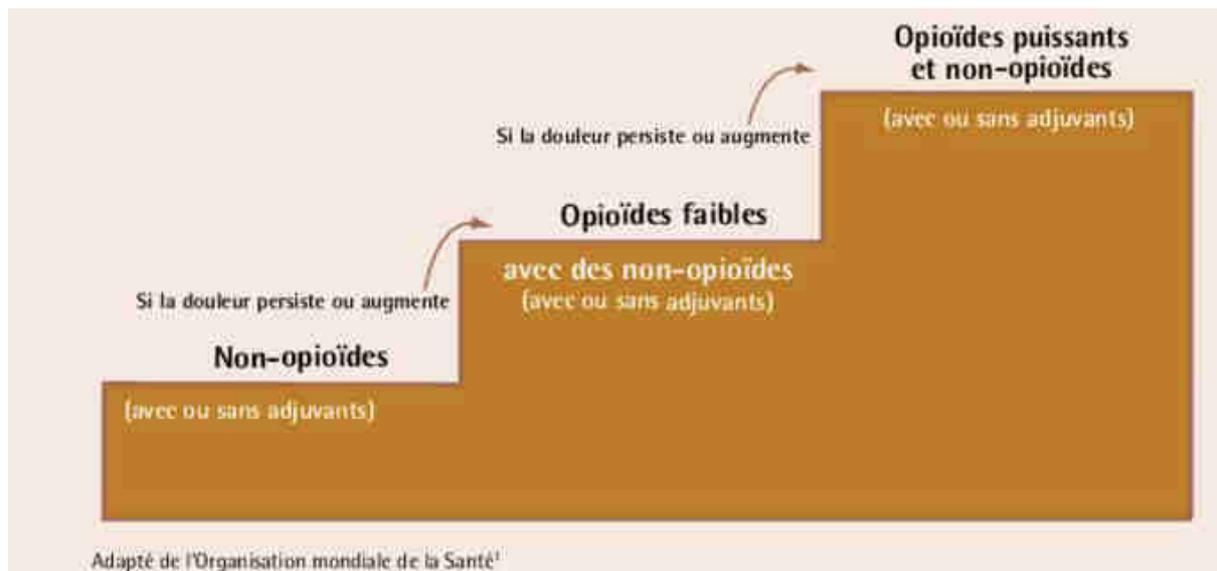
Le mésusage expose donc à des répercussions sur le plan social, psychologique et physique.

### 3. Consommation et usage problématique des opioïdes faibles en France

#### 3.1. Contexte

##### 3.1.1. Place des opioïdes dans la prise en charge de la douleur :

En 1986, l'organisation mondiale de la santé (OMS) présentait une échelle analgésique afin d'orienter le médecin dans la prise en charge de la douleur liée au cancer. Cette échelle présente trois paliers proposant une prise en charge médicamenteuse en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient.



**Figure 10.** Echelle analgésique de l'OMS (48)

Cette échelle avait pour vocation de permettre une meilleure prise en charge de la douleur en ouvrant l'utilisation des opioïdes, notamment dans des pays où ceux-ci n'étaient pas utilisés pour des raisons culturelles ou sociétales. Bien qu'initialement destinée à orienter le médecin dans la prise en charge de la douleur cancéreuse, cette échelle a rapidement été utilisée pour orienter la prise en charge de tout type de douleur (49). En France, un rapport

d'information au sénat de 1994 pointant la sous-utilisation des traitements opioïdes (50), et les recommandations de Limoges de 1999 ouvrant leur utilisation dans le soulagement des douleurs rhumatologiques (51), en sont l'exemple.

Cette classification est cependant remise en question par la communauté scientifique en 2015. Afin d'éviter au médecin d'être bloqué dans une escalade thérapeutique de médicaments de plus en plus puissants, d'autres classifications, basées sur l'efficacité clinique ou les mécanismes de la douleur, sont préconisées (52). Parmi ces classifications, on peut citer la classification de Lussier et Beaulieu parue en 2010 (53), basée à la fois sur le mécanisme de la douleur et sur les cibles moléculaires des antalgiques. Cette classification prend en considération les différents types de douleurs (nociceptives, neuropathiques, mixtes) et non plus uniquement son intensité afin de permettre au médecin une prescription plus adaptée. D'après Lussier et Beaulieu les traitements opioïdes ne sont indiqués que dans le traitement de la douleur nociceptive.

Suite à cette remise en question, des recommandations sur la prise charge des douleurs neuropathiques (26) et sur l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) (25) sont publiées en France en 2010 et 2016. Elles incitent à la prescription d'antalgiques spécifiques à l'étiologie de la douleur et à prendre certaines mesures afin de limiter les risques de mésusage du traitement.

### **3.1.2. La crise sanitaire liée aux opioïdes aux Etats-Unis :**

Depuis le début des années 1990 les Etats-Unis d'Amérique, sont confrontés une à véritable crise sanitaire liée au mésusage des opioïdes, et ont rencontrés plusieurs vagues de décès. La dernière, survenue en 2013, implique surtout les opioïdes de synthèse (Fentanyl et dérivés de l'oxycodone) et l'héroïne (3). En 2016, les opioïdes sur prescription sont responsables de

17 087 décès aux Etats Unis, chiffre plus élevé que pour les accidents de la route ou les décès par arme à feu (54). Une des principales causes de cette crise a été la sous-estimation du risque de mésusage et d'addiction aux opioïdes sur prescription.

Selon J.P Couteron et J.M. Delile (57), au moment du lancement de l'Oxycontin® en 1995, une lettre à l'éditeur de Porter publiée dans le NEJM en 1980 « *Addiction rare in patients treated with narcotics* »(55), se retrouve citée plus de 600 fois, à l'appui de la thèse selon laquelle l'addiction est rare chez les patients traités avec des opioïdes. De même une étude de Portenoy de 1986 sur l'usage chronique d'opioïdes antalgiques dans les douleurs non cancéreuses (56) est accompagnée de nombreux autres articles encourageant cet usage. En s'appuyant sur ces différentes études, certains grands groupes pharmaceutiques exercent alors une pression marketing à l'origine d'une forte hausse de la prescription d'opioïdes dans le traitement de tout type de douleurs. La mise en place de mesures restrictives à partir de 2014 ne va cependant que déplacer la consommation de milliers de patients addicts vers l'héroïne ou le fentanyl vendus illégalement (57).

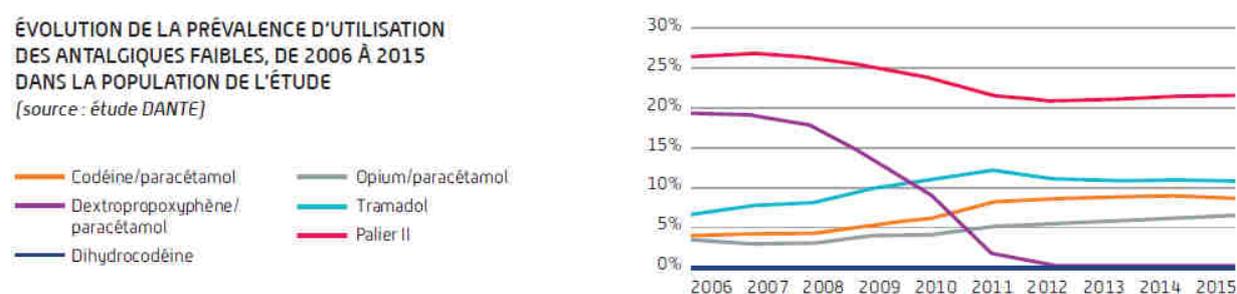
### **3.1.3. La situation en France :**

La situation est différente en France, avec des recommandations de prescription et de délivrance plus strictes. En 2011, devant un risque trop important de décès par surdosage, le dextropropoxyphène, un opioïde faible alors très utilisé, est retiré du marché (24). En 2013, devant un risque de surdosage, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) préconise de ne pas utiliser de codéine avant l'âge de 12 ans (58). En 2017, devant une augmentation des cas de mésusage, la codéine est soumise à une prescription médicale obligatoire (59). Tous les opioïdes forts sont soumis à une prescription sur ordonnance sécurisée et des recommandations récentes ont été émises afin de limiter les

risques de mésusage et d'addiction (25). Malgré ces mesures, et faisant écho à la crise sanitaire liée aux opioïdes que traverse l'Amérique du Nord, l'ANSM publie en février 2019 un état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et de leur usage problématique en France (3). Ce rapport, bien que rassurant sur l'existence d'une éventuelle crise des opioïdes en France, met en avant une augmentation importante de la consommation des opioïdes et de leur mésusage au cours des dix dernières années. Parmi l'ensemble des opioïdes, ce sont les opioïdes faibles qui sont majoritairement à l'origine des complications liées au mésusage de ces traitements.

### 3.2. Consommation des opioïdes faibles en France : selon (3)

D'après le récent rapport de l'ANSM, en 2017, les opioïdes faibles sont dix fois plus consommés que les opioïdes forts, et représentent 20% de la consommation d'antalgique annuelle en France. Bien que leur consommation ait globalement diminué, suite au retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011, celle du tramadol, de la codéine et de la poudre d'opium augmente.



**Figure 11.** Evolution de la consommation des opioïdes faibles en France (3)

Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus utilisé, et sa consommation a été multiplié par 1,7 entre 2006 et 2015. La codéine en association avec le tramadol est le deuxième opioïde

faible le plus utilisé, sur la même période, sa consommation a été multiplié par 2,3. La consommation de poudre d'opium en association avec le paracétamol a été multiplié par 1,9.

En 2015, les consommateurs d'opioïdes faibles sont majoritairement des femmes (57,7%) et l'âge moyen est de 52 ans. Le motif de prescription est une douleur aigue dans 71,1% des cas. Les médecins généralistes en sont les premiers prescripteurs (86,3% des cas), et initient le traitement dans 59,1% des cas (en 2015). Les médecins hospitaliers initient le traitement dans 20,1% des cas (en 2015).

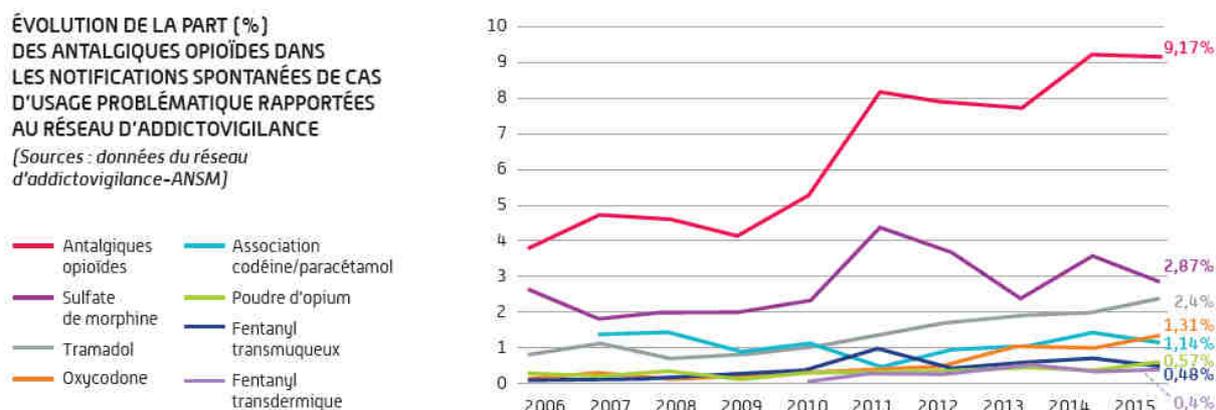
### **3.3. Le mésusage des opioïdes faibles et ses conséquences en France**

#### **3.3.1. Intoxications et décès :**

Les notifications de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) concernant les intoxications accidentelles par des antalgiques opioïdes, montrent une augmentation significative du taux de notification entre 2005 et 2016 et passent de 44 pour 10 000 à 87 pour 10 000. Parmi ces intoxications, 49% concernent les opioïdes faibles. Les taux de notifications sont stables pour la codéine mais augmentent pour le tramadol (+139%) et pour la poudre d'opium (+757%). Parmi les décès secondaires à une intoxication par un antalgique opioïde, identifiés par la BNPV, 29% sont imputés à des antalgiques opioïdes faibles. Selon l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA), menée par le réseau d'addictovigilance, le tramadol est le premier antalgique directement impliqué dans les décès au cours des 4 dernières années.

### 3.3.2. Mésusage :

Les données concernant le mésusage des opioïdes sont recueillies par le réseau d'addictovigilance de l'ANSM (CEIP-A). Ces données proviennent des notifications spontanées (NotS) des professionnels de santé sur les cas d'abus de mésusage et de dépendance, d'enquêtes auprès des usagers de drogue en structure spécialisées (enquête OPPIDUM), d'enquêtes sur les ordonnances suspectes auprès d'un réseau de pharmacies sentinelles (OSIAP), d'enquêtes auprès d'un réseau de médecins généralistes (OPEMA). Ces données montrent que le taux de déclarations d'ordonnances suspectes pour le tramadol est en constante augmentation depuis 2011 et est le premier antalgique opioïde cité en 2016 et 2017, la codéine est en seconde position. Concernant les NotS, le tramadol représente 2,4% des notifications et est en augmentation constante depuis 2008, la codéine associée au paracétamol représente 1,1% des cas et la poudre d'opium 0,6%.



**Figure 12.** Evolution des NotS concernant les antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 (3)

## 4. Objectifs de l'étude

L'analyse de l'ensemble de ces données sur plusieurs années met en évidence une tendance à la hausse des risques liés à l'usage des opioïdes faibles parallèlement à l'augmentation de leurs consommations. Suite aux données alarmantes de ce rapport concernant le tramadol, sa durée de prescription a été limitée à 3 mois à partir du 15 avril 2020 (60).

En raison d'une sous notification importante des cas par les professionnels de santé, ou de données provenant de populations particulières (usagers de drogues), elles ne permettent pas d'estimer la prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles en France. En 2015 une méta-analyse estimait le taux de mésusage aux opioïdes (faibles et forts) entre 21% et 29% (61). Parmi les 38 études analysées aucune ne fournissaient de données sur la population française. Cependant 3 études ont été menées en France avant 2017, et recherchaient le taux de mésusage dans la population utilisant de la codéine sans prescription médicale (62–64). Parmi elles, une étude pilote publiée en 2012 montre la faisabilité d'une étude utilisant des auto questionnaires remis en pharmacie afin d'obtenir des informations sur l'usage problématique des opioïdes (62). A l'heure actuelle on ne connaît pas la prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles sur prescription en France.

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer la prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles dans la population générale. Les objectifs secondaires ont été de rechercher si ce risque était associé à une addiction, une comorbidité psychique ou une antalgie insuffisante. Nous nous sommes également intéressés à l'information donnée par le médecin au patient concernant les risques liés au traitement.

# MATERIEL ET METHODE

Cette étude quantitative, descriptive a été menée dans le Haut-Rhin pendant une période de 2 mois (du 15 juin au 15 août 2020), et reposait sur un auto-questionnaire anonyme (cf. annexe 2) distribué à tout patient se présentant en pharmacie avec une ordonnance pour un opioïde faible, sans critère d'exclusion.

## 1. Recrutement des pharmacies

Les coordonnées des 200 pharmacies haut-rhinoises ont été renseignées par le site internet des pages jaunes. Après regroupement en 3 zones géographiques centrées sur les villes de Colmar, Mulhouse et Saint-Louis, 30 pharmacies ont été sélectionnées aléatoirement pour chaque zone. Les 90 pharmacies ont été sollicitées par téléphone afin de recueillir leur accord pour la participation à cette étude.

## 2. Molécules étudiées

Etaient étudiés, tous les opioïdes faibles disponibles en pharmacie sur prescription médicale. Soit le tramadol, le tramadol en association avec un antalgique périphérique, la codéine (et dihydrocodéine), la codéine en association avec un antalgique périphérique, la poudre d'opium en association avec un antalgique périphérique.

## 3. Questionnaire et recueil des données

Trente questionnaires par pharmacie ont été remis en main propre aux pharmaciens de chaque pharmacie participante. Un feuillet explicatif était joint pour donner des informations sur l'étude ainsi que les coordonnées pour commander au besoin des questionnaires supplémentaires. Il était demandé aux pharmaciens de remettre le questionnaire à tout

patient se présentant avec une ordonnance pour un opioïde faible, de préciser que le questionnaire était anonyme, que les données étaient recueillies afin de réaliser un travail de thèse pour l'obtention du titre de docteur en médecine, de préciser le traitement concerné en montrant clairement au patient la boîte du médicament. Le pharmacien devait renseigner la molécule prescrite sur le questionnaire avant de le remettre. Le patient pouvait remplir directement le questionnaire dans la pharmacie ou le remplir à domicile puis le déposer dans la boîte aux lettres extérieur de la pharmacie.

Le questionnaire comportait 15 questions fermées et une question ouverte, répartis en cinq parties.

- La première partie renseignait sur les données démographiques du patient.
- La seconde partie renseignait sur le motif, la durée du traitement et la durée de la prescription.
- La troisième partie recherchait si une information concernant le risque de dépendance au traitement, le risque de syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement et les potentiels effets secondaires du traitement avait été donnée au patient par son médecin.
- La quatrième partie recherchait le risque de mésusage du traitement. Elle était composée des 6 questions constituant l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)(65) (cf. annexe 3), et permettait de calculer un score allant de 0 à 6. Le risque de mésusage du traitement était déterminé par un score supérieur ou égal à 2.
- La cinquième partie était composée de 3 questions proposées par le RESPADD (Réseau de prévention des addictions) (cf. annexe 4) dans le suivi d'un patient traité par des antalgiques opioïdes(66). La première question recherchait si le patient présentait un

craving (envie non contrôlable de consommer les médicaments dans un contexte non douloureux) signant l'instauration d'une addiction. La deuxième question recherchait quels étaient les motifs de consommation lorsque le médicament était pris pour une raison différente de l'antalgie, ceci suggérant une comorbidité psychique. La troisième question recherchait si l'antalgie était suffisamment efficace et si elle engendrait une automédication.

Le questionnaire a été préalablement testé auprès de dix personnes afin de s'assurer de la bonne compréhension des questions. Le temps nécessaire pour y répondre était en moyenne de 2 minutes 30.

Les questionnaires ont été collectés directement auprès des pharmacies à la fin de la durée de l'étude.

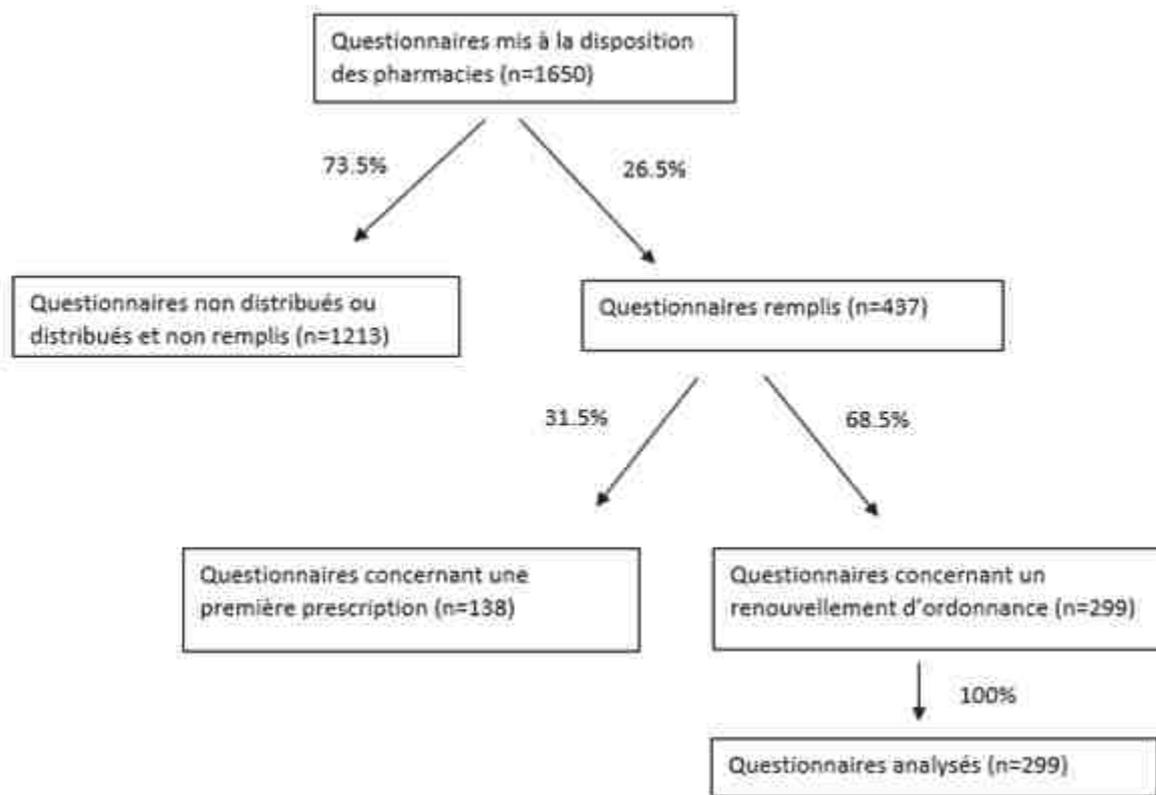
## 4. Analyse des données

Les données de l'ensemble des questionnaires recueillis ont été saisies manuellement dans le logiciel Excel® pour Windows 10®. Seules les données des patients se présentant pour un renouvellement d'ordonnance ont été analysées. Le nombre de sujets à inclure, afin d'obtenir des résultats avec un indice de confiance de 95%, une marge d'erreur de 5% et en estimant une prévalence du risque de mésusage de 25%, était de 289 sujets. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Des proportions cumulées ont également été calculées pour les variables à plus de deux modalités. Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Si les conditions d'application étaient respectées, le lien entre deux variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de corrélation linéaire de Pearson. Dans le cas contraire, un test de corrélation de Spearman a été réalisé. Pour la comparaison d'une variable quantitative entre plusieurs sous-groupes, une analyse de la variance ou le test de Kruskal et Wallis ont été utilisés, toujours en fonction des hypothèses d'utilisation de chacun de ces tests. Enfin pour le croisement entre plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé. Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses. L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. via l'application GMRC Shiny Stat du CHU de Strasbourg (2017).

# RESULTATS

## 1. Participation

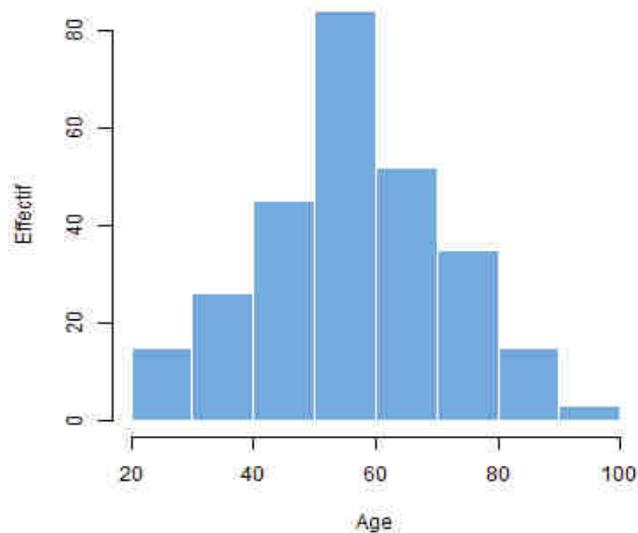
Sur les 90 pharmacies sollicitées 55 ont accepté de participer à l'étude (61,1%) (Cf annexe 5). Un total de 437 questionnaires a été recueilli. Seuls les questionnaires concernant un renouvellement d'ordonnance ont été analysés soit 299 questionnaires.



**Figure 13.** Diagramme de flux. Les questionnaires analysés étaient ceux des patients se présentant pour un renouvellement d'ordonnance

## 2. Population

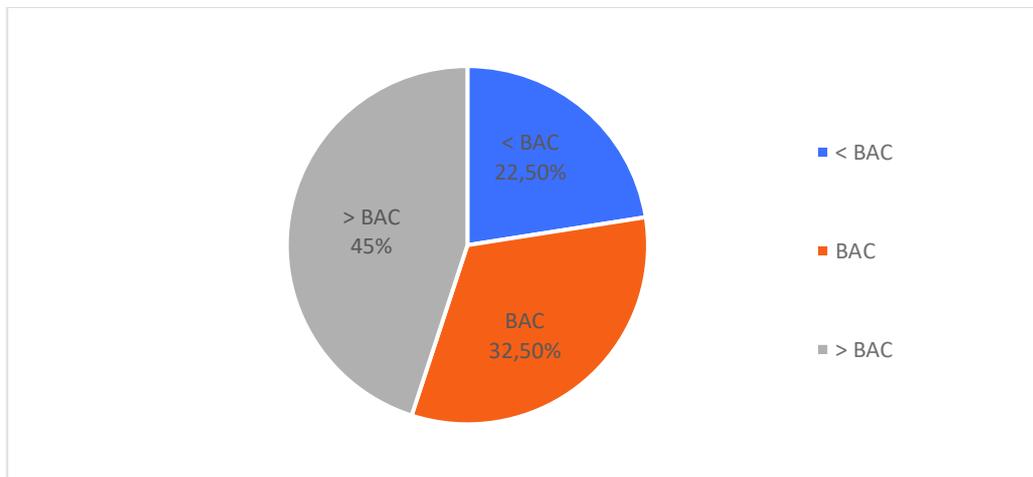
- 2.1. **Âge** : L'âge moyen était de  $57,0 \pm 15,5$  ans, la médiane était de 57 ans. Le patient le plus jeune était âgé de 20 ans, le patient le plus âgé avait 93 ans. (Données manquantes = 8%)



**Figure 14.** Descriptif de la variable âge dans la population à l'étude

- 2.2. **Sexe** : La majorité de la population étudiée étaient des femmes et représentaient 56.2% de l'effectif (n= 163). (Données manquantes = 3%)

- 2.3. Niveau d'étude :** La population ayant fait des études supérieures était la plus représentée n= 112 (45%). (Données manquante = 16,7%)

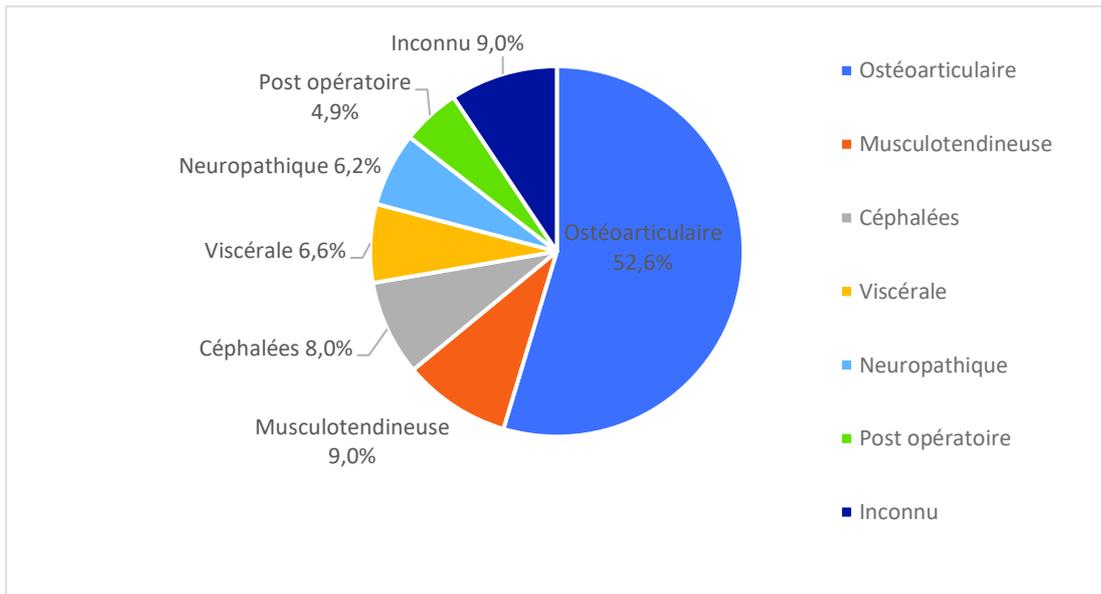


**Figure 15.** Niveau d'étude des patients inclus

### 3. Caractéristiques de la douleur motivant la prescription

#### d'opioïde

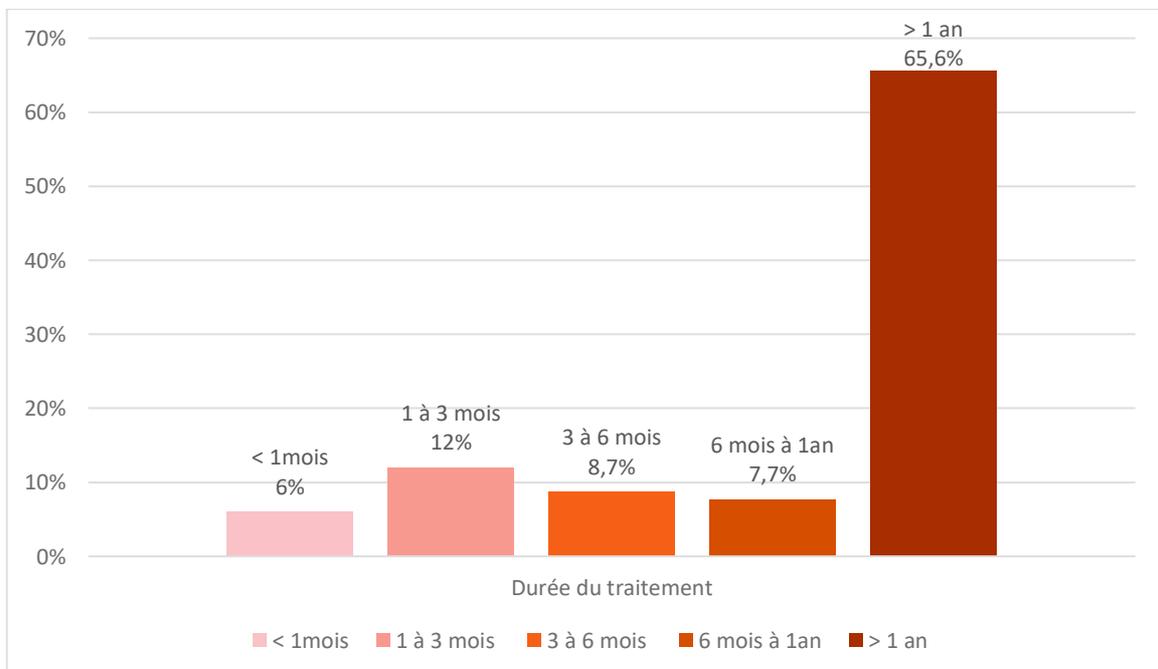
- 3.1. Durée d'évolution de la douleur :** 89,6 % des patients présentaient une douleur chronique (évoluant depuis plus de 3 mois).
- 3.2. Origine de la douleur :** La douleur était d'origine ostéoarticulaire dans la grande majorité des cas (56,2%, n=162). (Données manquantes = 3,68%)



**Figure 16.** Origine de la douleur. Inconnu = les patients ne connaissent pas l'origine de leur douleur

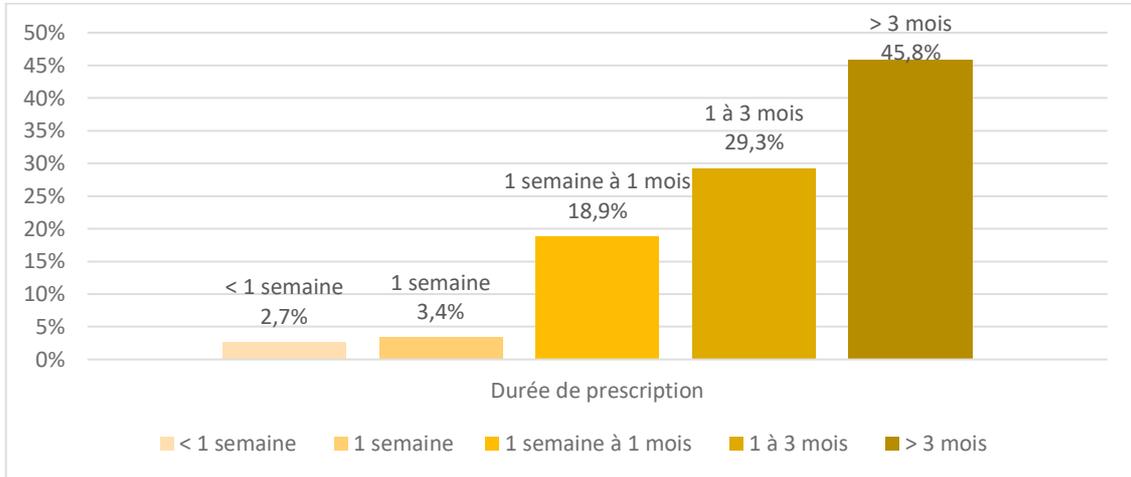
## 4. Prescription

**4.1. Durée du traitement :** La grande majorité des patients étaient traités depuis plus d'un an (65,6%).



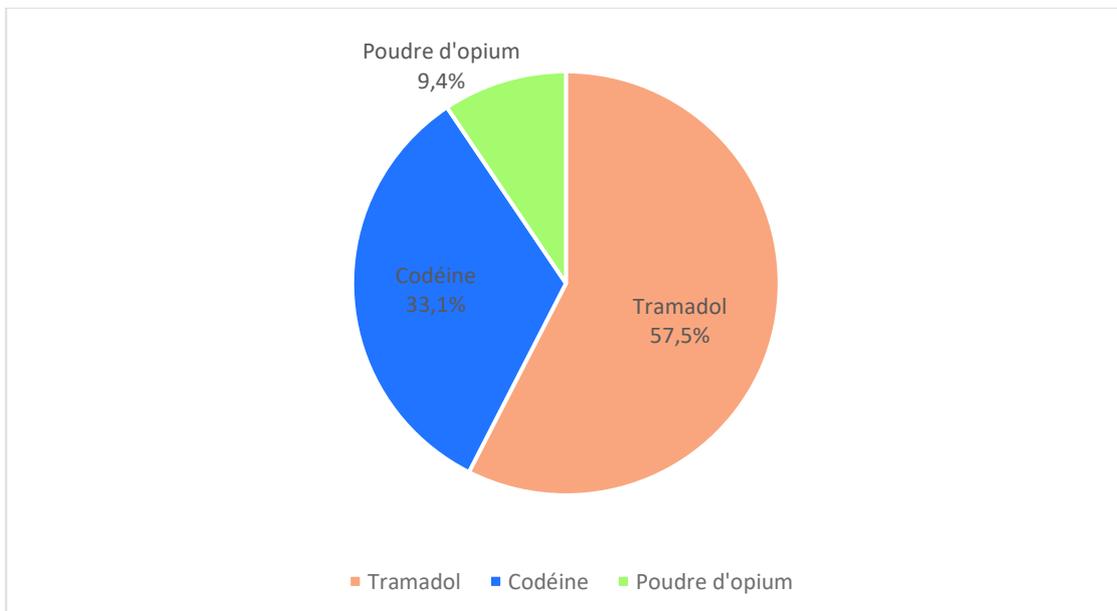
**Figure 17.** Durée du traitement

**4.2. Durée de la prescription en cours :** La durée de prescription figurant sur l'ordonnance présentée en pharmacie était supérieure à 3 mois dans 45,8% des cas (n= 136). (Données manquantes = 0,67%).



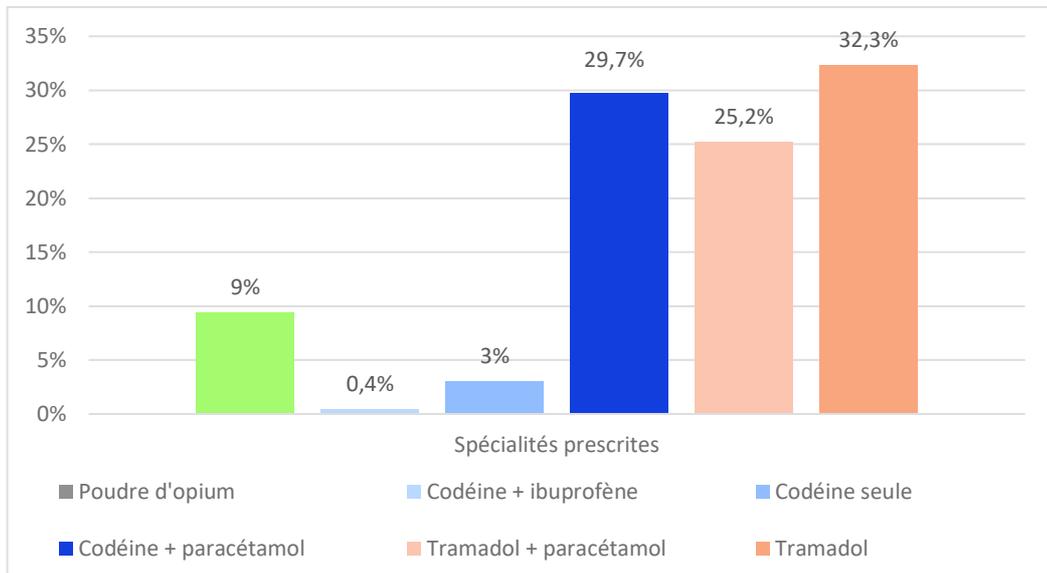
**Figure 18.** Durée de la prescription en cours

**4.3. Spécialités prescrites :** Les molécules les plus prescrites étaient celles contenant du tramadol (57,5%) (n= 153). (Données manquantes = 11%)



**Figure 19.** Molécules prescrites

Les spécialités les plus prescrites étaient le tramadol seul (32,3%) (n= 86) et la codéine en association avec le paracétamol (29,7%) (n= 79).



**Figure 20.** Spécialités prescrites

## 5. Informations concernant les risques du traitement

5.1. **Risque de dépendance** : 78,3% des patients déclaraient connaître ce risque.

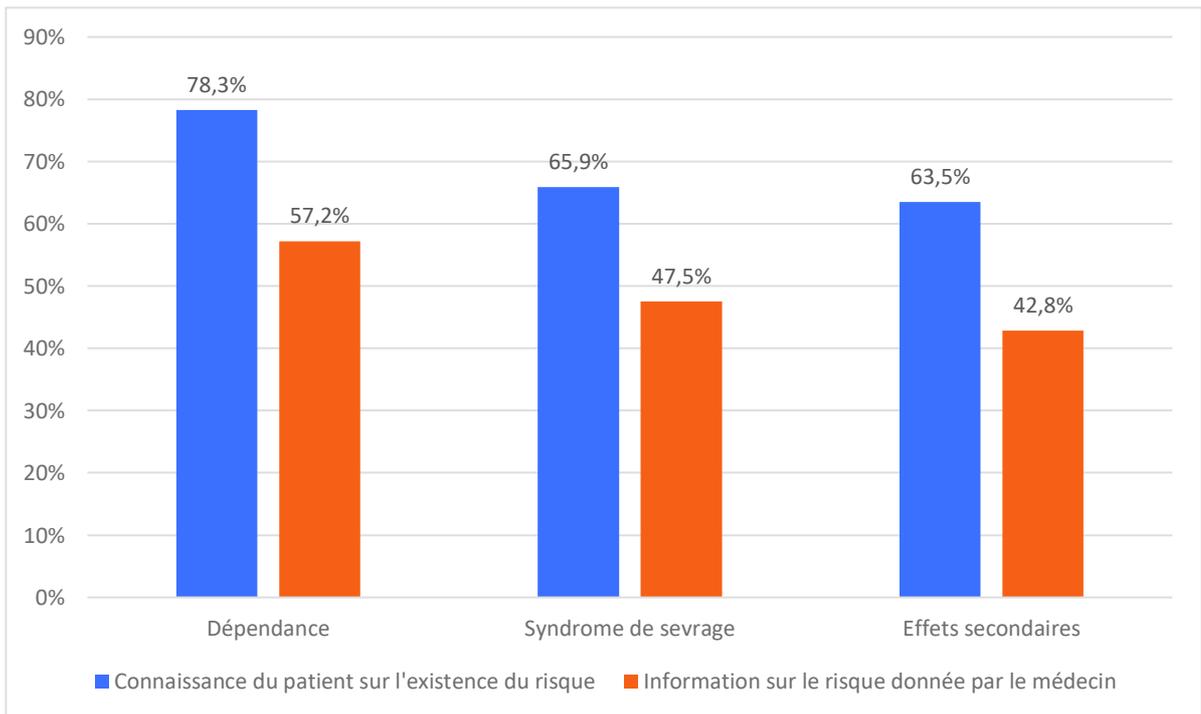
57,2% des patients déclaraient en avoir été informé par leur médecin.

5.2. **Risque de syndrome de sevrage** : 65,9% des patients déclaraient connaître ce

risque. 47,5% des patients déclaraient en avoir été informé par leur médecin.

5.3. **Effets secondaires** : 63,5% des patients déclaraient connaître les potentiels

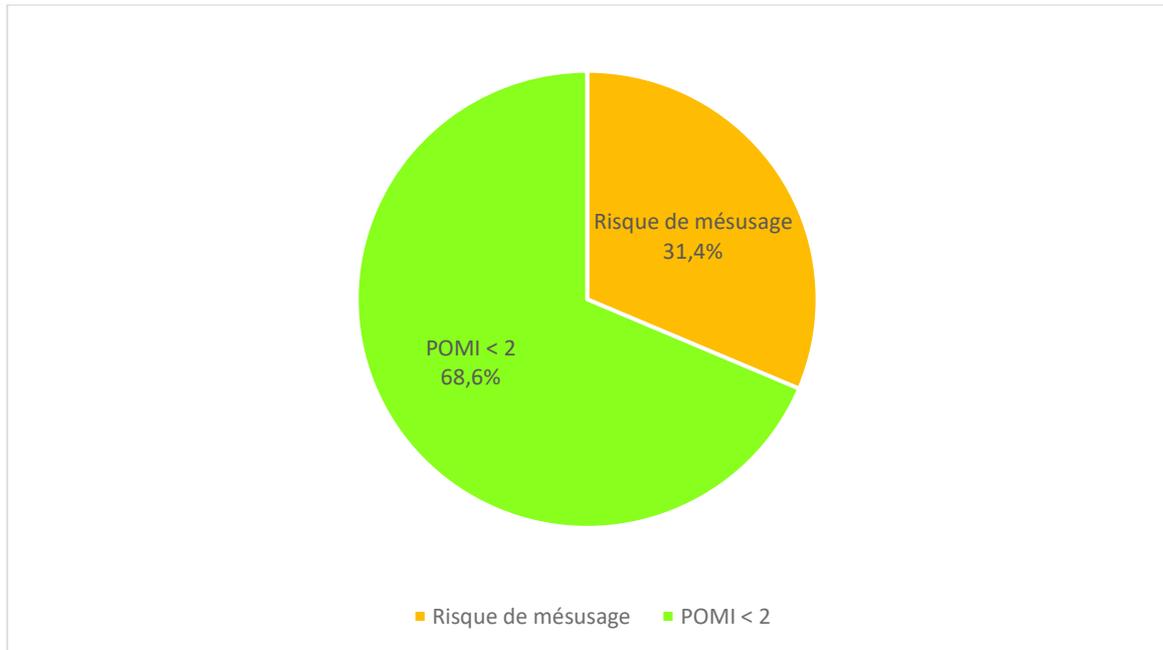
effets secondaires du traitement. 42,8% des patients déclaraient en avoir été informé par leur médecin traitant.



**Figure 21.** Connaissance des risques du traitement par le patient et informations données par son médecin.

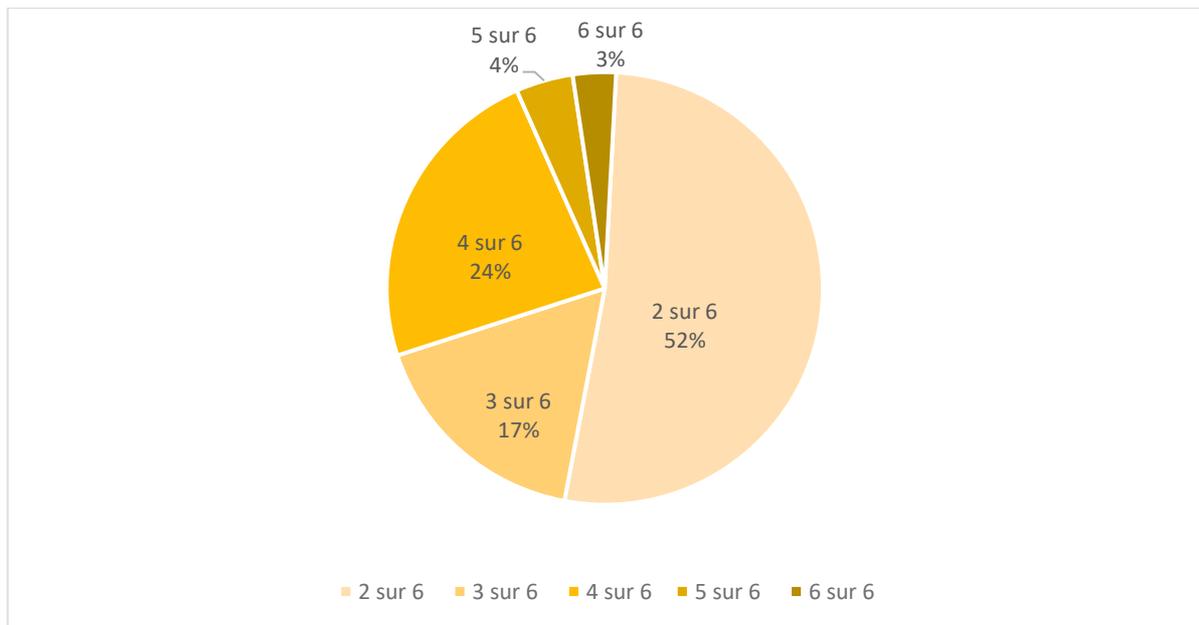
## 6. Mésusage du traitement

6.1. **Risque de mésusage** : Parmi les 299 patients, 31,4% (n=94) présentaient un risque de mésusage, défini par un score supérieur ou égal à 2/6 sur l'échelle POMI.



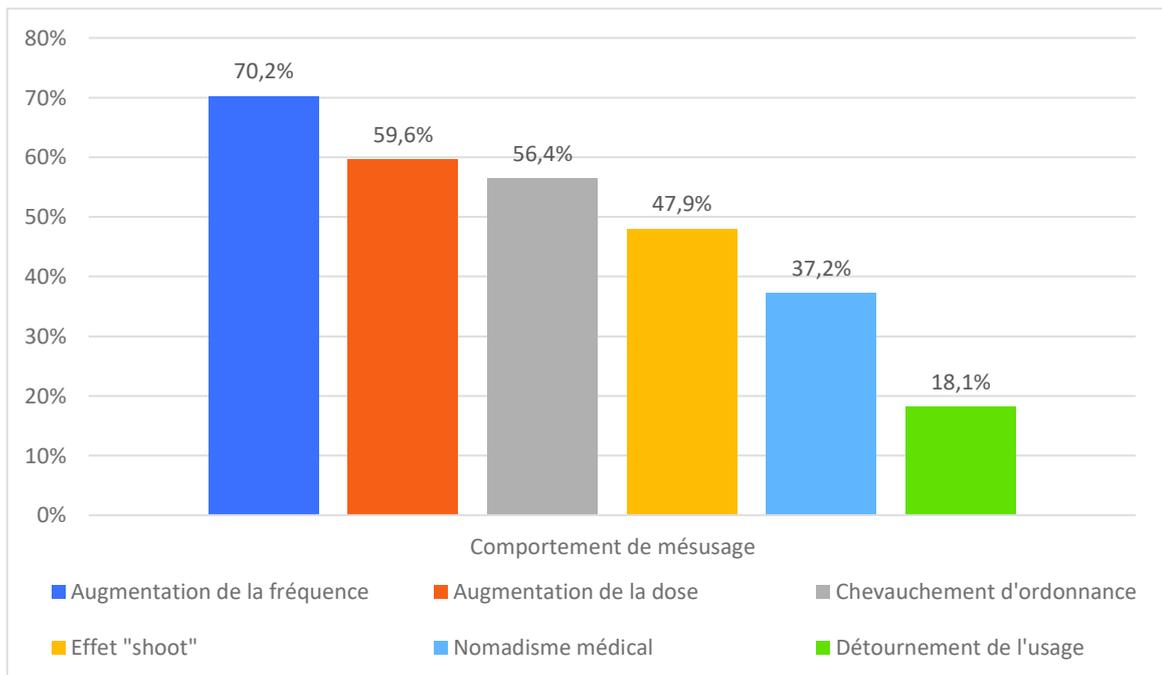
**Figure 22.** Risque de mésusage dans la population étudiée

**6.2. Score POMI parmi les patients à risque de mésusage :** 49 patients présentaient un score de 2/6, 16 patients présentaient un score de 3/6, 22 patients présentaient un score de 4/6, 4 patients présentaient un score de 5/6 et 3 patients présentaient un score de 6/6.



**Figure 23.** Valeur du score POMI des patients à risque de mésusage

6.3. **Comportements de mésusage** : Parmi les patients à risque de mésusage, le comportement de mésusage le plus représenté était celui de l'augmentation de la fréquence de prise du traitement (70,2% des cas). Il était suivi par l'augmentation de la dose prescrite lors de la prise du traitement (59,6% des cas). Le chevauchement d'ordonnance représentait 56,4% des cas. Un effet « shoot » était ressenti par 47,9% des patients à risque de mésusage. Le nomadisme médical existait dans 37,2% des cas. 18,1% des patients à risque de mésusage utilisaient le traitement pour soulager un problème autre que la douleur.



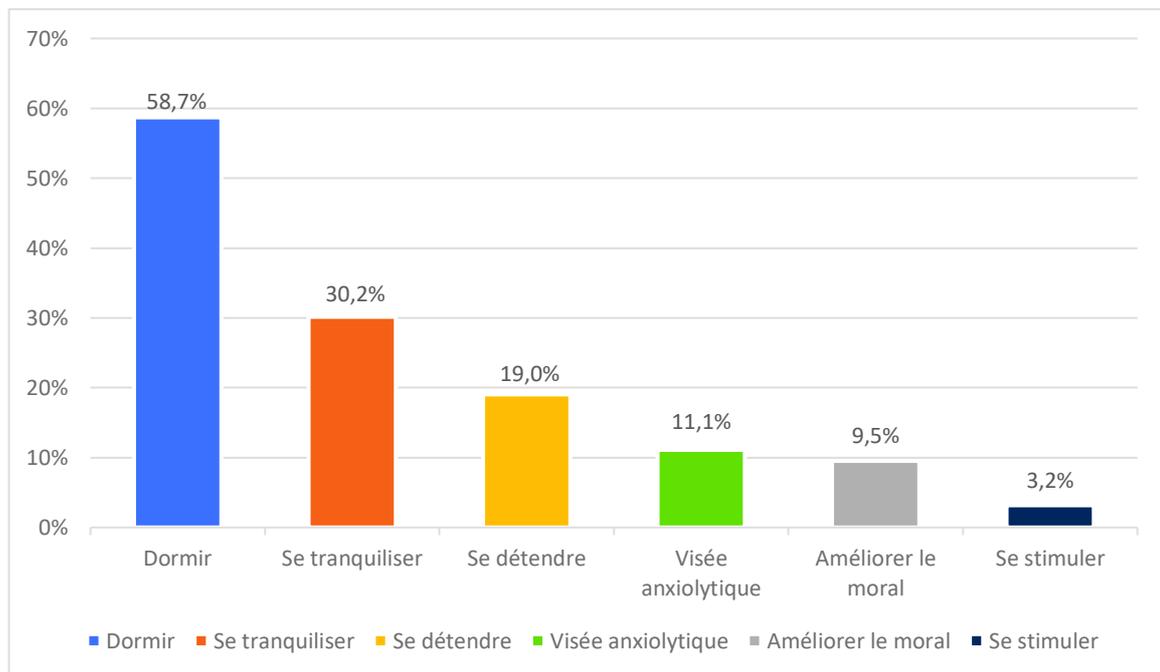
**Figure 24.** Fréquence des comportements de mésusage, selon les réponses aux items du POMI, chez les patients à risque de mésusage

## 7. Questions proposées par le RESPADD dans le suivi d'un patient traité par un opioïde

Sur l'ensemble des patients inclus, 38,5% d'entre eux (n= 115) ont répondu positivement à l'une des trois questions proposées par le RESPADD.

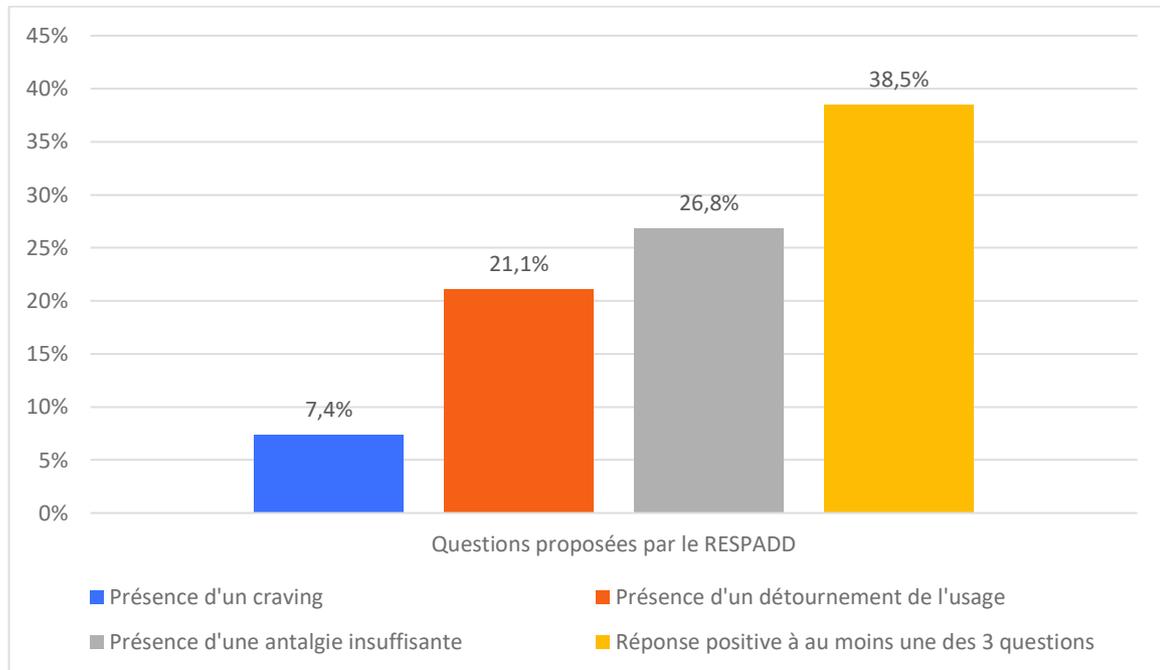
**7.1. Recherche d'un craving :** 22 patients (7,4%) présentaient un craving, signant l'installation d'une addiction.

**7.2. Recherche d'un détournement de l'usage du traitement :** 63 patients (21,1%) détournaient l'usage du médicament. Parmi eux, la majorité déclarait l'utiliser pour dormir ou s'endormir (58,7%).



**Figure 25.** Finalité de l'usage du traitement chez les patients présentant un détournement de celui-ci.

- 7.3. **Recherche d'une antalgie insuffisante** : 80 patients (26,8%) déclaraient avoir consommé plus de médicament en raison d'une douleur insuffisamment soulagée à la dose prescrite.



**Figure 26.** Réponses aux questions proposées par le RESPADD dans la population à l'étude.

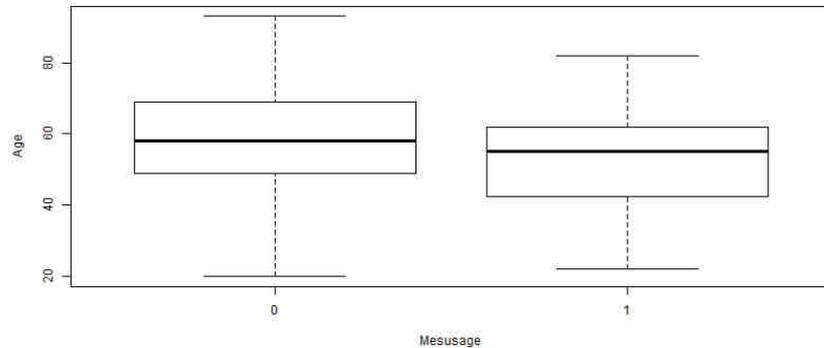
## 8. Analyses descriptives croisées

	Population total (n= 299)	Population à risque de mésusage (n=94)	Population sans risque de mésusage retrouvé (n=205)	Valeur de p
Age moyen ± SD	57,07 (15,51)	53,71 (14,34)	58,63 (15,82)	0,03
<b>Sexe</b>	290	92	198	0,28
Nombre de femme	56,21% (163)	51,09% (47)	58,59% (116)	
Nombre d'homme	43,79% (127)	48,91% (45)	41,41% (82)	
<b>Niveau d'étude</b>	249	81	168	0,38
Supérieur au BAC	44,98% (112)	46,91% (38)	44,05% (74)	
Niveau BAC	32,53% (81)	35,80% (29)	30,95% (52)	
Inférieur au BAC	22,49% (56)	17,28% (14)	25% (42)	

**Tableau 5.** Caractéristiques sociodémographiques des patients

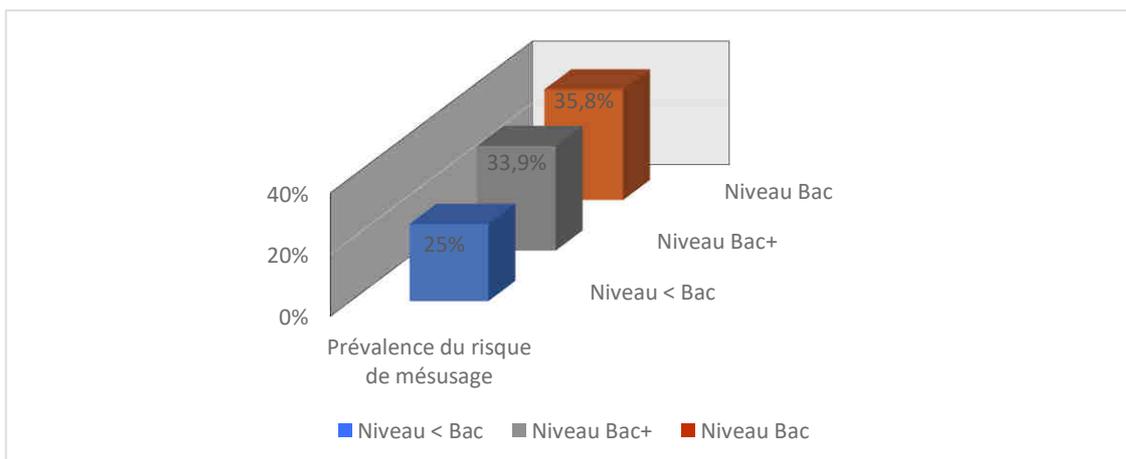
### 8.1. Prévalence du risque de mésusage en fonction des données sociodémographiques des patients :

- 8.1.1.** En fonction de l'âge : Les patients à risque de mésusage étaient plus jeunes que les patients non à risque (53,7 ans  $\pm$ 14,3 vs 58,6 ans  $\pm$ 15,8 p=0.014).



**Figure 27.** Répartition de la variable « âge » des patients dans les groupes à risque de mésusage (mésusage=1) et non à risque de mésusage (mésusage=0)

- 8.1.2.** En fonction du genre : La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les hommes que chez les femmes 35,4% vs 28,8%, p=0,23.
- 8.1.3.** En fonction du niveau d'étude : La prévalence du risque de mésusage était la plus haute chez les patients présentant un niveau d'étude « niveau bac » et était de 35,8% p=0,38.

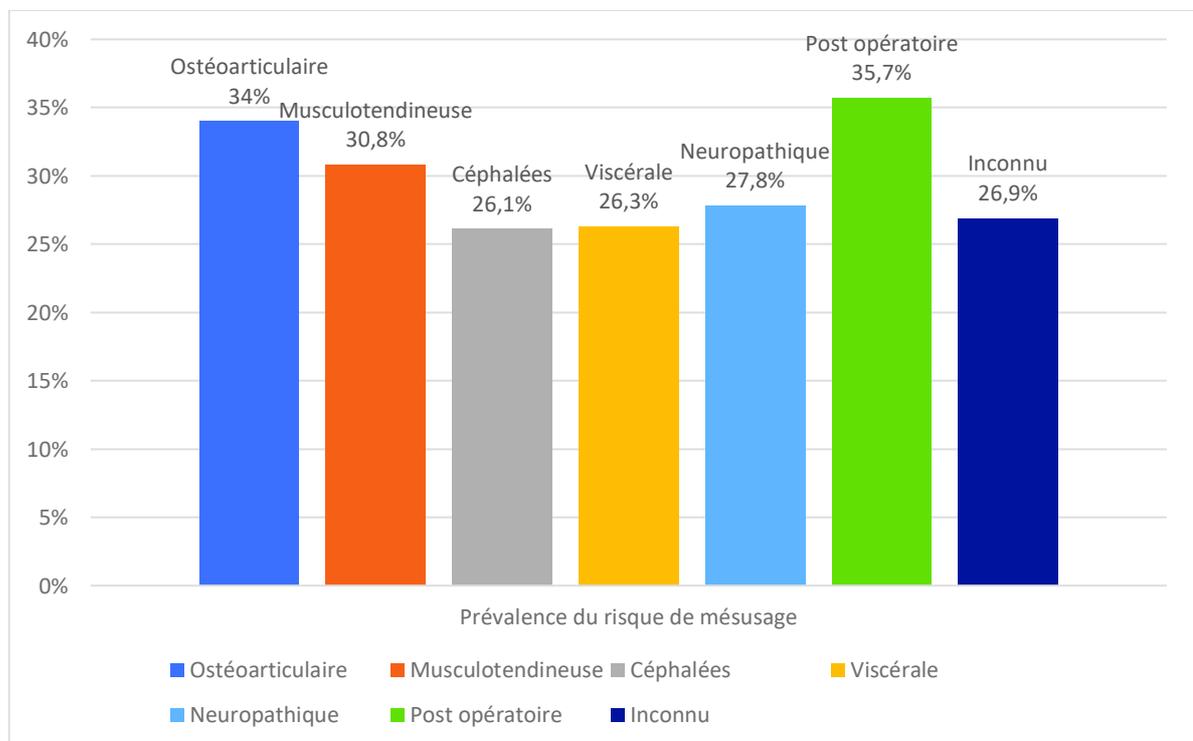


**Figure 28.** Prévalence du risque de mésusage en fonction du niveau d'étude

## 8.2. Prévalence du risque de mésusage en fonction des caractéristiques de la douleur :

**8.2.1. En fonction du type de douleur :** La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les patients présentant une douleur chronique que chez les patients présentant une douleur aiguë 33,2% vs 16,1%  $p=0,07$ .

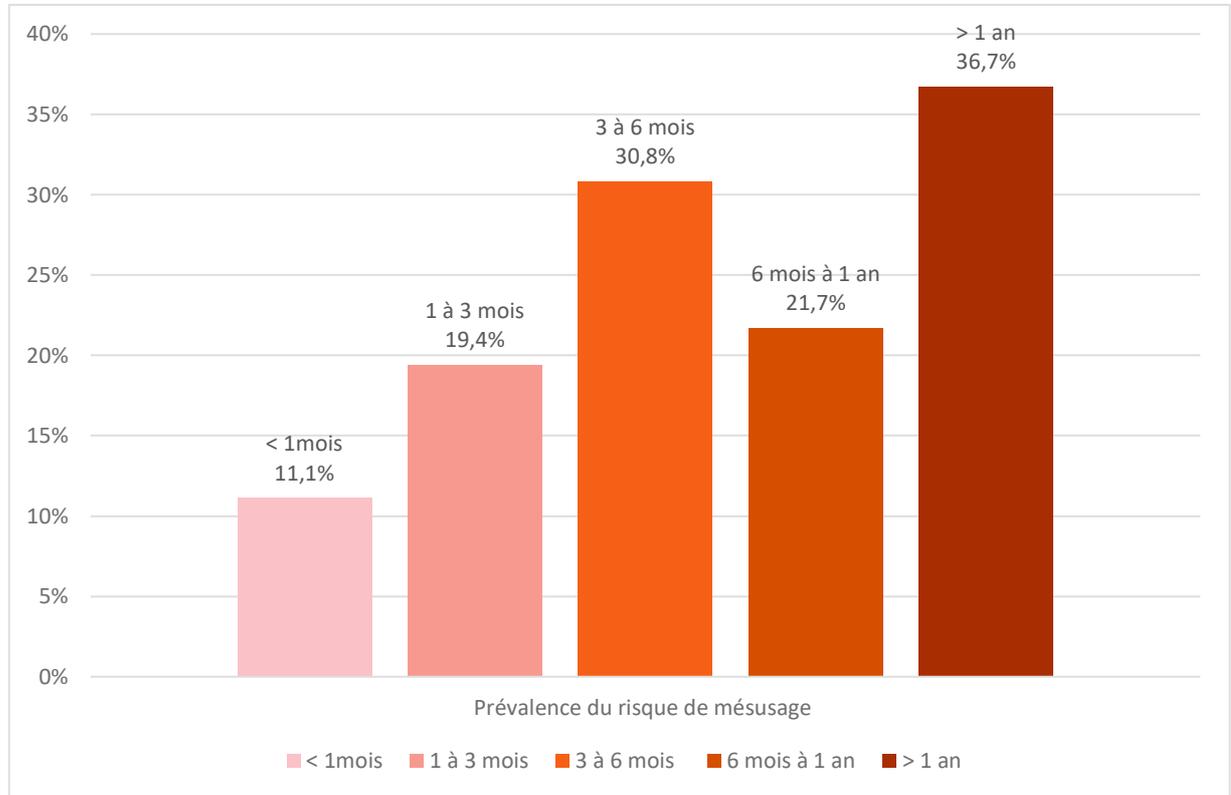
**8.2.2. En fonction de l'origine de la douleur :** La prévalence du risque de mésusage était la plus haute chez les patients souffrant de douleurs post opératoires 35,7%  $p=0,97$ .



**Figure 29.** Prévalence du risque de mésusage en fonction de l'origine de la douleur

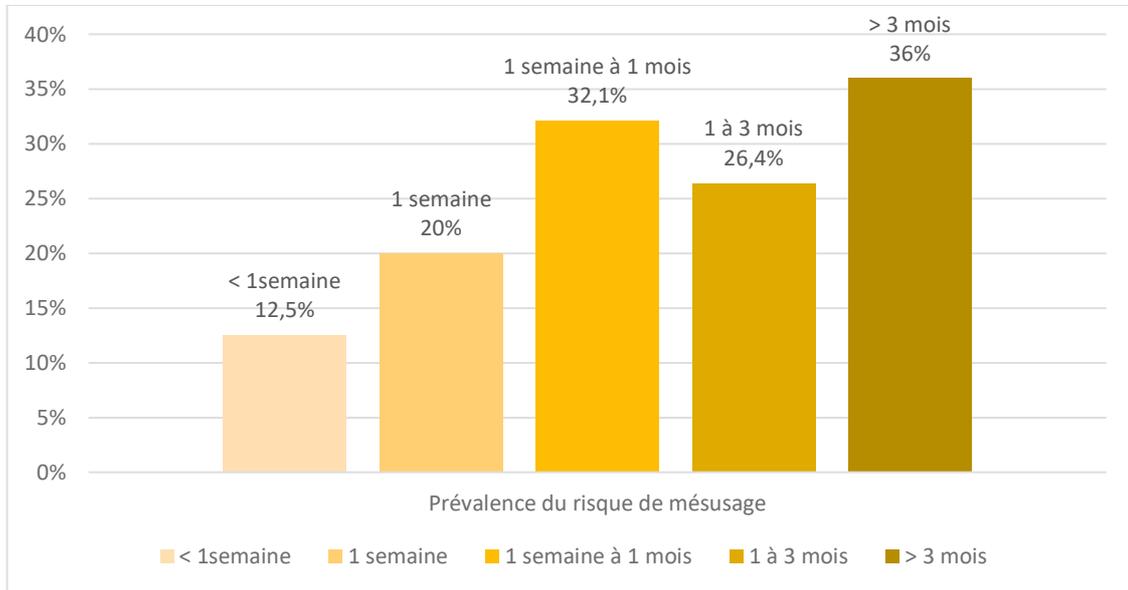
### 8.3. Prévalence du risque de mésusage en fonction de la prescription :

8.3.1. En fonction de la durée du traitement : La prévalence du risque de mésusage était la plus élevée chez les patients traités depuis plus d'un an 36,7% (n= 72) p= 0,05.



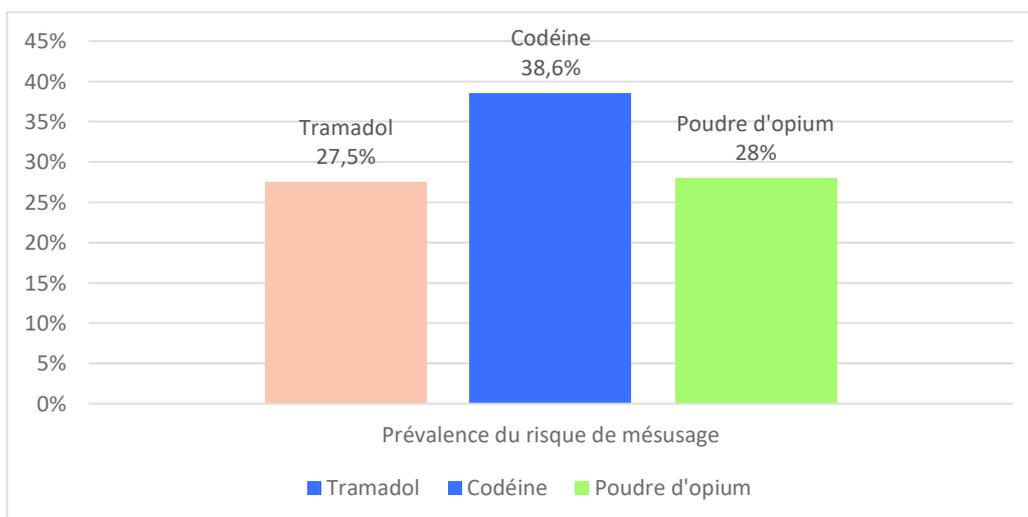
**Figure 30.** Prévalence du risque de mésusage en fonction de la durée du traitement

**8.3.2. En fonction de la durée de la prescription :** La prévalence du risque de mésusage était la plus élevée chez les patients dont la durée de la prescription en cours était supérieure à 3 mois 36% (n=49) p=0,43.



**Figure 31.** Prévalence du risque de mésusage en fonction de la durée de la prescription en cours

**8.3.3. En fonction de la molécule prescrite :** La prévalence du risque de mésusage était la plus élevée chez les patients traités avec de la codéine 38,6% (n=34) p=0,18.



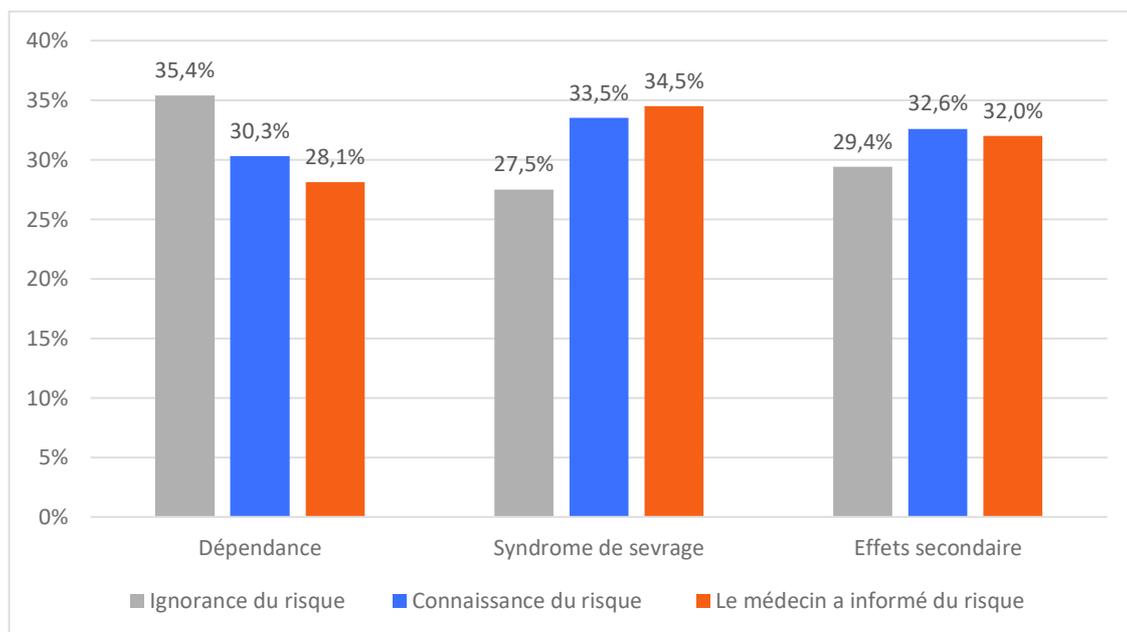
**Figure 32.** Prévalence du risque de mésusage en fonction du traitement

#### 8.4. Prévalence du risque de mésusage en fonction des connaissances du patient sur les risques du traitement :

**8.4.1.** Concernant le risque de dépendance : La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les patients ignorant l'existence d'un risque de dépendance 35,4% (n=23) vs 30,3% (n=71) p=0,44. La prévalence chez les patients informés du risque par leur médecin était de 28,1% (n=48) vs 35,9% (n=46) p=0,15.

**8.4.2.** Concernant le risque de syndrome de sevrage : La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les patients connaissant l'existence d'un risque de syndrome de sevrage 33,5% (n=66) vs 27,5% (n=28) p=0,29. La prévalence chez les patients informés du risque par leur médecin était de 34,5% vs 28,7%, p=0,28.

**8.4.3.** Concernant les effets secondaires : La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les patients connaissant les potentiels effets secondaires du traitement 32,6% vs 29,4% p=0,56. La prévalence chez les patients informés du risque par leur médecin était de 32% vs 31% p=0,85.



**Figure 33.** Prévalence du risque de mésusage en fonction des connaissances du patient sur les risques du traitement

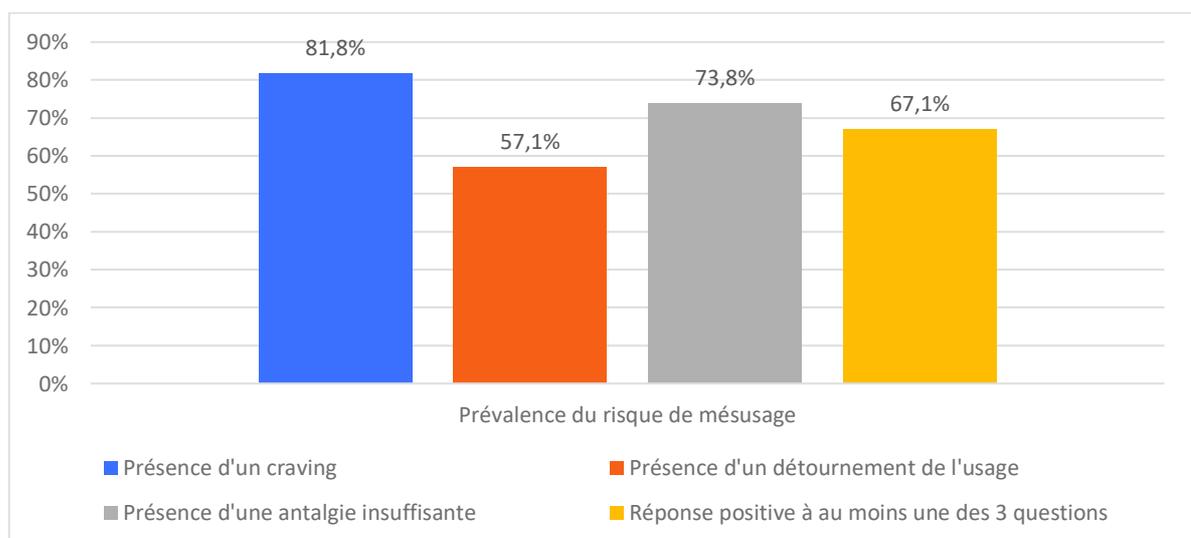
## 8.5. Prévalence du risque de mésusage en fonction des réponses au questionnaire proposé par le RESPADD :

**8.5.1.** Sur l'existence d'un craving : La prévalence du risque de mésusage était beaucoup plus élevée chez les patients qui présentaient un craving : 81,8% vs 27,4%  $p < 0.01$ , OR= 11,7 (95% IC, 3,7 à 49,4)

**8.5.2.** Sur l'existence d'un détournement de l'usage du traitement : La prévalence du risque de mésusage était plus élevée chez les patients qui détournaient l'usage du médicament : 57,1% vs 24,6%  $p < 0.01$ , OR= 4 (95% IC, 2,2 à 7,6)

**8.5.3.** Sur l'existence d'une antalgie insuffisante : La prévalence du risque de mésusage était beaucoup plus élevée chez les patients dont l'antalgie était insuffisante : 73,8% vs 16%  $p < 0,01$ , OR= 14,5 (95% IC, 7,6 à 28,7)

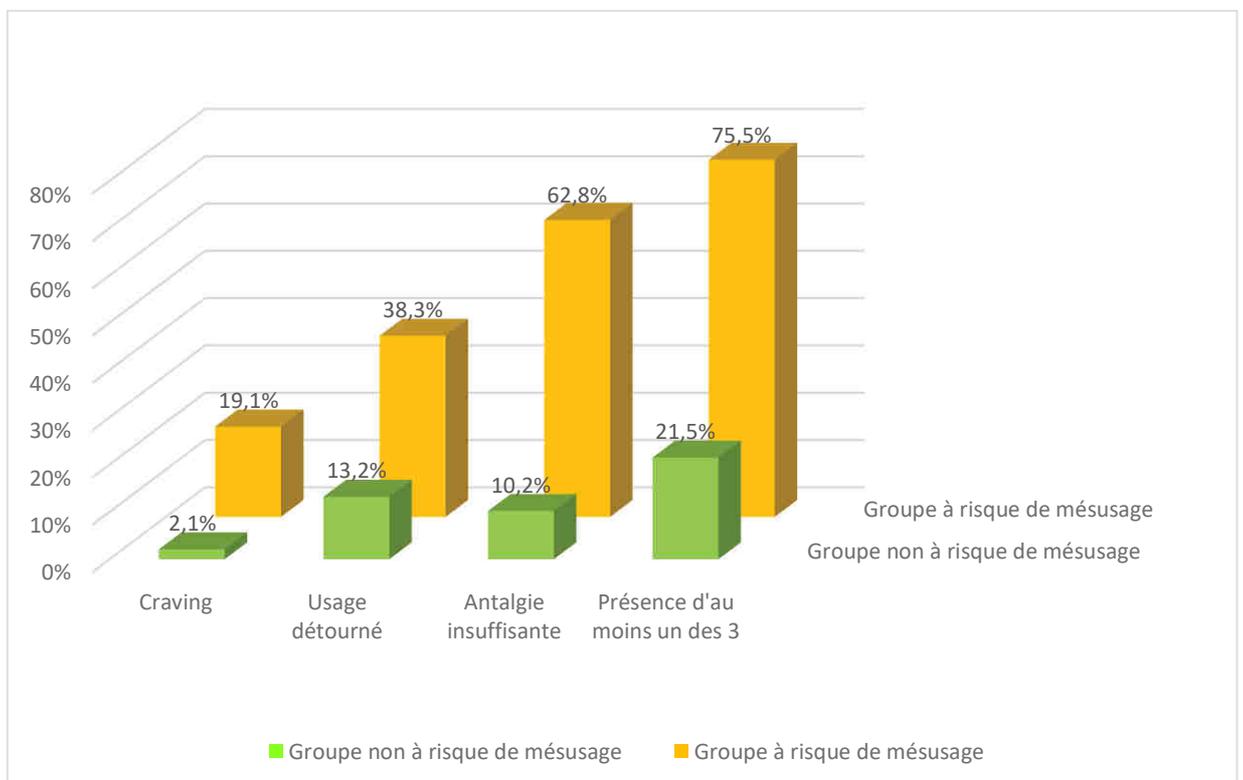
**8.5.4.** Lorsqu'une réponse au moins était positive : La prévalence du risque de mésusage était beaucoup plus élevée chez les patients répondant positivement à au moins une des 3 questions proposées par le RESPADD : 67,1% vs 12,5%  $p < 0,01$ , OR= 11,1 (95% IC, 6,1 à 21)



**Figure 34.** Prévalence du risque de mésusage en fonction des réponses au questionnaire proposé par le RESPADD

### 8.6. Comparaison des réponses aux questions proposées par le RESPADD dans les groupes « patients à risque de mésusage » vs « non à risque de mésusage » :

- La proportion de patients présentant un craving était beaucoup plus élevée dans le groupe des patients à risque de mésusage : 19,1% vs 2% p<0,01.
- La proportion de patients détournant l'usage du médicament était plus élevée dans le groupe des patients à risque de mésusage : 38,3% vs 13,2% p<0,01.
- La proportion de patients dont la douleur n'était pas suffisamment soulagée était beaucoup plus élevée dans le groupe des patients à risque de mésusage : 62,8% vs 10,2% p<0,01.
- La proportion de patients présentant au moins un de ces trois critères était beaucoup plus élevée dans le groupe des patients à risque de mésusage : 75,5% vs 21,5% p<0,01.

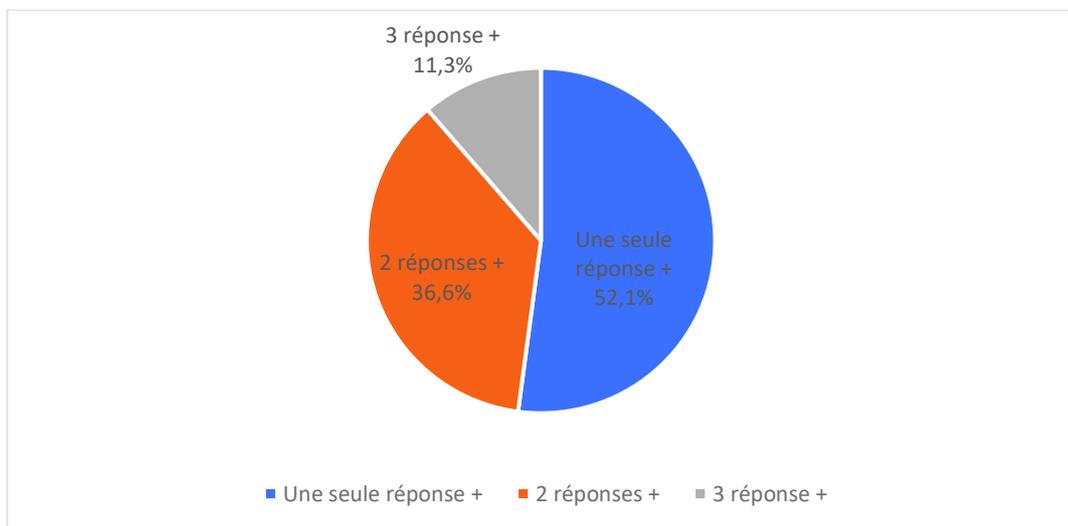


**Figure 35.** Comparaisons des réponses aux questions proposées par le RESPADD dans les groupes « à risque de mésusage » vs « non à risque de mésusage »

**8.7. Analyse descriptive des réponses aux questionnaire du RESPADD chez les patients « à risque de mésusage » ayant répondu positivement à au moins une des questions :**

75,5% des patients à risque de mésusage ont répondu positivement à au moins une des 3 questions proposées par le RESPADD (n=71). Parmi eux :

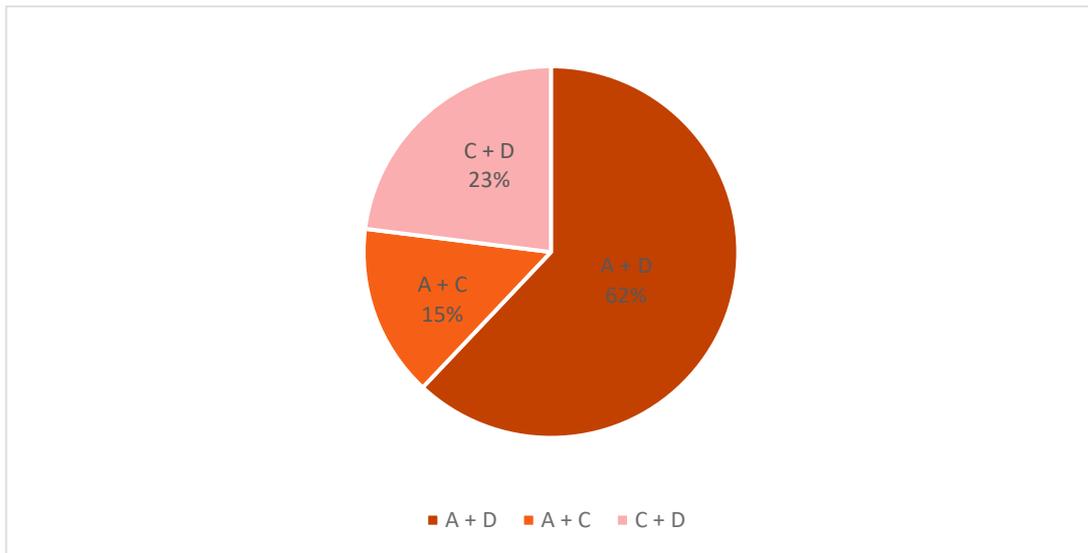
- 52,1% ont répondu positivement à une seule question (n=37)
- 36,6% ont répondu positivement à 2 questions (n=26)
- 11,3% ont répondu positivement aux 3 questions (n=8)



**Figure 36.** Répartition des patients à risque de mésusage ayant répondu positivement à au moins une des questions proposées par le RESPADD

Parmi les patients ayant répondu positivement à 2 questions (n=26) :

- Une antalgie insuffisante était associée à un détournement de l'usage dans 62% des cas (n=16)
- Une antalgie insuffisante était associée à un craving dans 15% des cas (n=4)
- Un craving était associé à un détournement du l'usage dans 23% des cas (n=6)



**Figure 37.** Répartition des patients à risque de mésusage ayant répondu positivement à 2 des questions proposées par le RESPADD. A = Antalgie insuffisante, C = craving D= Détournement de l'usage

## DISCUSSION

Cette étude descriptive, basée sur les réponses à un auto-questionnaire anonyme distribué dans des pharmacies sélectionnées aléatoirement dans le Haut Rhin a mis en avant le risque de mésusage chez les patients traités par un opioïde faible. L'information qu'ils déclaraient avoir reçue de leur médecin, la présence d'un craving, d'un détournement du médicament ainsi qu'une antalgie inefficace ont également été recherchés. Le risque de mésusage du traitement concernait 31,4% des patients s'étant présentés en pharmacie avec un renouvellement d'ordonnance. 57,2% déclaraient avoir été informés par leur médecin du risque de dépendance, moins de la moitié déclaraient avoir été informés par leur médecin sur le risque de syndrome de sevrage et d'effets secondaires, (respectivement 47,5% et 42,8%). Le risque de mésusage était fortement associé à l'existence d'une antalgie insuffisante (OR= 14,5), d'un craving (OR= 11,7), ou d'un détournement de l'usage du médicament (OR= 4).

### 1. Forces et faiblesses de l'étude

L'étude a plusieurs forces. Tout d'abord, elle est la première à fournir des données quantitatives sur le mésusage de tous les opioïdes faibles dans la population générale. Deuxièmement, elle est la première en France à utiliser le questionnaire POMI qui est préconisé dans le dépistage du mésusage des opioïdes en médecine de premier recours et se rapproche donc au plus près des informations que le médecin généraliste peut recueillir en consultation. Il n'y a pas de données manquantes concernant les réponses au questionnaire POMI (quatrième partie de notre questionnaire), cela montre la faisabilité et la simplicité d'utilisation d'un tel outil dans la population générale. Troisièmement, le nombre de

questionnaires analysés, est supérieur à celui de trois autres études menées en France selon la même méthodologie (62–64) et permet d’apporter des données plus précises.

L’étude a également plusieurs faiblesses. Bien qu’il fût précisé que le questionnaire était anonyme, une majorité d’entre eux ont été remplis au comptoir des pharmacies et parfois avec l’aide du pharmacien sans que l’on sache dans quelle proportion. Lors de la restitution des questionnaires plusieurs pharmaciens ont fait remarquer que lorsque les questions concernant le mésusage étaient abordées, plusieurs patients refusaient de répondre ou ne répondaient probablement pas honnêtement. Ceci a pu engendrer une sous-estimation du risque de mésusage. De plus, les données manquantes de l’étude qui ne concernent presque qu’exclusivement les données d’âge, de sexe ou de niveau d’étude révèlent possiblement la crainte des patients concernant le non-respect de l’anonymat. L’étude présente probablement un biais de sélection du fait que certaines pharmacies distribuaient majoritairement le questionnaire aux patients susceptibles de répondre et non pas systématiquement à tous ceux concernés. Les niveaux d’études supérieurs au BAC sont beaucoup plus représentés que les niveaux d’études inférieurs au BAC comparativement aux données de l’Insee sur le niveau d’étude dans la population générale (67).

Un autre paramètre important à prendre en compte est que notre étude s’est déroulée pendant la pandémie de covid-19. Tous les comptoirs des pharmacies étaient équipés de vitres de protection rendant difficile le renseignement du questionnaire en pharmacie. De plus le nombre de personnes admises à l’intérieur des pharmacies était limité et beaucoup de questionnaires n’ont pas été remis lorsqu’il y avait trop de personnes attendant de pouvoir être servies. Les questionnaires n’ont donc pas pu être remis systématiquement. Toujours

dans ce contexte de crise sanitaire, beaucoup de personnes fragiles ou à risque de développer une infection grave ne se déplaçaient pas en pharmacie. C'était alors une personne tierce qui se présentait avec l'ordonnance et le questionnaire n'était pas remis. Il est difficile dans ces conditions d'étendre nos données à celles de la population générale.

## **2. Evaluation du risque de mésusage**

Nous avons choisi d'évaluer le risque de mésusage en utilisant l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index), afin d'utiliser un outil destiné à être utilisé en soins primaires et notamment par les médecins généralistes. D'après Rolland et al (45) « *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)* ». Une étude comparant l'utilisation de cette échelle dans une population présentant une addiction connue à l'oxycontin vs une population de patients utilisant l'oxycontin comme antalgique montrait que le POMI apparaissait comme étant un outil sensible et spécifique pour identifier les patients présentant un mésusage aux opioïdes (65). Plusieurs autres études montraient l'intérêt de cette échelle dans la surveillance de l'apparition d'un mésusage médicamenteux (68,69). D'autre part l'utilisation de cette échelle est recommandée en France par le RESPADD (Réseau de prévention des addictions) (66), par l'OFMA (Observatoire Français des médicaments antalgiques) (70), et par la SFETD (Société française d'étude et de traitement de la douleur) (71) dans le but d'identifier les situations de mésusage des opioïdes.

### 3. Comparaison avec d'autres études

Le résultat principal de cette étude montre l'existence d'une forte prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles dans la population générale. Selon nos données 31,4% des patients présentaient ce risque. La comparaison de nos résultats, avec ceux d'autres études, présente plusieurs difficultés.

D'une part, la définition du terme « mésusage » et donc la manière de l'évaluer varie beaucoup d'une étude à l'autre. Il existe peu d'étude utilisant également l'échelle POMI afin d'évaluer le risque de mésusage. Une étude américaine, utilisant cette échelle auprès de patients atteints de drépanocytose traités par opioïdes (sans distinction), retrouvait un risque de mésusage chez 24% des patients (72). Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude menée en France utilisant l'échelle POMI afin d'évaluer l'existence d'un mésusage.

D'autre part, il existe peu d'études s'intéressant spécifiquement aux opioïdes faibles. La plupart des données, concernant le mésusage des opioïdes, proviennent d'études menées sur les opioïdes dans leur ensemble ou bien sur une molécule en particulier lorsqu'il s'agit d'opioïdes faibles. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude menée en France sur le mésusage des opioïdes faibles dans leur ensemble.

Trois études françaises, méthodologiquement proches de la nôtre, (auto-questionnaires distribués en pharmacie) recherchaient un mésusage chez les consommateurs de codéine en auto médication(62–64).

- Les études de Roussin et al, et de Orriols et al, montraient que le taux de mésusage de la codéine était respectivement de 6,8% et de 15,1%. Ces données montraient que même avec un antalgique disponible sans ordonnance, il existait un risque de mésusage (depuis 2017, la codéine est uniquement délivrée sur ordonnance). Ces taux plus faibles que dans notre étude peuvent s'expliquer par le fait que le mésusage était défini par une dose journalière supérieure à la dose maximum autorisée et utilisée de manière régulière. Un patient qui consommait le médicament en quantité plus grande que celle prescrite n'était donc pas considéré comme mésusant le traitement si la dose maximale recommandée n'était pas dépassée. L'étude de Roussin supposait une forte association entre céphalée et mésusage. Il n'a pas été retrouvée de différence statistiquement significative sur l'association entre l'origine de la douleur et le risque de mésusage dans notre étude.
- L'étude DANTE quant à elle retrouvait un trouble de l'usage de la codéine sans ordonnance chez 38.9% des patients selon les critères du DSM-V. Ce résultat est donc difficilement comparable avec celui de notre étude dans la mesure où les troubles de l'usage d'une substance du DSM-V regroupent des critères de dépendance physique, d'abus, et d'addiction (73) et sont plutôt l'une des conséquences possibles du mésusage.

En 2015 une méta-analyse de Vowles et al. comparait les données de 38 études évaluant la prévalence du mésusage des opioïdes chez les patients douloureux chroniques à travers le monde (61). Afin de s'affranchir du problème de la variabilité des définitions du mésusage, les données des différentes études ont toutes été analysées avec la définition suivante :

« Consommation d'opioïde contraire à la prescription, en présence ou en absence de dommages ou d'effets indésirables ». Sur les 6 items de l'échelle POMI, 5/6 rentrent dans le cadre de cette définition. Un score supérieur ou égal à 2 étant nécessaire pour présenter un risque de mésusage, la définition du mésusage selon le POMI rentre de la cadre de la définition de Vowles. Les résultats de cette méta-analyse concernaient des patients présentant une douleur chronique. Dans notre étude, près de 90% des patients présentaient une telle douleur. Il est donc raisonnable de comparer nos résultats à ceux de Vowles. Un taux de mésusage compris entre 21 et 29% (IC 13%-38%) était retrouvé dans la méta-analyse. Notre étude montre donc que la prévalence du mésusage des opioïdes faibles est non seulement forte mais peut être comparée à celle du mésusage des tous les opioïdes.

Une autre donnée remarquable de notre étude a été le recueil du nombre de patients déclarant être informés par leur médecin sur le risque de dépendance, le risque de syndrome de sevrage et les effets secondaires du traitement. Donner une information sur les risques potentiels d'un traitement est un devoir juridique régi par l'article 35 du code de déontologie: « le médecin doit à la personne qu'il soigne une information loyale, claire et appropriée »(74). Selon Rolland et al (45) « *les sujets chez lesquels une prescription d'antalgique opioïde est indiquée doivent être informés qu'une situation de dépendance peut survenir si la prescription est maintenue trop longtemps, et qu'il existe un risque de mésusage 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* ». Il existe peu de données concernant l'information que le patient reçoit de son médecin concernant les médicaments, en particulier concernant les effets secondaires et les risques qu'il peut entraîner. Une thèse de médecine réalisée en 2016 et portant sur 160 patients retrouvait un taux de 25% de

patients se disant insuffisamment informés sur leur traitement chronique (tous médicaments confondus) (75). Une autre thèse de médecine soutenue en 2015 portant sur 120 patients diabétiques de type II montrait que seuls 15% d'entre eux connaissaient les potentiels effets secondaires de leur traitement (76). Une étude de Makaryus recueillait des données auprès de patients sortant d'hospitalisation. Parmi les 43 patients interrogés, seuls 14% connaissaient les effets indésirables du traitement (77).

Il est difficile de comparer ces données avec celles de notre étude car elles ne concernent pas la même population ni les mêmes traitements. De plus, les données de notre étude relatent ce que déclare le patient, il n'est pas improbable que ces données soient sous-estimées.

On retrouve dans notre étude, des taux d'information bien plus élevés que ceux des études citées précédemment. En effet, nos données montrent que les patients avaient une connaissance du risque de dépendance, de syndrome de sevrage et de survenue d'effets secondaires dans au moins 63,5% des cas. Elles montrent que le médecin avait donné une information sur de tels risques dans au moins 42,8% des cas. La différence qui existe entre la connaissance du patient et l'information donnée par le médecin montre l'importance que peuvent avoir les autres acteurs du système de santé dont, en premier lieu les pharmaciens. L'information peut également provenir de l'entourage, des médias, etc... Il aurait été intéressant de rajouter dans notre questionnaire une question permettant de connaître la source de l'information quand elle ne provenait pas du médecin.

Bien que ces données puissent paraître rassurantes, il est troublant de voir qu'il n'y a pas, dans notre étude, de différence significative concernant la prévalence du risque de mésusage entre les patients connaissant les risques du traitement et ceux les ignorant. Pour le comprendre, il est important de mettre en perspective la durée du traitement et le moment où l'information a été donnée. En effet, la grande majorité des patients inclus dans notre étude était traitée par un opioïde faible depuis plus d'un an (65,6%) et l'on ne sait pas à quel moment l'information sur les risques du traitement leur a été donnée. Il n'est pas improbable que ces patients n'aient été informés des risques que trop tardivement. Pour s'en convaincre il est intéressant de comparer les données des patients s'étant présentés en pharmacie pour un renouvellement d'ordonnance à celles des patients s'étant présentés pour une première prescription (cf annexe 4).

La dernière partie du questionnaire remis aux patients comportait trois questions sur les modalités d'usage du médicament, proposées par le RESPADD dans le suivi d'un patient traité par opioïde. Ces questions avaient pour but d'identifier l'existence d'un craving, signant l'instauration d'une addiction, de rechercher un détournement de l'usage du médicament, suggérant l'existence d'une comorbidité psychique et de rechercher s'il existait une antalgie insuffisante. Bien que cela ne soit pas clairement explicité dans le livret sur les médicaments antalgiques opioïdes du RESPADD, ces questions ont pour but d'aider le médecin à identifier la cause probable du mésusage. En effet selon Gelot et al. (36), le mésusage est un symptôme dont l'expression est essentiellement le fait d'une addiction, d'un trouble psychiatrique, d'une douleur insuffisamment soulagée, ou d'un contexte environnementale favorisant. Dans notre étude il existait une très forte association entre le fait de répondre positivement à l'une de ces questions et le fait de présenter un risque de mésusage (Odds Ratio =11,1). Cela confirme

l'intérêt de ces questions dans le suivi d'un patient traité par opioïde afin d'orienter le médecin vers une étiologie probable du mésusage. Dans notre étude, et grâce à ces questions, il était possible de présumer de la cause du mésusage dans 75,5% des cas.

Si l'on compare notre étude à l'étude DANTE(45), nos données montraient l'existence d'un craving dans 7,4% des cas vs 15% dans DANTE, un usage détourné du médicament dans 21,1% des cas vs 14,7% dans DANTE et une antalgie insuffisante dans 26,8% des cas vs 32,6% dans DANTE. Nos données étaient plus précises en raison d'un échantillon plus grand (n=299 vs n=95). Nous devons cependant rester prudent dans cette comparaison puisqu'il existe une différence entre les populations étudiées (population générale vs population s'auto-médiquant), et les molécules étudiées (tous les opioïdes faibles vs codéine).

## **4. Causes du mésusage**

### **4.1. Antalgie insuffisante :**

Le critère le plus fortement associé au risque de mésusage était une antalgie insuffisante (Odds Ratio = 14,5) et concernait 62.8% des patients à risque de mésusage. Selon Gelot et al. (36), le mésusage peut alors être le fait d'une « pseudo addiction », c'est à dire le fait de présenter un comportement d'addiction dont le seul but est le soulagement de la douleur. Si tel est le cas, le comportement de mésusage disparaît un fois l'analgésie atteinte. Le diagnostic de pseudo addiction étant évoqué il est alors important de se demander pourquoi l'antalgie est insuffisante. Il peut simplement s'agir d'une posologie inadaptée ou de l'apparition d'un phénomène de tolérance. Pour différencier ces deux situations il est important de refaire l'anamnèse de la pathologie douloureuse et des traitements instaurés jusqu'à présent. Une

augmentation de posologie du traitement peut alors être entreprise dans le but d'atteindre l'analgésie. Si cette augmentation de posologie n'a aucun effet, l'étiologie de la douleur doit être remise en question, et il sera peut-être nécessaire de s'orienter vers d'autres classes thérapeutiques. Si au contraire, l'augmentation de la posologie provoque une accentuation des douleurs, une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être évoquée et un avis spécialisé auprès d'un médecin de la douleur semble indispensable.

#### **4.2. Addiction :**

Le second critère le plus associé au mésusage était la présence d'un craving (Odds Ratio= 11,7). Selon Gelot et al. « *Le craving apparaît comme l'expression centrale de l'addiction* » (36), selon le RESPADD « *le craving signe l'instauration d'une addiction* »(66). L'addiction peut être la cause ou la conséquence du mésusage. Elle représentait dans notre étude la pathologie la moins fréquemment associée au mésusage (en comparaison à l'antalgie insuffisante ou à une comorbidité psychique) et concernait 19,1% des patients à risque de mésusage. Elle constitue cependant l'un des risques du traitement le plus redouté du fait de la complexité et de la difficulté de sa prise en charge. Elle concernait 7.4% de l'ensemble des patients inclus dans notre étude, ce qui est comparable aux résultats de la méta-analyse de Vowles et al, qui retrouvait une addiction chez 8 à 12% des patients traités par opioïde (61). Selon Gelot et al. « *Dans le cadre d'une addiction, on oriente vers une équipe d'addictologie et un traitement addictolytique, c'est-à-dire centré sur le craving, est indiqué.* »(36).

#### **4.3. Comorbidités psychiques**

Le dernier critère recherché dans le questionnaire proposé par le RESPADD était la présence d'un détournement de l'usage du médicament. Une réponse positive à cette question suggère

l'existence d'une comorbidité psychique dont les symptômes peuvent être atténués par la prise du traitement opioïde. Il existe probablement un biais méthodologique lié à la formulation de cette question. En effet les questions n°11 « *Avez-vous déjà pris ces médicaments anti-douleur parce que vous étiez contrarié, c'est-à-dire, pour soulager ou supporter des problèmes autres que la douleur ?* » (Item5 de l'échelle POMI) et n°14 « *Avez-vous déjà pris ces médicaments anti-douleur pour les raisons suivantes ? (Plusieurs réponses possibles)* » (2<sup>ème</sup> question proposée par le RESPADD) (cf. annexe) avaient toutes deux pour but de rechercher s'il existait un détournement de l'usage du médicament. Un patient répondant positivement à la question n°14 devrait logiquement répondre positivement à la question n°11. Or, dans notre étude, cela n'était pas le cas dans 15,8% des cas ( $p < 0,01$ ). De plus, il était surprenant de voir que parmi les patients ayant répondu positivement à la question n°14, la grande majorité (58,7%) déclarait utiliser le médicament pour dormir ou s'endormir. On peut donc se demander si parmi eux, certains patients n'avaient pas plutôt compris la question n°14 dans le sens « *Avez-vous déjà pris ce médicament dans le but de soulager une douleur insomniente ?* ». L'existence de ce biais a probablement engendré une surestimation du nombre de patients détournant l'usage du traitement et peut expliquer la différence entre les résultats de notre étude et ceux de l'étude DANTE. Quoiqu'il en soit le détournement de l'usage du médicament, suggérant une comorbidité psychique, était associée au risque de mésusage (Odds ratio =4) et était retrouvé chez 38,3% des patients à risque de mésusage. Cette association était attendue, les antécédents de comorbidité psychiatrique faisant partie des facteurs de risque de mésusage selon Pergolizzi et al. (47). La question proposée par le RESPADD recherche la présence d'un détournement de l'usage du médicament mais également la finalité de cet usage. Elle permet donc au médecin d'émettre des hypothèses sur la nature de la comorbidité psychique à l'origine du mésusage et de mettre

en place un traitement spécifique ou d'orienter son patient vers un psychiatre qui permettra peut-être un arrêt progressif du traitement opioïde lorsque la douleur est soulagée.

#### **4.4. Autres causes :**

Si une hypothèse concernant la cause du mésusage pouvait être émise chez 75,5% des patients à risque de mésusage, qu'en est-il des 24,5 autres pourcents, n'ayant répondu positivement à aucune des questions du RESPADD ? Dans la liste des facteurs de risques de mésusage selon Pergolizzi et al. (47), le simple fait d'avoir une prescription d'antalgique opioïde constitue l'un deux. Il peut arriver que lors d'une prise légitime d'un traitement par opioïde afin de soulager une douleur aiguë, certains patients expérimentent les effets agréables que procurent parfois ces traitements (bien être, euphorie, etc...), indépendamment de leur effet antalgique. Les patients sensibles à ces effets peuvent alors parfois utiliser le traitement dans le seul but de retrouver ces sensations agréables, et mésuser le traitement (36). Ce phénomène explique la présence de l'item4 de l'échelle POMI, « *Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce médicament anti-douleur ?* », seule question dont une réponse positive n'exprime pas un mésusage au sens stricte (utilisation contraire à la prescription).

Un autre facteur de risque connu est le fait d'avoir des antécédents de trouble de l'usage de substance psycho actives. De tels sujets sont à risque de déplacer une addiction préexistante vers le traitement opioïde ou sont plus à risque, car plus susceptibles de ressentir les effets psycho affectifs du traitement (78).

Enfin, le contexte et l'environnement social sont également des facteurs de risque de mésusage et les antécédents familiaux d'usage problématique de substances psychoactives en font partie.

#### **4.5. Intrication des causes de mésusage :**

Si le risque de mésusage était le fait d'une cause unique, cela faciliterait grandement sa prise en charge par les professionnels de santé. Or, notre étude montre que les choses sont souvent plus complexes. Prêt de la moitié des patients à risque de mésusage dont les réponses aux questions proposées par le RESPADD orientaient vers une étiologie (47,9%), présentaient une intrication de ces étiologies.

Parmi les patients chez qui deux causes étaient intriquées, la majorité (62%) présentait une antalgie inefficace et une probable comorbidité psychique. Bien qu'il puisse exister un trouble psychique préalable à la pathologie douloureuse, la douleur peut elle-même être à l'origine de tels troubles. « *Le trait psychologique dominant des patients douloureux chroniques est la dépression, corollaire de la perte de l'espoir de guérison* »(79).

Une addiction était associée à une antalgie inefficace ou à une probable comorbidité psychique dans 23% et 15% des cas et était donc probablement la conséquence d'un mésusage prolongé. Huit patients présentaient à la fois, une antalgie inefficace, une comorbidité psychique et une addiction.

Ces données mettent en lumière la complexité que peut être la prise en charge de tels patients chez qui la cause du mésusage est multiple, et d'autant plus lorsque s'ajoute la

problématique du syndrome de sevrage qui concernent probablement la majorité d'entre eux étant donnée la durée du traitement. Elles appuient la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire impliquant, le médecin généraliste, un psychiatre, un addictologue, un médecin spécialiste de la douleur.

## 5. Implications en médecine générale

Le médecin généraliste étant le premier prescripteur d'opioïdes faibles en France il est le premier concerné par ces données qui montrent que près d'un tiers des patients traités par un opioïde faible présentent un risque de mésusage.

Les recommandations de bonnes pratiques de la SFEDT de 2016 (71) sur l'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC ont pour but d'instaurer une prescription raisonnée de ces traitements et d'en réduire les risques. Or nous avons montré que les risques de mésusage et d'addiction aux opioïdes faibles sont comparables à ceux des opioïdes forts. Certaines de ces recommandations devraient donc également s'appliquer aux opioïdes faibles.

### 5.1. Lors de l'instauration du traitement :

Le médecin devrait s'appuyer sur **la recommandation n°9** : « *Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts. (...) L'outil « Opioid Risk Tool » (cf. annexe 7) est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés* » (71).

Nous avons montré qu'une antalgie insuffisante était très fortement associée au risque de mésusage. Il est donc nécessaire d'établir un diagnostic étiologique précis de la douleur afin de prescrire un traitement adapté au type de la douleur (nociceptive/ neuropathique/ mixte) comme décrits dans la **recommandation n°2 point 1** « *il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques* » (71).

Notons également qu'en fonction de l'intensité de la douleur il peut être bénéfique pour le patient d'initier d'emblée un traitement par un opioïde fort. En effet, le fait de se voir prescrire un opioïde faible avant de passer à un opioïde fort, fait partie des facteurs de risque de mésusage décrit par Pergolizzi et al. (47). C'est également ce que suggère la revue « *Prescrire* » dans un article de 2015, qui estime qu'il n'y a pas moins de risque à utiliser un opioïde faible qu'un opioïde fort (80).

L'initiation du traitement nécessite également une bonne information et une éducation thérapeutique du patient, et nous avons montré que celle-ci était encore insuffisante. Selon Rolland et al. l'initiation d'un traitement opioïde nécessite « *des principes de précaution de base, incluant une bonne information et un bon suivi du sujet (...) une contractualisation systématique des objectifs thérapeutiques, de l'observance thérapeutique et de sa surveillance* ». (45) La **recommandation n°2 point 4** va également dans ce sens « *le patient est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient* » (71). Nos données suggèrent que les médecins généralistes doivent être plus sensibilisés à la problématique du

mésusage des opioïdes faibles et à l'importance de l'information transmise quant aux risques de ces traitements.

Il est également important de prendre en compte le métabolisme de l'opioïde prescrit. La codéine et le tramadol étant métabolisés par le CYP2D6 en métabolites actifs et par le CYP3A4 en métabolites inactifs, des précautions sont à prendre en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Il existe un risque important d'interaction médicamenteuse en cas d'association de l'un de ces traitements à un médicament inhibiteur ou inducteur des cytochromes P450. Il faut également garder en tête l'existence d'un polymorphisme génétique impliquant le CYP2D6 pouvant avoir une grande influence sur l'efficacité et les effets secondaires du traitement.

## 5.2. Lors du suivi du patient :

Le médecin devrait s'appuyer sur **la recommandation n°10** « *Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance* » (71). Notre étude a montré la simplicité et l'utilité de l'échelle POMI afin de rechercher un tel mésusage.

Nos données ont également montré que le risque de mésusage augmente avec la durée du traitement et appuient l'importance de la **recommandation n°3** « *Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au moins un des aspects suivants : soulagement de la douleur, amélioration de la fonction, amélioration de la qualité de vie* » (71).

### 5.3. Lors du repérage d'une situation de mésusage :

Le médecin devrait s'appuyer sur **la recommandation n°11** « *Face à une addiction ou mésusage probables d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé. A titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.* » (71). Selon Rolland et al. « *Les situations de mésusages des opioïdes devraient systématiquement être adressées pour évaluation vers un centre de la douleur ou bien un centre addictologique* » (45).

En pratique, l'application stricte de cette recommandation ne semble pas réalisable. En effet, si l'on prend l'exemple du Haut Rhin qui compte 461 médecins généralistes ayant chacun en moyenne 1882 patients (81), et en s'appuyant sur les résultats de notre étude, cela reviendrait à devoir adresser plus de 38 000 patients dans des centre de prise en charge spécialisée. Ces chiffres appuient encore une fois l'importance de la prévention et donc de l'information que donne le médecin à son patient. S'il semble indispensable de devoir adresser les patients présentant une addiction ou ceux présentant des causes multiples et intriquées de mésusage, il incombera au médecin généraliste de prendre en charge la plupart des autres cas. Afin de permettre cette prise en charge, des mesures ont émergées de la journée d'échange partenarial de l'ANSM du 11 mai 2017 (3). Parmi elles, on notera la nécessité de renforcer la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance des antalgiques opioïdes, de développer des échanges interdisciplinaires entre professionnels de santé, d'améliorer la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé et du grand public, d'élaborer des recommandations sur le bon usage des opioïdes faibles.

## CONCLUSION

C'est dans un contexte d'augmentation de la consommation des opioïdes dans le monde et, notamment aux Etats Unis qui traversent une véritable crise sanitaire due aux décès liés à la consommation d'opioïdes, que l'ANSM a publié en février 2019 un rapport sur leurs consommations et leurs usages problématiques en France. Bien que ce rapport fournisse des données rassurantes quant à une éventuelle crise des opioïdes en France, il met l'accent sur la hausse de la consommation des opioïdes faibles et sur les risques qui en découlent. Parmi ces risques, celui du mésusage du médicament semble augmenter dans le temps parallèlement à l'augmentation de la consommation des opioïdes faibles. Les données sur ce mésusage proviennent de déclarations spontanées des professionnels de santé ou d'enquêtes sur des populations particulières. En l'absence de données exhaustives, ils ne permettent pas de connaître la prévalence d'un tel risque dans la population générale.

Notre étude descriptive menée auprès de patients traités par opioïdes faibles dans le Haut-Rhin retrouve une haute prévalence du risque de mésusage de ces traitements, comparable à celle retrouvée dans les études menées sur l'ensemble des opioïdes. Elle montre que l'information que les patients déclarent avoir reçue de leur médecin est insuffisante au vu de son importance dans la prévention du mésusage. Notre étude montre également qu'il existe une forte association entre une addiction, une comorbidité psychique, une antalgie insuffisante et le mésusage.

Ces résultats nous montrent que l'adjectif caractérisant les opioïdes faibles, s'il traduit un effet analgésique inférieur à celui des opioïdes forts, n'est en revanche pas adapté au risque de mésusage qui est lui comparable à celui des opioïdes forts. Ainsi, certaines des recommandations de bonne pratique de la SFEDT concernant la prescription des opioïdes forts

devraient également s'appliquer aux opioïdes faibles. La forte prévalence du risque de mésusage retrouvée dans notre étude, devrait inciter le médecin prescripteur à évaluer ce risque lors de l'initiation du traitement puis, systématiquement, lors de chaque renouvellement d'ordonnance. Notre étude confirme l'utilité et la simplicité d'utilisation du questionnaire POMI afin de rechercher ce risque.

Dans son rapport, l'ANSM propose d'améliorer la diffusion de l'information auprès du grand public afin d'améliorer le bon usage et de réduire les risques d'utilisation des opioïdes. Nos données montrent que la diffusion de cette information est insuffisante lors de la prescription et que les médecins doivent être plus sensibilisés à la prévention des risques de survenue d'un mésusage.

La forte association entre mésusage, addiction, comorbidité psychique et antalgie inefficace doivent également inciter le médecin à être attentif à ces questions lors de la réévaluation du traitement. Le contexte le plus fréquemment associé au mésusage des opioïdes faibles est celui d'une antalgie insuffisante. Cela doit inciter le médecin prescripteur à y être particulièrement attentif lors de l'initiation et de la réévaluation du traitement.

Notre travail montre que, dans bon nombre de cas, la cause du mésusage n'est pas unique et ce sont l'intrication de plusieurs facteurs de risque qui peuvent mener le patient au mésusage du traitement. Ce constat appuie les propos de Rolland et al. sur l'importance d'un suivi interdisciplinaire dans de tels situations. Le médecin généraliste ne doit alors pas hésiter à faire intervenir un médecin psychiatre, un addictologue, ou un spécialiste de la douleur afin d'optimiser la prise en charge de son patient.

D'une manière générale, l'existence d'une forte prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles, indique la nécessité de l'élaboration de recommandations sur le bon usage

des opioïdes faibles et d'un renforcement de la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance de ces traitements antalgiques, afin de mieux maîtriser ce risque.

Notre étude fournit des informations sur la proportion de patients à risque de mésusage dans la population générale. Il serait intéressant de poursuivre ce travail en réalisant une étude qualitative auprès de patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes faibles afin de mieux connaître les circonstances et le mode d'apparition de ce trouble. Il serait également intéressant de mener une étude qualitative auprès des médecins prescripteurs afin de connaître les principales difficultés rencontrées dans le suivi des patients traités par opioïdes faibles et le repérage d'un éventuel mésusage.

VU

Strasbourg, le 9 février 2021

Le président du Jury de Thèse

**LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE**  
**NEUROCARDIOVASCULAIRE - UR 7296**  
 (UNISTRA - Faculté de Médecine)  
 CRBS  
 1 rue Eugène Boeckel  
 67000 STRASBOURG



Professeur Laurent MONASSIER

VU et approuvé

Strasbourg, le 17 FEV. 2021

Administrateur provisoire de la Faculté de  
 Médecine, Maternité et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## ANNEXES

### Annexe 1 : Trouble de l'usage d'une substance selon le DSM-V

Mode de consommation conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois

1. Consommation importante ou sur une période plus longue que prévue
2. Désir ou efforts persistants pour diminuer ou contrôler l'usage
3. Beaucoup de temps consacré à obtenir/consommer/récupérer des effets
4. « Craving », désir impérieux de consommer
5. Utilisation répétée conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation poursuivie malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux continuels ou récurrents
7. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs, abandonnées
8. Utilisation répétée dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance
10. Tolérance, défini par l'un des deux critères suivants :
  - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
  - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
11. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés
  - b. L'opiacé est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Echelle de sévérité :

- Faible : présence de 2-3 critères
- Modéré : présence de 4-5 critères
- Sévère : présence de 6 ou plus des critères

Critères spécifiques de l'addiction

Critères spécifiques de l'abus

Critères spécifiques de la dépendance physique

## Annexe 2 : Questionnaire remis aux patients

“ Bonjour, ceci est un questionnaire anonyme dont les données seront exploitées dans le cadre d'un travail de thèse pour l'obtention du titre de Docteur en médecine. Il vous a été remis car un traitement contre la douleur vous a été prescrit par votre médecin. Il ne vous faudra que quelques minutes pour y répondre et cela m'aidera grandement dans mon travail. Merci de n'y répondre qu'une seule fois. ”

Martin WOLF



### À REMPLIR PAR LE PHARMACIEN - Spécialité prescrite

- Tramadol     Codéine     Opium     Tramadol + paracétamol     Codéine + paracétamol  
 Codéine + ibuprofène     Codéine + aspirine     Tramadol + dexkétoprofène

Sexe:  F  M    Âge: .....    Niveau d'étude:  Primaire  Collège  Lycée  Bac +1 +2  Bac +3 et +

### 1| Ce médicament antalgique vous a été prescrit pour une douleur évoluant depuis

- Moins de 3 mois     Plus de 3 mois

### 2| Il s'agit

- D'une première prescription     D'un renouvellement d'ordonnance

### S'il s'agit d'un renouvellement, depuis combien de temps prenez-vous ce traitement :

- Moins d'1 mois     Entre 1 et 3 mois     Entre 3 et 6 mois     Entre 6 mois et 1 an     Plus d'1 an

### 3| Pour quelle durée ce médicament vous a-t-il été prescrit?

- Moins d'1 semaine     1 semaine     Entre 1 semaine et 1 mois     Entre 1 et 3 mois     Plus de 3 mois

### Pour quelle raison ces anti-douleurs vous ont-ils été prescrit?

.....  Ne sais pas

### 4| Savez-vous qu'il existe un risque de dépendance à ce médicament? Oui Non

Si oui, cette information vous a-t-elle été donnée par votre médecin?  Oui  Non

### 5| Savez-vous qu'il existe un risque de syndrome de sevrage (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, tremblements) lors de l'arrêt brutal et après une prise prolongée de ce médicament?? Oui Non

Si oui, cette information vous a-t-elle été donnée par votre médecin?  Oui  Non

### 6| Connaissez-vous un ou plusieurs potentiels effets secondaires de ce médicament? Oui Non

Si oui, cette information vous a-t-elle été donnée par votre médecin?  Oui  Non

### 7| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite?

- Oui  Non

### 8| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur plus souvent que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire, réduit le délai entre deux prises? Oui Non

### 9| Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU? Oui Non

### 10| Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur? Oui Non

### 11| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire, pour soulager ou supporter des problèmes autres que la douleur? Oui Non

### 12| Avez-vous déjà consulté plusieurs médecins, y compris aux urgences, pour obtenir ce/ces médicaments antidouleur? Oui Non

### 13| Avez-vous déjà ressenti une envie non contrôlable de consommer ce/ces médicament(s) anti-douleur dans un contexte non douloureux? Oui Non

### 14| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur pour les raisons suivantes? (Plusieurs réponses possibles)

- Être moins anxieux     Se tranquilliser/S'apaiser     Améliorer votre moral/Être moins triste  
 Se stimuler/Se réveiller     Se détendre     Dormir/S'endormir     Euphorie/Plaisir

### 15| Avez-vous déjà PRIS PLUS de ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que votre douleur n'était pas assez soulagée? Oui Non

**C'EST FINI! MERCI BEAUCOUP POUR VOTRE AIDE ET BONNE JOURNÉE!**

Si vous souhaitez être informé des résultats de cette étude merci d'en faire la demande à l'adresse suivante: [these.antalgique@gmail.com](mailto:these.antalgique@gmail.com)

## Annexe 3 : Echelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)



### ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Score :</b>	<input type="text"/>	

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est  $\geq 2$ , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

## Annexe 4 : Questions proposées par le RESPADD dans le suivi d'un patient traité par antalgiques opioïdes

Lors de l'entretien clinique d'un patient traité par un antalgique opioïde faible ou fort, il semble pertinent de lui poser régulièrement les questions suivantes au sujet de ses modalités d'usage du médicament.

Avez-vous déjà ressenti une **ENVIE NON CONTRÔLABLE** de consommer ce/ces médicament(s) anti-douleur dans un contexte **NON DOULOUREUX** ?

Oui       Non

Cela dans l'objectif d'identifier l'instauration d'un craving (envie irrépressible de consommer) signant l'installation d'une dépendance psychologique.

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur pour les raisons suivantes ? (plusieurs réponses possibles)

- Être moins anxieux       Se tranquilliser/S'apaiser  
 Améliorer votre moral/Être moins triste  
 Se stimuler/Se réveiller  
 Se détendre       Dormir/S'endormir  
 Euphorie/Plaisir

Cela pour identifier des finalités d'usage différentes du soulagement de la douleur et pouvant traduire l'existence d'une comorbidité notamment psychique mal prise en charge, voire non diagnostiquée.

Avez-vous déjà **PRIS PLUS** de ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que votre douleur n'était pas assez soulagée ?

Oui       Non

Cela dans l'objectif de mieux adapter la posologie du traitement antalgique en cours et limiter des comportements d'automédication.

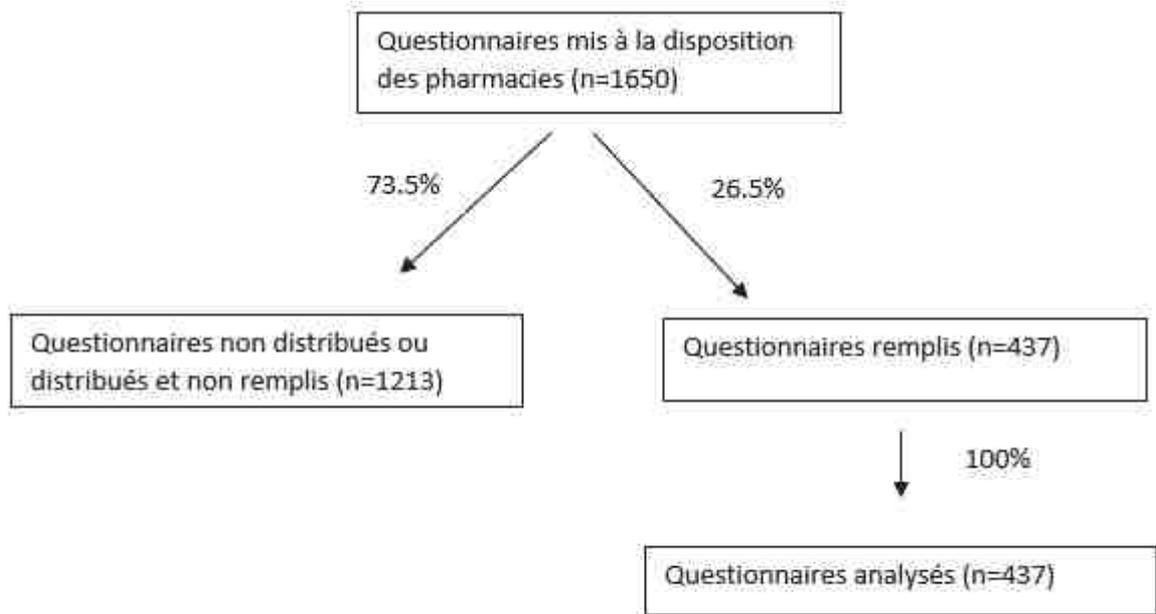
## **Annexe 5 : Liste des pharmacies ayant participées à l'étude**

- 1/ Pharmacie de la Paix, 6 Rue de la République, 68640 Waldighoffen
- 2/ Pharmacie de la vallée de l'Ill, 16 Rue de Lattre, 68560 Hirsingue
- 3/ Pharmacie Meunier, 7 Rue de Givet, 68130 Altkirch
- 4/ Pharmacie du Sundgau, 5 Place X Jourdain, 68130 Altkirch
- 5/ Pharmacie Saint Morand, 1 Rue Charles de Gaulle, 68130 Altkirch
- 6/ Pharmacie Higy, 40 E Rue de Belfort, 68210 Dannemarie
- 7/ Pharmacie Turnani Diemunch, 6 Rue Jeanne d'Arc, 68720 Zillisheim
- 8/ Pharmacie Saint Gall, 4 Rue du 25 Novembre, 68350 Brunstatt-Didenheim
- 9/ Pharmacie Gerber, 5-7 Rue de Mulhouse, 68400 Riedisheim
- 10/ Pharmacie Espace Santé, 9 Rue du Sauvage, 68100 Mulhouse
- 11/ Pharmacie Marché SELARL, 6 Boulevard du Président Roosevelt, 68200 Mulhouse
- 12/ Pharmacie Studer, 2 Rue des Grains, 68200 Mulhouse
- 13/ Pharmacie Gault, 16 Rue Fénelon, 68200 Mulhouse
- 14/ Pharmacie de l'Ange, 43 Rue Franklin, 68200 Mulhouse
- 15/ Pharmacie Caserne Lefebvre, 58 Rue Lefebvre, 68100 Mulhouse
- 16/ Pharmacie Anna Schoen, 40A Rue Anna Schoen, 68200 Mulhouse
- 17/ Pharma6, 230-232 Rue de Belfort, 68200 Mulhouse
- 18/ Pharmacie de la Cotonnade, rue de Dornach, 68120 Pfastatt
- 19/ Pharmacie de la source, 3 Rue de la 1<sup>RE</sup> Armée Française, 68790 Morschwiller-le-Bas
- 20/ Pharmacie de l'île Napoléon, 134 Rue de l'Île Napoléon, 68170 Rixheim
- 21/ Pharmacie de l'ill, 7 Rue de Mulhouse, 68390 Sausheim
- 22/ Pharmacie de Baldersheim, 1 Rue de l'Église, 68390 Baldersheim
- 23/ Pharmacie du centre, 12 Place de la République, 68110 Illzach
- 24/ Pharmacie Croix Marie, 162 Fbg de Mulhouse, 68260 Kingersheim
- 25/ Pharmacie des 3 roses, 3 Rue de Cernay, 68840 Pulversheim
- 26/ Pharmacie Hickel Pierre, 1bis Fbg de Belfort, 68190 Ensisheim
- 27/ Pharmacie Hôtel de ville, 12a Rue Clemenceau, 68700 Cernay

**Annexe 5 : (Suite)**

- 28/ Pharmacie de la collégiale, 44 Rue de la 1ère Armée, 68800 Thann
- 29/ Pharmacie du Grand Ballon, 34 Rue des Vosges, 68620 Bitschwiller-lès-Thann
- 30/ Pharmacie Kennel, 66 Rue Jean Jaurès, 68360 Soultz-Haut-Rhin
- 31/ Pharmacie du Lion, 42 Rue de la Marne, 68360 Soultz-Haut-Rhin
- 32/ Pharmacie du Florival, 97 Rue Florival, 68530 Buhl
- 33/ Pharmacie d'Issenheim, 2 Rue des Cerisiers, 68500 Issenheim
- 34/ Pharmacie du vignoble, 35 Rue du Gén de Gaulle, 68250 Rouffach
- 35/ Pharmacie de la Fontaine, 20 Rue Basse, 68420 Gueberrschwihr
- 36/ Pharmacie des Erlen, 103-105 Route de Rouffach, 68000 Colmar
- 37/ Pharmacie Sainte Marie, 20 A Rue des Trois Châteaux, 68000 Colmar
- 38/ Pharmacie Turenne, 2 Rue de la Semm, 68000 Colmar
- 39/ Pharmacie des 3 épis, 25 A Route d'Ingersheim, 68000 Colmar
- 40/ Pharmacie d'Ingersheim, 10A Route de Colmar, 68040 Ingersheim
- 41/ Pharmacie d'Ostheim, Rue de Strasbourg, 68150 Ostheim
- 42/ Pharmacie Faller, 40 Grand'Rue, 68150 Ribeauvillé
- 43/ Pharmacie Pfeffer, 14 Rue Joseph de Pauw, 68320 Muntzenheim
- 44/ Pharmacie de Neuf Brisach, 1 rue du 28ème RIF, 68600 Neuf-Brisach
- 45/ Pharmacie trinationale, 32 Avenue de Bâle, 68300 Saint-Louis
- 46/ Pharmacie de Bourgfelden, 2 Rue de Hegenheim, 68300 Saint-Louis
- 47/ Pharmacie des trèfles d'or, 16 Rue de Saint-Louis, 68220 Héisingue
- 48/ Pharmacie Frisch, Place de la Gare, 68330 Huningue
- 49/ Pharmacie Saint Georges, 2 Rue du Général de Gaulle, 68870 Bartenheim
- 50/ Pharmacie du Rhin, 1 Rue de l'Artisanat, 68680 Kembs
- 51/ Pharmacie de Hagenthal, 21 Avenue de Souprosse, 68220 Hagenthal-le-Bas
- 52/ Pharmacie de Richwiller, 144 Rue Principale, 68120 Richwiller
- 53/ Pharmacie de la rivière, 2 Rue des Pierres, 68950 Reiningue
- 54/ Pharmacie Weisenhorn, 55 Route de Mulhouse, 68720 Illfurth
- 55/ Pharmacie Lafayette de la Porte Jeune, 5 avenue de Colmar, 68200 Mulhouse

**Annexe 6 : Connaissances et informations reçues par les patients sur les risques du traitement par opioïdes faibles, selon qu'il s'agisse d'une première prescription ou d'un renouvellement d'ordonnance.**

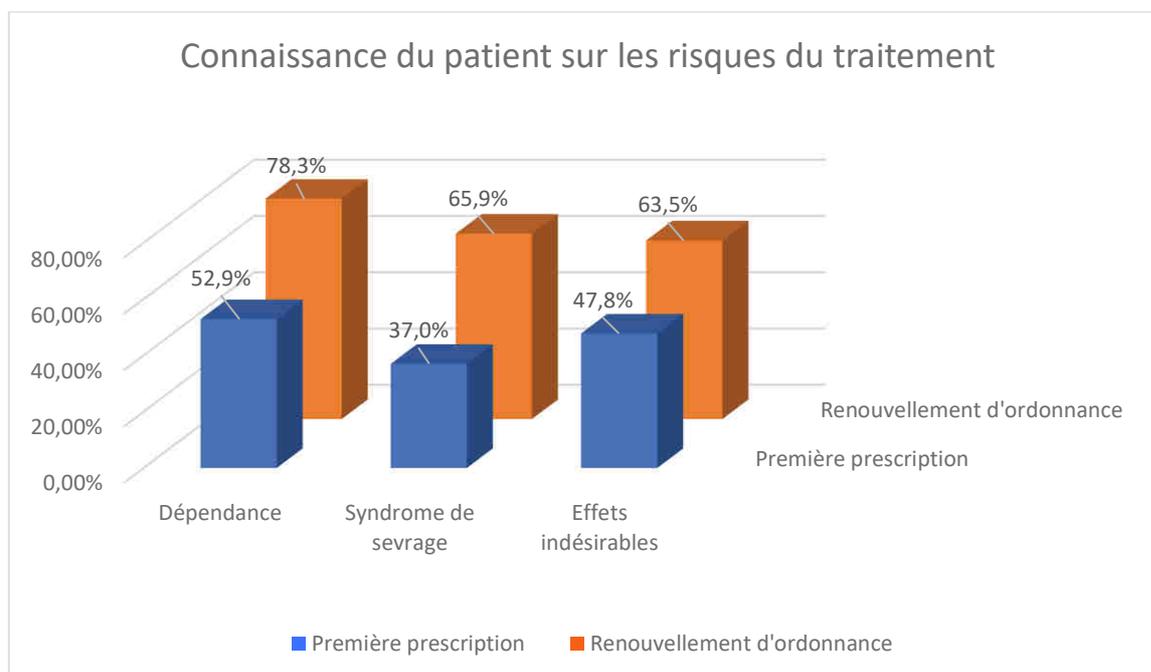


**Figure1. Diagramme de flux.** Tous les questionnaires remplis ont été analysés (n= 437)

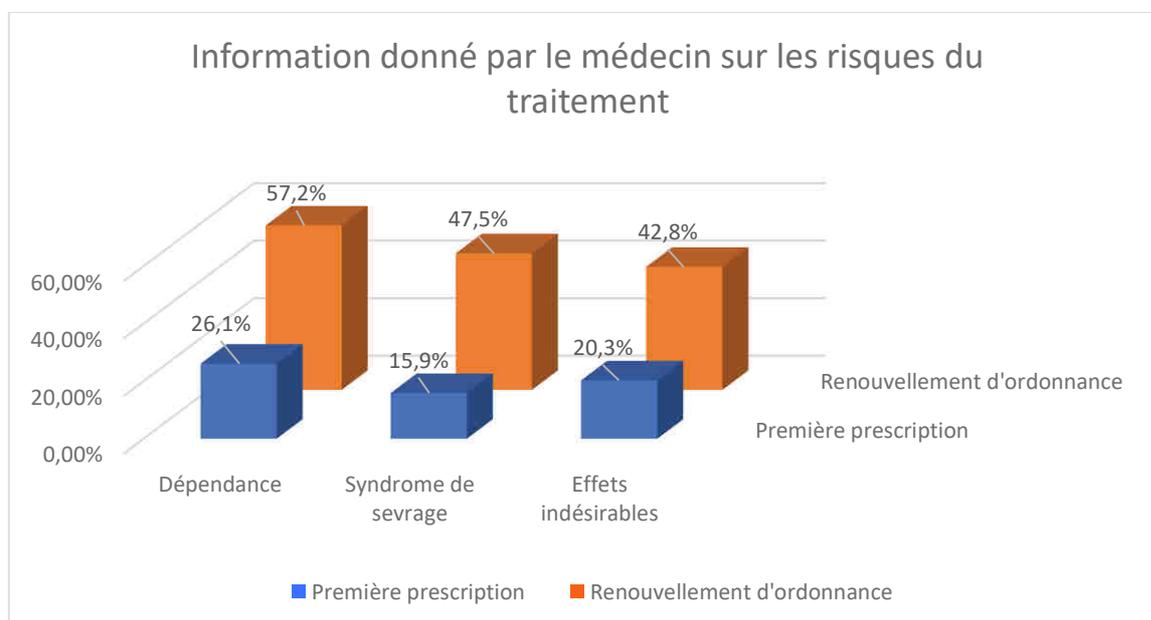
	Population total (n=437)	Première prescription (n=138)	Renouvellement d'ordonnance (n=299)	Valeur de p
<b>Age moyen ± SD</b>	55,33 (16,29)	51,61 (17,33)	57,07 (15,51)	<0.01
<b>Sexe</b>	420	130	290	0,52
Nombre de femme	55% (231)	52,31% (68)	56,21% (163)	
Nombre d'homme	45% (189)	47,69% (62)	43,79% (127)	
<b>Niveau d'étude</b>	363	114	249	0,1
Supérieur au BAC	48,76% (177)	57,02% (65)	44,98% (112)	
Niveau BAC	30,30% (110)	25,44% (29)	32,53% (81)	
Inférieur au BAC	20,94% (76)	17,54% (20)	22,49% (56)	

**Table1.** Caractéristiques sociodémographiques des patients

## Annexe 6 : (Suite)



**Figure 2.** Comparaison des connaissances du patient sur les risques du traitement selon qu'il se présentait pour une première prescription ou pour un renouvellement d'ordonnance ( $p < 0.01$ )



**Figure 3.** Comparaison de l'information donné par le médecin sur les risques du traitement selon que le patient se présentait pour une première prescription ou pour un renouvellement d'ordonnance ( $p < 0.01$ )

## Annexe 7 : Echelle ORT (Opioid Risk Tool)



### ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)	1	1	<b>TROUBLE PSYCHOLOGIQUE</b>		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score : <input type="text"/>			Score : <input type="text"/>		

Faire la somme des points pour les 5 questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ; si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ; si le score est > 7, le risque est élevé.

Un score modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée avec par exemple l'échelle POMS.

## Bibliographie

1. Maisonneuve M. La fréquence de la douleur comme motif de consultation en médecine générale : résultats issus de l'étude ECOGEN. Thèse de médecine. Université de Grenoble Alpes ; 2017, 51p
2. OFMA Observatoire français des médicaments antalgiques. Baromètre de la population générale [En ligne] Disponible sur : <http://www.ofma.fr/barometres/population-generale/>. Consulté le 19 août 2020.
3. ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Février 2019 ; 52p.
4. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesthésie-Réanimation 2018 ;15(1):1-23 [Article 36-371-A-10].
5. Monassier L. Les analgésiques centraux opiacés. In : Polycopié de pharmacologie. Module de pharmacologie générale DCEM1 éd. Faculté de médecine ULP Strasbourg ; 2009, p.193-203
6. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. (Elsevier Masson) Réanimation. oct 2009;18(7):626-32.
7. Loichot C, Grima M. Mécanisme d'action des médicaments. Comment caractériser la liaison médicament-récepteur ? In : Polycopié de pharmacologie. Module de pharmacologie générale DCEM1 éd. Faculté de médecine ULP Strasbourg ; 2009, p.3-17
8. PHARMACOMédicale.org Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Tolérance – Dépendance [En ligne] Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>. Consulté le 17 février 2021
9. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia : A Clinical Reality. Anesthesiology. févr 2016;124(2):483-8.
10. OMS Organisation mondiale de la santé. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives [En ligne] Disponible sur : [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/). Consulté le 19 août 2020
11. K. Rehni A, S. Jaggi A, Singh N. Opioid Withdrawal Syndrome : Emerging Concepts and Novel Therapeutic Targets. CNS Neurol Disord - Drug Targets. 1 mars 2013;12(1):112-25.
12. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 oct 2013 ;14(5):226-33.

13. Hôpitaux de Toulouse - Comité de lutte contre la douleur. Table pratique de conversion des opioïdes de palier II et III. CLUD12 version 6 2016 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.loraddict.org/images/t-05122018093506.pdf>. Consulté le 09 décembre 2020
14. Roussin A, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M. Pharmacology and Pharmacoepidemiology of Codeine, Dihydrocodeine, and Tramadol In : *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, Volume 3 ; Elsevier ; 2016, p.375-91
15. Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C, Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Science & Sports* 20 ; Elsevier ; 2005, p.218-21
16. Samer C-F, Desmeules M, Rossier F, Hochstrasser D, Dayer P, Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Revue médicale Suisse*. 2004 ; volume 0. 23775 [En ligne] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775>. Consulté le 11 février 2021
17. Annequin D, Kieffert P, Pouymayou J, Robinet S -Réseau Synergie ville-hôpital. Opioides, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ? [En ligne] Disponible sur : [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/mtabolisme\\_opioides.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/mtabolisme_opioides.pdf). Consulté le 02 mars 2021
18. Innaurato G, Piguet V, Louis Simonet M. Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique. *Rev Med Suisse*. 2015 ; volume 11. 1380-84 [En ligne] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-480/Antalgie-chez-les-patients-avec-une-atteinte-hepatique>. Consulté le 17 mars 2021
19. Bourquin V, Petignat P-A, Besson M, Piguet V. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Med Suisse* 2008 ; volume4. 2218-23 [En ligne] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgesie-et-insuffisance-renale>. Consulté le 17 mars 2021
20. Moore RA, Edwards J, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral dihydrocodeine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4). [En ligne] Disponible sur : <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002760/full/fr>. Consulté le 09 décembre 2020
21. Schaad N. Le tramadol : un analgésique atypique. *Rev Med Suisse* 2001 ; volume 3. 338 [En ligne] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2346/338>. Consulté le 11 février 2021
22. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary : tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*. Juill 2014 ;24(7) :374-80.
23. Prescrire Rédaction. Izalgi° : dosage élevé d'une association paracétamol + opium pour la voie orale. *Rev Prescrire*. 2015;(35) :385.

24. SFETD Société française d'étude et de traitement de la douleur. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/ paracétamol et dextropropoxyphène/paracétamol/caféine [En ligne] Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf). Consulté le 19 août 2020
25. SFETD Société française d'étude et de traitement de la douleur. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. Janvier 2006
26. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. févr 2010;11(1):3-21.
27. HAS Haute autorité de santé. Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune. Mars 2019
28. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Réanimation. déc 2008;27(12):1035-41.
29. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la Conférence d'experts de la Sfar of 1999). Ann Fr Anesth Réanimation. déc 2010;29(12):934-49.
30. ANAES Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. Octobre 2000
31. HAS Haute autorité de santé. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Recommandations de bonnes pratiques. Février 2016
32. Groupe de projet spécifique (GPS) de la SFETD. Recommandations diagnostiques et de prise en charge thérapeutique des syndromes douloureux régionaux complexes : les recommandations de Lille. Douleur Analgésie. sept 2019;32(3):155-64.
33. ANAES Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant : aspects cliniques et économiques. Recommandations. Octobre 2002
34. HAS Haute autorité de santé. Syndrome fibromyalgique de l'adulte - rapport d'orientation. Juillet 2010

35. MILD&CA Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Qu'est-ce qu'une addiction ? [En ligne] Disponible sur : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>. Consulté le 20 décembre 2020
36. Gelot B, Fatséas M, Auriacombe M. Mésusage, addiction et dépendance. Douleur et addiction. In : Labreze L, editor. Douleurs et cancers. Guide de prise en charge des douleurs chez les patients atteints de cancer. Paris : Editions Expression Santé; 2018. p. 315-35.
37. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv 2010;68(1):3-11.
38. Dépendance chimique. Le circuit de la récompense. *Addictions*. [En ligne] Disponible sur : <http://addictions.eklablog.fr/le-circuit-de-la-recompense-a106336908>. Consulté le 21 décembre 2020
39. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* avr 1994;14(4):1978-84.
40. Chefer VI, Czyzyk T, Bolan EA, Moron J, Pintar JE, Shippenberg TS. Endogenous  $\kappa$ -Opioid Receptor Systems Regulate Mesoaccumbal Dopamine Dynamics and Vulnerability to Cocaine. *J Neurosci.* 18 mai 2005 ;25(20) :5029-37.
41. Kieffer B. Opiacés et cerveau, d'après la conférence de Brigitte Kieffer lors du colloque Chimie et cerveau du 12 novembre 2014. Fondation de la Maison de la chimie. [En ligne] Disponible sur : [https://www.mediachimie.org/sites/default/files/Cerveau\\_p123.pdf](https://www.mediachimie.org/sites/default/files/Cerveau_p123.pdf). Consulté le 20 février 2021
42. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:3-8.
43. Eid H. Dépendance aux analgésiques opioïdes [En ligne] Disponible sur : [http://www.sfap.org/system/files/dr\\_hanna\\_eid.pdf](http://www.sfap.org/system/files/dr_hanna_eid.pdf). Consulté le 12 novembre 2020
44. Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale. Addictions : du plaisir à la dépendance [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>. Consulté le 29 novembre 2020
45. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne.* août 2017;38(8):539-46.
46. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.
47. Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res.* 1 juin 2012;72(6):443-51.

48. Vargas-Schaffer G. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? *Can Fam Physician*. juin 2010;56(6):e202-5.
49. Delage N, Brillaxis P, Lowenstein W. Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. déc 2019;20(6):265-71.
50. Neuwirth PML. au nom de la commission des Affaires sociales (1) sur les problèmes posés, en France, par le traitement de la douleur, . :223.
51. AMIFORM Association médicale indépendante de formation. Recommandations de Limoges : Synthèse. [En ligne] Disponible sur : <http://www.amiform.com/web/documents-patients-douloureux/recommandations-de-limoges.pdf>. Consulté le 29 novembre 2020
52. Vergne-Salle P. Les paliers analgésiques de l'OMS : Sont-ils appropriés pour la douleur articulaire ? De l'AINS aux opioïdes. *IASP* 2016;3. [En ligne] Disponible sur : [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/2016/FactSheets/French/18\\_Formatted\\_French.pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/2016/FactSheets/French/18_Formatted_French.pdf). Consulté le 30 novembre 2020
53. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A. Pharmacology of Pain. *International Association for the Study of Pain (IASP)*; 2010. 622 p. [En ligne] Disponible sur : <https://hal-unilim.archives-ouvertes.fr/hal-00661449>. Consulté le 11 décembre 2020
54. CDC Control for disease Control and prevention. 2018 annual surveillance report of drug related-risks and outcomes. United States [En ligne] Disponible sur : <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2018-cdc-drug-surveillance-report.pdf>. Consulté le 19 août 2020
55. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 10 janv 1980;302(2):123.
56. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*. mai 1986;25(2):171-86.
57. Couteron JP, Delile JM. L'addiction aux opioïdes en France : l'addict et son double ? Elsevier Connect. [En ligne] Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/laddiction-aux-opioides-en-france-laddict-et-son-double>. Consulté le 12 novembre 2020
58. Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC - Communiqué de l'EMA. 12/04/2013 :4.
59. Journal officiel de la république française. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0165 du 16/07/2017 | Legifrance [En ligne] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000035187458](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035187458). Consulté le 20 août 2020

60. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information - [En ligne] Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information>. Consulté le 1 août 2020
61. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. avr 2015;156(4):569-76.
62. Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Evaluation of Abuse and Dependence on Drugs Used for Self-Medication. *Drug Saf*. 1 oct 2009;32(10):859-73.
63. 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*. 3 oct 2013;8(10):e76499.
64. Guerlais M, Victorri-Vigneau C, Lauzeille D, Baumevielle M, Boucher A, Chevallier C, et al. Consommations problématiques des antalgiques codéinés en automédication : résultats de l'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgiques En France). *Thérapies*. 1 déc 2018;73(6):561.
65. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat*. déc 2008;35(4):380-6.
66. RESPADD Réseau de prévention des addictions. Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire [En ligne] Disponible sur : <http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/livret-opioides-1.pdf>. Consulté le 5 avril 2020
67. INSEE Institut national de la statistique et des études économiques. Tableaux de l'économie française. Edition 2017. Niveaux de formation [En ligne] Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2569396?sommaire=2587886>. Consulté le 30 août 2020
68. Peck SB, Gilchrist J, Clemans-Taylor L. Is there a primary care tool to detect aberrant drug-related behaviors in patients on opioids ? mars 2014 [En ligne] Disponible sur: <https://mospace.umsystem.edu/xmlui/handle/10355/41376>. Consulté le 23 août 2020
69. St T, Km P, Mf W, Gc V, Wr S, Ds S. Screening for Psychotherapeutic Medication Misuse in Primary Care Patients : Comparing Two Instruments. Vol. 32, *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. *J Am Board Fam Med* ; 2019 [En ligne] Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850465/>. Consulté le 23 août 2020
70. OFMA Observatoire français des médicaments antalgiques. Échelle POMI : Dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes [En ligne] Disponible sur : <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>. Consulté le 23 août 2020

71. SFETD Société française d'étude et de traitement de la douleur. Utilisation des opioïdes forts dans le douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte : recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. [En ligne] Disponible sur : [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/cahier\\_sfetd\\_n\\_4\\_recos\\_opioi\\_des\\_forts.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/cahier_sfetd_n_4_recos_opioi_des_forts.pdf). Consulté le 23 août 2020
72. Smith WR, McClish DK, Roberts JD, Kandalajt O, Dahman B, Knisely J, et al. Prescription Opioid Misuse Index in sickle cell patients: A brief questionnaire to assess at-risk for opioid abuse. *J Opioid Manag.* août 2019;15(4):323-31.
73. PORTICO Réseau canadien axé sur la santé mentale et le traitement de la toxicomanie. Critères du DSM-5 relativement à l'usage des substances psychoactives [En ligne] Disponible sur : [https://www.porticonetwork.ca/fr\\_CA/web/fundamentals-addiction-toolkit/introduction/dsm-criteria](https://www.porticonetwork.ca/fr_CA/web/fundamentals-addiction-toolkit/introduction/dsm-criteria). Consulté le 23 août 2020
74. CNOM Conseil national de l'ordre des médecins. Article 35 - Information du patient (article R.4127-35 du code de la santé publique) [En ligne] Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-35-information-patient>. Consulté le 23 août 2020
75. FRANCOIS A. Connaissance et observance des traitements chroniques des patients au cabinet de médecin générale. Thèse de médecine. Université de Picardie Jules Vernes ;2016,62p. [En ligne] Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01341090/document>. Consulté le 23 août 2020
76. BENJAMIN K. Connaissance et attitudes des patients diabétiques de type 2 vis-à-vis de leur traitement médicamenteux. Thèse de médecine. Université Paris Est Créteil ;2015,63p.
77. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc.* août 2005;80(8):991-4.
78. 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.* 1 janv 2013;127(1):193-9.
79. Muller A. Physiologie et physiopathologie des douleurs. In: Polycopié de l'université de Strasbourg, Faculté de médecine, Module 06. 2009/2010 éd. p. 1-34.
80. Rédaction P, Prescrire Rédaction. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. *Prescrire Rev.* nov 2015;(Tome 35, n°385):831-8.
81. ameli.fr - l'assurance maladie en ligne. Données statistiques sur la patientèle des professionnels de santé libéraux. Patientèle des médecins en 2017. [En ligne] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/patientele/patientele-des-medecins.php>. Consulté le 17 décembre 2020

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Nom : WOLF****Prénom : Martin**

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A JUFURTH, le 15/02/2021

---

**RESUME :**

**Contexte :** Les opioïdes faibles sont largement prescrits en médecine générale comme traitement antalgique. L'existence d'un mésusage de ces médicaments est bien connue et est à l'origine d'un certain nombre de complications dont le décès par overdose. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence d'un tel mésusage dans la population générale.

**Méthode :** Pendant deux mois, un auto-questionnaire anonyme a été remis à tout patient se présentant avec une ordonnance pour un opioïde faible dans 55 pharmacies Haut-rhinoises. Le risque de mésusage du traitement a été évalué à l'aide de l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index). Était également évalué, l'information transmise aux patients par leur médecin concernant le traitement, ainsi que l'existence d'une addiction, d'une comorbidité psychique ou d'une antalgie insuffisante.

**Résultats :** Les données de 299 patients (âge moyen de 57 ans, 56.2% de femmes) se présentant avec un renouvellement d'ordonnance, ont été analysées. Le risque de mésusage concernait 31.4% des patients. Les patients déclaraient dans 57,2% des cas, avoir été informés par leur médecin du risque de dépendance, moins d'un patient sur deux déclarait être informé de potentiels effets secondaires du traitement ou du risque de syndrome de sevrage. L'addiction, une antalgie inefficace ou une comorbidité psychique étaient fortement associée au risque de mésusage.

**Conclusion :** Le mésusage des opioïdes faibles est comparable à celui des opioïdes en général. Une meilleure information des patients concernant les risques du traitement, ainsi qu'une réévaluation du traitement à l'aide du questionnaire POMI aideraient les médecins de premier recours à réduire ce risque.

---

Rubrique de classement : Médecine générale

---

Mots clés : Opioïdes faibles, mésusage, population générale, médecine générale

---

Président : Pr. MONASSIER Laurent

Assesseurs : Dr. HILD Philippe, Pr. LALANNE Laurence, Pr. SALVAT Éric, Dr. CHAMBE Juliette

---

Adresse de l'auteur : 7 rue Saint Brice 68720 ILLFURTH

---