



---

# Toxicomanie

Document de travail à l'intention du

Tribunal d'appel de la sécurité professionnelle et  
de l'assurance contre les accidents du travail

Octobre 2009

préparé par le

D<sup>r</sup> Tony George

Professeur de psychiatrie, de psychologie et de sciences médicales  
titulaire d'une chaire en psychiatrie et chef de la division de  
psychiatrie de la dépendance à l'Université de Toronto

Le D<sup>r</sup> Tony George est chef de la division de psychiatrie de la dépendance à l'Université de Toronto et directeur des services cliniques du programme de schizophrénie du Centre de toxicomanie et de santé mentale (CTSM). Il occupe une chaire fondée de professeur de psychiatrie, psychologie et sciences médicales à l'Université de Toronto.

Le D<sup>r</sup> George a fait ses études de premier cycle et ses études de médecine à l'Université Dalhousie d'Halifax en Nouvelle-Écosse au Canada. Il a obtenu son doctorat en médecine en 1982. Il a fait sa résidence en psychiatrie (1992-1996) et sa formation à l'aide de bourses en neurosciences/psychopharmacologie de la dépendance à la Yale University School of Medicine à New Haven au Connecticut. Il s'est joint au corps professoral de la Yale Medical School en 1998.

Avant de venir à Toronto en septembre 2006, le D<sup>r</sup> George était professeur agrégé de psychiatrie à la Yale University School of Medicine à New Haven au Connecticut et directeur du programme de recherche sur les fumeurs atteints de maladie mentale (PRISM) au Connecticut Mental Health Center où il a établi le premier programme de recherche clinique au monde visant à comprendre et à traiter les cas de comorbidité faisant intervenir la dépendance à la nicotine et la maladie mentale. Il bénéficie d'un financement de la National Institute on Drug Abuse (NIDA) de la National Institute of Health et de NARSAD depuis la fin des années 90 et, plus récemment, des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI). Il compte plus de 125 articles évalués par les pairs parus dans de grandes revues

spécialisées telles que *The Archives of General Psychiatry*, *Biological Psychiatry*, *The American Journal of Psychiatry* et *Trends in Pharmacological Sciences*. Il est corédacteur de la prestigieuse revue de psychiatrie *Neuropsychopharmacology* et rédacteur du manuel de premier plan en matière de traitement pharmacologique de la dépendance à la nicotine intitulé *Medication Treatment for Nicotine Dependence* qui a été publié en 2007.

Ce document de travail médical sera utile à toute personne en quête de renseignements généraux au sujet de la question médicale traitée. Il vise à donner un aperçu général d'un sujet médical que le Tribunal examine souvent dans les appels.

Ce document de travail médical est l'œuvre d'un expert reconnu dans le domaine, qui a été recommandé par les conseillers médicaux du Tribunal. Son auteur avait pour directive de présenter la connaissance médicale existant sur le sujet, le tout, en partant d'un point de vue équilibré. Les documents de travail médicaux ne font pas l'objet d'un examen par les pairs, et ils sont rédigés pour être compris par les personnes qui ne sont pas du métier.

Les documents de travail médicaux ne représentent pas nécessairement les vues du Tribunal. Les décideurs du Tribunal peuvent s'appuyer sur les renseignements contenus dans les documents de travail médicaux mais le Tribunal n'est pas lié par les opinions qui y sont exprimées. Toute décision du Tribunal doit s'appuyer sur les faits entourant le cas particulier visé. Les décideurs du Tribunal reconnaissent que les parties à un appel peuvent toujours s'appuyer sur un document de travail médical, s'en servir pour établir une distinction ou le contester à l'aide d'autres éléments de preuve. Voir *Kamara c. Ontario (Workplace Safety and Insurance Appeals Tribunal)* [2009] O.J. No. 2080 (Ont Div Court).

Traduction réalisée par les services de traduction certifiés retenus par le Tribunal : Martin Malette, M.A., trad. a. Membre de l'Association canadienne des réviseurs et traducteur agréé de l'Association des traducteurs et interprètes de l'Ontario.

## 1. Introduction

« Toxicomanie » s'entend des conséquences néfastes liées au besoin irrésistible de consommer des drogues. Le fardeau économique annuel associé à la toxicomanie et à l'alcoolisme s'élève à 40 milliards de dollars approximativement au Canada [1], et on l'estime à plus de 500 milliards de dollars aux États-Unis [2]. Si l'on tient compte de l'invalidité, de la morbidité et de la mortalité découlant du tabagisme et des toxicomanies comportementales (comme le jeu et l'Internet), il excède vraisemblablement les 100 milliards de dollars par année au Canada. Il existe cependant des lacunes importantes dans les services d'évaluation et de traitement de la toxicomanie au Canada : les centres spécialisés de traitement se trouvent en général dans les grands centres urbains seulement et la demande dépasse de beaucoup la capacité de traitement. En fait, environ seulement de 10 à 12 % des toxicomanes cherchent à se faire traiter [3]. Ainsi, les lacunes dans la capacité de traitement nuisent considérablement à la réussite du traitement de la toxicomanie et au rétablissement des personnes atteintes. Heureusement, on reconnaît de plus en plus les toxicomanies comme des maladies chroniques qui méritent d'être traitées médicalement et de donner droit à la protection des régimes d'assurance maladie et invalidité. L'alcoolisme et les toxicomanies figurent donc au nombre des invalidités reconnues aux termes du *Code des droits de la personne* de l'Ontario.

Ce document de travail présente un bref aperçu des principes fondamentaux de l'évaluation et du traitement des troubles liés à la toxicomanie, pour ensuite se concentrer sur les questions fréquentes dans les cas portés devant le Tribunal d'appel de la sécurité professionnelle et de l'assurance contre les accidents du travail (TASPAAT), comme celles de la douleur chronique et de la dépendance aux médicaments sur ordonnance (analgésiques narcotiques).

## 2. Définitions (tirées du DSM-IV) [4]

**Toxicomanie** : Conséquences néfastes associées au besoin irrésistible de consommer des drogues.

**Abus** : Terme clinique du DSM-IV (manuel diagnostique de l'American Psychiatric Association) utilisé pour désigner une consommation caractérisée par au moins une des quatre manifestations ci-dessous avec conséquences fonctionnelles néfastes et déficience :

- a. utilisation d'une substance dans des conditions pouvant être dangereuses;
- b. utilisation d'une substance menant à l'incapacité de remplir des obligations majeures;
- c. problèmes judiciaires liés à la mauvaise utilisation d'une substance;
- d. utilisation d'une substance malgré des problèmes interpersonnels.

**Dépendance** : Terme clinique du DSM-IV utilisé pour désigner la consommation chronique et habituelle d'une substance caractérisée par au moins trois des manifestations suivantes :

- a. manifestation d'une **tolérance** (p. ex. : réduction de l'effet produit par une même quantité ou besoin de plus grandes quantités pour maintenir le même effet);
- b. **signes de sevrage** - ensemble de signes et de symptômes se manifestant après cessation de la prise chronique (souvent quotidienne) de drogue;
- c. augmentation du temps consacré à l'obtention de la substance (besoin irrésistible de consommer la substance);
- d. abandon ou réduction d'activités sociales ou professionnelles;
- e. consommation de la substance en plus grande quantité ou pendant plus longtemps que prévu;
- f. désir persistant de diminuer ou de contrôler la prise de la substance ou échecs répétitifs d'efforts faits à cette fin;
- g. poursuite de la consommation malgré la réalisation que cela peut exacerber un problème psychologique ou physique préexistant.

### 3. Description de la pathophysiologie

- a. **Cause** : La toxicomanie est un processus biologique complexe. Selon les chercheurs, ce processus repose sur la sensibilisation du système dopaminergique mésolimbique situé dans le mésencéphale [5], lequel est situé dans le tronc cérébral, et qui est modulé par les centres nerveux supérieurs comme le cortex préfrontal. Plusieurs autres systèmes de transmetteurs convergent sur ces projections dopaminergiques mésencéphaliques, notamment les systèmes de peptides opioïdes endogènes (p. ex. : les enképhalines et les endorphines), GABAergique, glutamatergique et endocannabinoïde. Il appert que la dernière voie commune reliée aux effets d'innombrables drogues faisant l'objet d'abus est l'activation de la fonction dopaminergique mésolimbique. En fin de compte, on estime que les causes de la toxicomanie sont multifactorielles, c'est-à-dire qu'elles découlent de l'interaction de facteurs biologiques, sociaux, psychologiques et culturels).
- b. **Tableau clinique** : La toxicomanie résulte souvent d'une expérimentation sans abus ni dépendance qui se transforme rapidement en un tableau marqué par un besoin irrésistible de consommer et une perte de maîtrise menant à l'abus et à la dépendance. On présume qu'une telle progression découle d'altérations à long terme des systèmes dopaminergiques mésolimbiques et des systèmes de neurotransmetteurs apparentés.
- c. **Évolution naturelle** : La toxicomanie est généralement un trouble clinique qui survient durant l'adolescence ou au début de l'âge adulte et dont l'expression culmine au milieu de l'âge adulte. Durant les années suivantes, l'évolution de la plupart des toxicomanies aux drogues tend à connaître des hauts et des bas;

cependant, dans le cas de l'alcoolisme et des autres dépendances à des sédatifs hypnotiques, elle peut se produire plus tard (p. ex. : pendant la période de la trentaine à la cinquantaine) et être caractérisée par une progression rapide (p. ex. : le « télescopage »).

- d. **Effets du traitement sur les systèmes cérébraux jouant un rôle dans la toxicomanie** : Selon les données cliniques, le traitement et l'abstinence finissent par permettre à la fonction cérébrale de se rétablir de nombre des altérations décrites plus haut à la section « a », mais la chronologie de ce retour à la normale est inconnue. La présentation de déclencheurs de consommation (p. ex. : exposition de la personne dépendante à des personnes, des lieux ou des choses évoquant leur toxicomanie passée afin de stimuler le besoin impérieux de consommer de la drogue) dans les études indique qu'une exposition chronique à la drogue suscite le développement dans le cerveau d'un mécanisme de réponse automatique aux déclencheurs, ce qui entraîne un besoin impérieux de consommer. Il s'agit d'un médiateur immédiat de rechute.

#### 4. Comment pose-t-on le diagnostic?

- a. **Tests de diagnostic** : Généralement, l'abus de drogue est décelé au moyen d'analyses de l'urine, du sang et de la salive. Le diagnostic clinique de l'abus et de la dépendance est fondé sur les antécédents cliniques, selon des grilles diagnostiques comme celles du DSM-IV ou de la CIM-10.
- b. **Diagnostic différentiel** : Les manifestations cliniques de l'abus de drogue peuvent imiter plusieurs troubles médicaux et psychiatriques. Les analyses toxicologiques de l'urine et du sang peuvent donc fournir de précieux renseignements pour circonscrire le diagnostic différentiel et établir l'existence de l'abus.

#### 5. Facteurs de risque

Il est important de noter que des facteurs génétiques et environnementaux entraînent des vulnérabilités à l'initiation aux drogues et au maintien des comportements d'abus. Les études du registre des jumeaux qui ont combattu au Vietnam [6] offrent probablement le meilleur exemple de cette double contribution. Dans ces études, les vrais jumeaux (souvent séparés à la naissance après avoir été adoptés par des familles différentes) ont été suivis à leur retour du Vietnam (où ils avaient eu leur premier contact avec l'héroïne et d'autres drogues). La concordance la plus étroite de la consommation d'héroïne présentait l'ordre suivant : jumeaux monozygotes > jumeaux dizygotes >> frères non jumeaux, ce qui indique l'importance des facteurs génétiques dans la toxicomanie. Cependant, même chez les jumeaux monozygotes, les taux de concordance étaient de 50 à 60 %, ce qui indique l'importance des facteurs environnementaux, lesquels contribuent également à l'initiation à la drogue et au maintien de la toxicomanie.

Il est par ailleurs démontré que plusieurs caractéristiques augmentent le risque d'usage de narcotiques sur ordonnance, notamment : sexe masculin; âge inférieur à 41 ans; antécédents familiaux de consommation de médicaments sur ordonnance;

antécédents personnels d'abus de substances ou de comorbidité psychiatrique; antécédents de problèmes judiciaires et d'accidents de la route [7]; mauvaises expériences durant l'enfance [8]. La disponibilité croissante des médicaments sur ordonnance sur Internet a aussi contribué à la facilité d'accès à ces agents, compliquant ainsi les problèmes de surveillance de l'usage et de l'abus.

## 6. Controverses entourant la toxicomanie : Distinguer les faits du battage médiatique

Cette section portera sur deux controverses cliniques importantes reliées à la prescription d'analgésiques narcotiques.

- a. **Emploi non médical d'analgésiques narcotiques sur ordonnance.** Malgré la réduction des taux d'alcoolisme, de tabagisme et de consommation de drogues illégales, le taux de prescription de narcotiques analgésiques continue à augmenter en flèche [9]. Aux États-Unis, environ 5 % de la population aurait consommé des psychogènes sans ordonnance au cours du dernier mois et environ les deux tiers de ces psychogènes seraient des analgésiques narcotiques. En fait, de 1995 à 2005, le nombre d'Américains faisant un usage abusif de médicaments sur ordonnance contrôlés est subitement passé de 6,2 à 15,2 millions de personnes. Les ordonnances les plus communes aux États-Unis sont pour des médicaments à base d'hydromorphone (p. ex. : en association avec l'acétaminophène), plus de 100 millions d'ordonnances en 2005, soit beaucoup plus que pour d'autres médicaments courants sur ordonnance comme l'atorvastatine (63 millions d'ordonnances) et l'amoxicilline (52 millions d'ordonnances). Les tendances de consommation semblent similaires [1] au Canada. Le fardeau économique et social de l'abus de médicaments sur ordonnance est donc considérable et significatif, et les coûts des soins de santé des personnes touchées sont beaucoup plus élevés (8 à 9 fois plus) que ceux des personnes qui n'abusent pas de ces drogues.
- b. De nombreuses personnes qui finissent par abuser d'analgésiques narcotiques sur ordonnance présentent un syndrome de douleur non diagnostiqué ou insuffisamment traité. Malgré les préoccupations des médecins et autres fournisseurs de soins de santé selon lesquels il n'est pas souhaitable de prescrire de plus fortes doses d'analgésiques narcotiques ou de prescrire de telles substances pendant de longues périodes, il est fortement recommandé d'en prescrire à des doses suffisantes et pendant assez longtemps pour maîtriser adéquatement la douleur aiguë ou chronique [11]. Dans le cas d'un soulagement insuffisant, les patients peuvent tenter d'augmenter leur consommation pour maîtriser eux-mêmes la douleur, comportement aberrant désigné par le terme « pseudo-toxicomanie ». Dans de tels cas, on observe que : 1) les patients utilisent des doses plus fortes pour obtenir un soulagement, et non pour se sentir euphoriques; 2) une augmentation suffisante de la dose d'analgésique par le médecin traitant finit par entraîner la disparition de ce comportement aberrant. La réussite du traitement aux analgésiques narcotiques chez les patients souffrant de douleur chronique repose sur une surveillance et un suivi attentifs de la part du médecin traitant.

- c. **Traitement de la douleur aiguë ou chronique chez les patients possédant des antécédents d'abus de substances.** Dans le contexte du traitement de la douleur, > 90 % des patients ont signalé avoir reçu des opiacés pour traiter leur syndrome de douleur chronique. Le taux d'abus de médicaments dans ces contextes irait de 18 à 41 % [9], alors qu'une étude chez des patients atteints de lombalgie chronique indique une prévalence spécifique de 36 à 56 % [12]. Les antécédents d'abus de drogue ou d'alcool devraient être notés chaque fois qu'un médecin envisage de prescrire un narcotique, mais de tels antécédents ne devraient pas être considérés comme une contre-indication absolue [13], puisque ces médicaments peuvent avoir des avantages manifestes sur le plan du contrôle de la douleur chez de tels patients. Il est nécessaire d'assurer un suivi attentif de tels patients (comme pour tout autre patient à qui l'on prescrit ces médicaments). Il convient aussi de minimiser la fréquence et la quantité de telles prescriptions dans le cadre d'un plan de traitement comportant aussi des visites plus fréquentes chez le médecin prescripteur et des analyses fréquentes de dépistage de drogues dans l'urine en vue de déceler rapidement toute récurrence de la toxicomanie. Le cas échéant, le patient peut être informé qu'il doit accepter de cesser de consommer des substances illicites ou d'entreprendre un traitement de désintoxication (dont les résultats sont prouvés par analyse de l'urine), faute de quoi le traitement analgésique de la douleur pourrait être interrompu, particulièrement en raison de la crainte de surdose ou d'interactions médicamenteuses. L'emploi d'outils de dépistage, comme l'outil d'évaluation du risque des opiacés (*opioid risk tool*, ou ORT), permet aux médecins prescripteurs d'estimer le risque d'abus d'opiacés avant de commencer le traitement [14]. On recommande d'utiliser des outils, comme la mesure d'abus actuel des opiacés (*Current Opioid Misuse Measure*, ou COMM) durant le traitement pour surveiller les comportements aberrants associés aux opiacés chez les patients en thérapie de maintien analgésique aux opiacés [15].

## 7. Protocoles de prescription de narcotiques aux personnes possédant des antécédents d'abus de drogue ou d'alcool

L'emploi d'analgésiques narcotiques chez les personnes possédant des antécédents de toxicomanie est souvent vu comme contre-indiqué. Cependant, dans de nombreux cas, le recours à de tels agents représente une mesure prise avec compassion et nécessaire au soulagement d'une douleur aiguë. Il est aussi important d'adopter des stratégies visant à minimiser les risques de détournement de médicaments et de toxicomanie aux analgésiques narcotiques.

Dans les cas où de telles ordonnances s'imposent, le suivi étroit des ordonnances et de l'emploi des médicaments devrait constituer une priorité. Les agents qui ont une demi-vie plus longue et qui sont moins susceptibles d'entraîner des abus (p. ex. : la méthadone et la buprénorphine) devraient être envisagés de préférence aux agents à courte durée d'action et à courte demi-vie comme l'oxycodone et l'hydrocodone. Il est fortement recommandé de recourir à une entente de traitement aux opiacés (ETO), car un tel document permet de préciser les objectifs thérapeutiques du traitement aux opiacés, les responsabilités du patient et du médecin ainsi que de désigner une pharmacie unique pour l'exécution des ordonnances [16]. Il est

démontré que de tels plans améliorent l'observance du traitement et réduisent le risque d'emploi illicite de médicaments ou de rechute.

Les traitements pharmacologiques et comportementaux acceptés devraient être sérieusement envisagés chez ces personnes, et ce, sous surveillance médicale étroite. Les traitements pharmacologiques pour la toxicomanie aux opiacés comprennent le naltrexone (un antagoniste des opiacés utilisé dans le cadre d'une stratégie de prévention des rechutes) et les traitements de maintien par agoniste (un agoniste est un agent qui stimule un récepteur, imitant ainsi les effets du neurotransmetteur endogène), notamment la méthadone et la buprénorphine [2]. Les traitements comportementaux comprennent le counselling en matière de drogue (individuel et de groupe), les entretiens de motivation (pour solliciter l'engagement des patients et les amener à comprendre leur problème de drogue) ainsi que la formation cognitivo-comportementale et l'apprentissage social (pour enseigner aux patients à maîtriser les états de manque et à réduire l'exposition aux situations à risque élevé associées aux rechutes). Il faudrait aussi envisager des interventions thérapeutiques visant les relations dysfonctionnelles dans la vie du patient, comme celles avec le conjoint, la famille ou les deux.

## 8. Droit à une indemnité pour dépendance à la drogue par suite d'un traitement analgésique narcotique administré pour une lésion indemnisable

Il s'agit malheureusement d'une complication courante qui n'est pas toujours facile à prévoir. En fait, dans l'état actuel des connaissances, la prédiction des risques d'usage abusif de narcotiques à la suite d'un essai thérapeutique d'opiacés sous ordonnance à des fins analgésiques est loin d'être une science exacte et de meilleurs tests prédictifs sont nécessaires [11]. Malgré tout, la toxicomanie aux opiacés est une séquelle prévisible du traitement analgésique des lésions subies en cours d'emploi et, lorsqu'elle se produit, elle exige un traitement et un suivi professionnels. Par conséquent, l'indemnisation devrait être envisagée quand : 1) il y a manifestation d'un besoin irrésistible de consommer de la drogue accompagné d'une dépendance psychologique et physique ainsi que d'une atteinte considérable des capacités fonctionnelles dans les activités de la vie quotidienne; 2) les tentatives du patient et du médecin prescripteur en vue de réduire la gravité et les conséquences de la toxicomanie aux narcotiques ont échoué. Le traitement de la toxicomanie (c'est-à-dire les interventions pharmacologiques et psychosociales) est une partie obligatoire du processus d'évaluation et doit être dispensé par des professionnels expérimentés œuvrant dans un établissement agréé pour de tels traitements. Le comité ou vice-président devrait examiner si la personne toxicomane pourrait bénéficier d'une indemnité jusqu'à ce qu'elle termine avec succès un traitement en établissement ou à l'externe, le succès du traitement étant évalué par rapport à des objectifs de traitement visant à enrayer la toxicomanie et à améliorer le fonctionnement en vue d'un retour au travail.

## Références :

1. Adlaf, E.M., Begin, P., Sawka, E. (éditeurs), *L'Enquête sur les toxicomanies au Canada* (ETC). A national survey of Canadian's use of alcohol and drugs: Prevalence of use and related harms. 2005, Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies (CCLAT), Ottawa.
2. Vocci, F.J., Acri, J., Elkashef, A., *Medication development for addictive disorders: the state of the science*. Am. J. Psychiatry, 2005. 162: p. 1432-1440.
3. George, T.P., *Alcohol use and misuse*. Can Med. Assoc. J., 2007. 176(5): p. 621-622.
4. First, M.B., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)*. 4<sup>e</sup> édition. 1994, Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 886 pp.
5. Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., Swanson, J.M., Telang, F., *Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications*. Arch. Neurol., 2007. 64(11): p. 1575-1579.
6. Tsuang, M.T., Bar, J.L., Harley, R.M., Lyons, M.J., *The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned*. Harv. Rev. Psychiatry., 2001. 9: p. 267-279.
7. Gilson, A.M., Kreis, P.G., The burden of the nonmedical use of prescription opioid analgesics. Pain Med., 2009. 10(S2): p. S89-S100.
8. Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D. et coll., Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am. J. Prev. Med., 1998. 14: p. 245-258.
9. Manchikanti, L., National drug control policy and prescription drug abuse: facts and fallacies. Pain Physician, 2007. 10: p. 399-424.
10. Strassels, S.A., *Economic burden of prescription opioid misuse and abuse*. J. Managed Care Pharm., 2009. 15(7): p. 556-562.
11. Chou, R., Fanciullo, G.J., Fine, P.G., Miakowski, C., Passik, S.D., Portenoy, R.K., Opioids for chronic noncancer pain: Prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: A review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine Clinical Practice Guideline. J. Pain, 2009. 10: p. 131-146.
12. Martell, B.A., O'Connor, P.G., Kerns, P.D., Beck, W.C., Morales, K.H., Kosten, T.R., Fiellen, D.A., *Systemic review: Opioid treatment for chronic back pain: Prevalence, efficacy and association with addiction*. Ann. Int. Med., 2007. 146: p. 116-127.

13. Compton, W.M., Denisco, R, *Prescription Drug Abuse*, dans *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*, M. Galanter, Kleber, H.D., éditeur. 2008, American Psychiatric Publishing, Inc.: Washington, DC. p. 595-607.
14. Webster, L.R., Webster, R.M., Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.*, 2005. 6(6): p. 432-442.
15. Butler, S.F., Budman, S.H., Fernandez, K.C. et coll., *Development and validation of the current opioid misuse measure*. *Pain*, 2007. 130: p. 144-156.
16. Passik, S.D., Squire, P., « Current risk assessment and management paradigms: snapshots in the life of the pain specialist ». *Pain Med.*, 2009. 10(S2): p. S101-114.