



**HAL**  
open science

## Prescription des opioïdes forts en médecine générale : état des lieux en Seine-Maritime

Nicolas Calais

► **To cite this version:**

Nicolas Calais. Prescription des opioïdes forts en médecine générale : état des lieux en Seine-Maritime. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223833

**HAL Id: dumas-01223833**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223833>**

Submitted on 14 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2015

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 2015

Par

**Nicolas CALAIS**

Née le 11 Novembre 1984 à Dieppe

**Prescription des opioïdes forts en  
médecine générale : état des lieux en  
Seine-Maritime.**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Anne-Priscille DUC-TROUVIN

Membres du Jury : Madame le Professeur Anne-Marie LEROI

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

Madame le Docteur Sophie POUPLIN

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

## **Au Président du jury le Professeur Pierre DECHELOTTE**

Merci Pierre d'avoir accepté si gentiment de présider ce jury. Merci pour ton amitié, et pour ton enseignement médical. Tu m'as convaincu avec ton optimisme et ton énergie positive débordants qu'il y avait toujours quelque chose à faire, même dans les dossiers médicaux de l'impossible. Merci enfin pour ces excellents moments musicaux partagés dans la joie et la bonne humeur ; il y en aura d'autres. Reçois toute mon amitié.

## **A Madame le Professeur Anne-Marie LEROI**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury de ma thèse. En vous remerciant de votre enseignement pendant ces années d'études et notamment de votre enseignement lors du DIU Douleur, veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

## **A Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury de ma thèse. En vous remerciant de votre enseignement pendant ces années d'études et notamment de votre enseignement lors du DIU Douleur, veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

## **Au Docteur Sophie POUPLIN**

Merci Sophie de participer à ce jury. Le stage au centre de lutte contre la douleur aura été pour moi un point déterminant de ma formation et j'en garderai toujours un excellent souvenir. Merci de ton accueil et de ton enseignement. Reçois toute ma sympathie.

## **Au Directeur de thèse le Docteur Anne-Priscille DUC-TROUVIN**

Merci APDT pour ton amitié. Merci de ton accueil au centre de lutte contre la douleur et pour tes enseignements. Merci d'avoir contribué à l'ambiance si sympathique de ce dernier stage qui a pu déboucher sur ce sujet de thèse à un moment où j'étais en difficulté sur ce plan. Merci enfin pour ton travail de relecture et de critique toujours très précis et pertinent. Reçois toute mon amitié.

## **A Odile, Hélène, Marion et Francis**

Merci les Amis pour votre soutien et votre contribution efficace (mise en forme du questionnaire, envoi des questionnaires, relecture, conseils) à la réalisation de cette thèse. Recevez toute mon amitié.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéphane <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie

Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie

Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie

Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## **II - PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie

Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique

Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

#### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

# TABLE DES MATIERES

## PREMIERE PARTIE : Douleur, substances opioïdes et modalité de prescription.

1. Anamnèse.....	18
2. L'utilisation d'opioïdes forts actuellement.....	20
3. Physiologie de la douleur.....	21
3.1. Rôle de la douleur.....	21
3.2. Les voies de transmission et de perception de la douleur.....	22
3.2.1. Les nocicepteurs.....	22
3.2.2. Naissance du message nociceptif.....	23
3.2.3. Les fibres nerveuses afférentes primaires et les nerfs périphériques sensitifs.....	23
3.2.4. Au niveau du système nerveux central.....	24
3.2.4.1. Au niveau médullaire.....	24
• La jonction radiculo-médullaire.....	24
• Les neurones spinaux.....	25
• Les voies spinales ascendantes.....	27
3.2.4.2. Les voies nociceptives cérébrales.....	27
• Le relais thalamique.....	27
• Les projections corticales.....	28
• Les projections nucléaire.....	28
3.3. Deux mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur.....	29
3.3.1. La théorie du "gate control".....	29
3.3.2. Contrôle par les endorphines.....	29
3.4. Les voies inhibitrices de la douleur : Contrôles d'origine supra spinale	
3.4.1. Les voies descendantes inhibitrices.....	30
3.4.2. Au niveau thalamique.....	30
3.4.3. Les contrôles inhibiteurs diffus.....	31
4. Les recommandations.....	32
4.1. Principes généraux .....	32
4.1.1. Indications.....	32
4.1.1.1. Dans les douleurs cancéreuses.....	32
4.1.1.2. Dans les douleurs non cancéreuses.....	32
4.1.2. Mise en place d'un traitement par opioïdes forts.....	33
4.2. Classification des opioïdes.....	35
4.2.1. Les antalgiques opioïdes faibles (2 <sup>ème</sup> niveau OMS).....	35
4.2.2. Les antalgiques opioïdes forts (3 <sup>ème</sup> niveau OMS).....	35
4.2.2.1. La morphine (Skenan <sup>R</sup> , Moscontin <sup>R</sup> ).....	36
4.2.2.2. L'oxycodone (Oxycontin <sup>R</sup> , Oxynorm <sup>R</sup> ).....	36
4.2.2.3. Le fentanyl (Durogesic <sup>R</sup> , abstral <sup>R</sup> , actiq <sup>R</sup> , effentora <sup>R</sup> , instanyl <sup>R</sup> , pefcent <sup>R</sup> ).....	38
4.2.3. Les autres opioïdes.....	39
4.3. Choix de la forme galénique .....	39
4.4. Titration .....	39
4.5. Traitement d'entretien.....	40

4.6.	Prescription.....	41
4.7.	Les effets indésirables de la morphine orale.....	42
4.8.	La rotation des opioïdes.....	43
4.9.	Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes.....	44
4.10.	Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes.....	44

**DEUXIEME PARTIE : Prescription des opioïdes forts par les médecins généralistes : état des lieux en Seine-Maritime.**

1.	OBJECTIFS.....	46
2.	METHODE.....	46
3.	RESULTATS.....	47
3.1.	Echantillon.....	47
3.2.	Les pratiques de prescription.....	48
3.2.1.	Concernant la prescription des OF.....	48
	• Recours aux opioïdes forts.....	48
	• Initiation d'un traitement par OF.....	49
	• Utilisation des échelles d'évaluation de la douleur.....	50
	• Type de douleur lors de l'initiation d'un OF.....	50
	• Formes galéniques lors de l'initiation .....	52
	• Posologie d'initiation .....	53
	• Formes galéniques les plus souvent utilisées .....	54
	• Arrêt du traitement par OF .....	54
3.2.2.	Caractéristiques des prescripteurs de forme transdermique.....	55
	• Le sexe.....	55
	• L'âge.....	55
	• L'utilisation de l'EVA. ....	56
	• Le recours aux morphiniques. ....	56
	• Le type de douleur.....	56
	• Les facteurs influençant la prescription.....	56
	• Les effets secondaires redoutés.....	57
	• Prescription de médicaments préventifs des effets secondaires...	57
3.3.3.	Mise en évidence de différences de pratiques .....	58
3.3.4.	Concernant le suivi des patients.....	59
	• Réévaluation des patients après introduction d'un OF.....	59
	• Effets secondaires .....	59
	• Contrôle de la douleur .....	61
3.3.5.	Les facteurs influençant la prescription d'OF.....	62
	• Freins à la prescription .....	62
	• Réticences par rapport au médicament en lui-même.....	63
	• Age du patient.....	63
	• Influences extrinsèques .....	64
	• Référent douleur.....	64
4.	DISCUSSION .....	64
4.1.	L'échantillon.....	64
4.2.	Les pratiques de prescription.....	65

4.3.	Les recommandations.....	66
5.	CONCLUSION.....	69
6.	BIBLIOGRAPHIE.....	70
7.	ANNEXES 1 : Le questionnaire.....	71

# PREMIERE PARTIE

## Douleur, Substances opioïdes et recommandations de prescription.

### 1. Anamnèse :

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion »

Telle est la définition proposée en 1979 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) devant la subjectivité du phénomène.

Si la connaissance de la physiopathologie et des voies de la douleur est récente, l'usage des antalgiques remonte bien plus loin.

Certains analgésiques du grec « an » (sans) et « algos » (douleur) ont été utilisés depuis des millénaires. C'est le cas de l'opium, dès 3400 ans avant J-C, cultivé par les Egyptiens, les Sumériens, les Babyloniens et les Assyriens <sup>(8)</sup>.

La morphine est le premier alcaloïde naturel connu de l'opium. Elle tient son nom de la divinité Morphée, dieu grec du rêve. L'opium brut est mélangé à de l'éthanol et la morphine extraite se présente sous la forme d'une poudre blanche. Elle possède quatre types de récepteurs (mu, kappa, delta, ORL1) dans le corps humain, ce qui lui confère ses propriétés analgésiques.

En Egypte et en Mésopotamie, les médecins prescrivaient du jus de pavot dont l'absorption s'accompagnait de prières, d'incantations, d'amulettes et de rites religieux. Homère décrit comment Hélène de Troie en ajoutait au vin pour égayer ses invités. L'empereur romain Néron parvint à succéder au trône de sa mère après en avoir utilisé pour éliminer ses rivaux. Pendant les périodes des invasions barbares l'opium disparut de l'Europe occidentale, pour réapparaître en Orient, à Bagdad<sup>(10)</sup>.

En 1130 après J-C, le médecin Abulrayan al Biruni notait que certains pèlerins à la Mecque succombaient à la suite de surdoses<sup>(10)</sup>. Il avait ainsi pu établir les dix principaux symptômes de surdosage : « léthargie, tétanie, démangeaisons incontrôlables, larmoiement, paralysie de la langue, les extrémités et les ongles décolorés, transpiration abondante, vomissements douloureux mais inefficaces, des convulsions et la mort ».

La première introduction de l'opium en Europe remonte au XIV<sup>ème</sup> siècle ; on attribue son utilisation dans la pharmacopée occidentale à PARACELSE.

Des siècles plus tard, la culture de l'opium a déménagé de continent. Sous l'Empire ottoman, les champs de pavots s'étendaient sur des centaines de kilomètres

en Turquie. Au XVIII<sup>ème</sup> siècle, la production a migré vers la vallée du Gange, où les plantations étaient contrôlées par les potentats locaux jusqu'à ce que les colons britanniques s'en emparent.

Dès lors, le plus grand usage de l'opium comme agent thérapeutique survint à l'époque victorienne, qui a marqué le point culminant du commerce de l'opium avec la Chine<sup>(11)</sup>. A cette époque, la consommation de l'opium était largement répandue en Angleterre. Ainsi, il était vendu comme médicament apaisant pour les bébés ou rajouté à la bière pour les travailleurs agricoles<sup>(10)</sup>. Cette période a également vu le développement de la morphine (1816) et une longue liste d'alcaloïdes de l'opium, conduisant à leur utilisation pour les patients et dans la fabrication de médicaments brevetés<sup>(11)</sup>.

Pendant la première guerre mondiale, un grand nombre de soldats dans les tranchées tenaient grâce à l'opium<sup>(10)</sup>. On l'avait déjà utilisé à grande échelle sur les champs de bataille de Crimée (1854-1855) et lors de la guerre de Sécession aux Etats-Unis mais dès la fin de la guerre, apparut « la maladie du soldat », toxicomanie engendrée par l'emploi important de la morphine.

D'abord iatrogène, la toxicomanie à la morphine devient rapidement hédoniste et sévit dans les milieux huppés, dans le corps médical, chez les femmes (surnommées « les morphinées ») et au sein des milieux intellectuels.

Dès 1872, LAHER en Allemagne mène des études cliniques sur la dépendance à la morphine. Le docteur LEWINSTEIN et le pharmacologue Louis LEWIN attirent l'attention sur la dépendance physique entraînée par la morphine en 1877, et ils parlent pour la première fois de « morphinisme », intoxication chronique par la morphine ou ses sels.

L'apparition de la morphinomanie et de la toxicomanie à l'opium aboutit à une série de mesures restrictives et de lois internationales.

La loi française du 29 octobre 1846 réprimait déjà ces abus. En 1895, est créée une commission officielle constituée de médecins, sous l'égide du ministère de la justice destinée à lutter contre les toxicomanies.

En 1912 à La Haye, les premières mesures internationales concernant la culture, la transformation et le commerce de l'opium sont prises.

En 1914 aux Etats-Unis, est votée la « Harrison Act », première loi contre les toxicomanies, qui limite l'usage de la morphine à l'usage médical.

Le 12 juillet 1916, en France, les scandales toujours plus nombreux auxquels donnaient lieu l'usage des substances toxiques et l'insuffisance de la loi de 1846, ont amené les législateurs à édicter des mesures spéciales et à voter une loi sur l'importation et l'usage des substances vénéneuses. Ces substances sont alors classées en tableau A, B et C. La morphine est classée dans le tableau B et n'est délivrée que sur prescription médicale. Cette loi est modifiée par deux décrets le 14 septembre 1916 et le 20 mars 1930.

Outre le fait d'être un des plus vieux traitements du monde, l'opium a également participé au développement de la recherche pharmaceutique. Il y a 200 ans, la morphine fut le premier composé pur, pharmacologiquement actif, produit à partir de l'opium extrait de graines de capsules de pavot *Papaver somniferum* <sup>(9)</sup>.

Cette découverte majeure a montré qu'il était possible d'extraire et de purifier des composés pharmacologiquement actifs à partir de plantes. Ce fut le début de nombreuses découvertes telles que les antibiotiques (pénicilline, érythromycine) provenant de champignons, la digoxine extraite de la digitale ou l'acide salicylique dérivé de l'écorce de saule.

Le XX<sup>ème</sup> siècle se révèle riche en découvertes pharmacologiques : synthèses des différents morphiniques agonistes et antagonistes ; mise en évidence des récepteurs morphiniques et des endorphines au début des années 1970 ; clonage des trois récepteurs morphiniques principaux ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ).

La découverte de la morphine marqua le début de l'Ere moderne en matière de traitements médicamenteux. Historiquement, l'extraction de la morphine est la première extraction du principe actif d'une plante.

Ceci dit, une crainte majeure de la morphine naquit suite à l'apparition de la morphinomanie et des différentes lois répressives édictées alors, relève Louis BRASSEUR<sup>(20)</sup>. Cette peur tenace persiste encore actuellement dans l'esprit du corps médical et de certains patients, malgré l'utilisation croissante de la morphine à des fins thérapeutiques.

Les années 1990 sont une décennie capitale au cours de laquelle le maniement des opioïdes forts est maîtrisé, enseigné et la législation progressivement mise en place. Cette période voit se développer l'utilisation sous-cutanée de morphine pour aboutir au concept d'analgésie auto-contrôlée et est marquée par l'avènement de préparations de morphine à libération prolongée (Moscontin<sup>R</sup> en 1987, Skenan<sup>R</sup> en 1992) qui améliorent le confort du patient.

## **2. L'utilisation d'opioïdes forts actuellement :**

De nombreuses publications soutiennent que la douleur est insuffisamment prise en charge par les différentes disciplines médicales<sup>(40)</sup>.

En médecine générale, 40% des consultations relevées par l'Observatoire de la Médecine Générale comportent une plainte douloureuse<sup>(40)</sup>.

Aujourd'hui les prescriptions d'opioïdes forts sont de pratique courante pour de nombreuses indications et ont fait preuve d'efficacité qu'il s'agisse de douleurs aiguës, chroniques ou de douleurs cancéreuses.

Aux urgences, 60 % des patients ressentent une douleur aiguë et pour 85% d'entre eux, la douleur constitue le principal motif de recours<sup>(28)</sup>. La douleur en situation d'urgence est fréquente mais reste encore insuffisamment prise en considération, que ce soit dans les services d'urgence intra-hospitaliers<sup>(30,31,32)</sup> ou extrahospitaliers<sup>(33,34)</sup>. Or le recours à la morphine se justifie d'emblée dès lors que les douleurs aiguës sont intenses, définies par un score > 6 /10 sur une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle numérique (EN) ou lorsqu'une douleur modérée est

insuffisamment calmée par les analgésiques non morphiniques<sup>(29)</sup>. Dans les douleurs aiguës par exemple, lorsqu'elles sont d'intensité sévère à modérée (douleur postopératoire) la revue systématique Cochrane<sup>(14)</sup>(2009) a montré la supériorité de l'oxycodone associée au paracétamol par rapport au placebo pour toutes les doses et globalement, l'efficacité de l'oxycodone seul LI ou LP à une dose supérieure à 5mg.

En ce qui concerne les douleurs chroniques, leur prévalence varie de 10,1 % à 55,2 % selon les études françaises et internationales<sup>(27)</sup>. Elles sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes, en moyenne 39,6 % [13,4-55,5] versus 31 % [9,1-54,9], et augmentent avec l'âge, surtout au-delà de 65 ans. La prévalence de la douleur chronique sévère, est évaluée à 11 % chez l'adulte et 8 % chez l'enfant<sup>(27)</sup>. Devant une telle prévalence, l'utilisation d'opioïdes forts est bien sûr très importante. On pourra utiliser avec intérêt de l'oxycodone par exemple, puisque dans cette indication l'étude Markenson<sup>(15)</sup>(2005) a montré, que lorsque les douleurs étaient rhumatologiques, d'intensité modérée à sévère, l'oxycodone était supérieur au placebo. De même, concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques du diabétique, l'étude Gimbel<sup>(16)</sup>(2003) a montré l'efficacité de l'oxycodone par rapport au placebo ou l'étude Anna<sup>(17)</sup>(2008) la supériorité de l'association oxycodone/gabapentine à l'association placebo/gabapentine. Les douleurs post-zostériennes peuvent elles aussi être traitées au moyen d'un opioïde fort avec une meilleure efficacité qu'au moyen d'un placebo d'après l'étude Watson (1998).

Enfin la prise en charge de la douleur cancéreuse doit constituer une préoccupation constante pour le clinicien<sup>(7)</sup>. En 1995, en France, le nombre de nouveaux cas de cancers a été estimé globalement à près de 240000 et l'incidence du cancer a augmenté de 63% au cours de la période 1978-2000, passant de 170000 nouveaux cas en 1980 à 278000 nouveaux cas en 2000. Une étude récente estime à 620000 le nombre de malades suivis en 2000 pour un cancer diagnostiqué moins de 5 ans auparavant (prévalence à 5 ans) ce qui permet de penser que le nombre total de malades suivis en permanence, dépasse le million. L'incidence de la douleur dépend du type et du stade de la maladie cancéreuse. Au moment du diagnostic et aux stades précoces du cancer, 30 à 45% des malades ont une douleur modérée à sévère sur les échelles d'évaluation<sup>(20)</sup>. Ce pourcentage passe en moyenne à 75% aux stades avancés. Parmi les malades algiques, 40 à 50% ont une douleur d'intensité moyenne ou forte, 25 à 30% décrivent une douleur très forte<sup>(21)</sup>. Un nombre, difficile à estimer, de malades guéris présente des douleurs séquellaires du cancer et/ou des traitements. En ce qui concerne le traitement de ces douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse on s'accorde sur l'échelle à trois niveaux de l'OMS<sup>(2)</sup> validée par plusieurs études. Environ 80 % des patients peuvent être correctement soulagés<sup>(28)</sup> en appliquant ces recommandations « à la lettre », d'où l'intérêt aujourd'hui reconnu<sup>(19)</sup> du recours aux opioïdes forts en troisième niveau.

### **3. Physiologie de la douleur :**

#### **3.1. Rôle de la douleur :**

Les stimuli nociceptifs<sup>(4,5)</sup> ont en commun de menacer l'intégrité du corps et d'activer un ensemble de récepteurs sensoriels : les nocicepteurs. Au sein des

systèmes sensoriels, on reconnaît une fonction spécifique à la nociception dans la mesure où elle peut être considérée comme un système d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est d'en supprimer la cause et par conséquent d'en limiter les conséquences.

Il est actuellement parfaitement admis qu'une douleur chronique a une double dimension : sensorielle et psychologique<sup>(22)</sup>.

La dimension sensorielle représente la composante neurologique à l'origine de la sensation douloureuse. Le cerveau possède ainsi une fonction discriminative lui permettant de distinguer avec la plus grande précision l'intensité de la douleur, la nature de l'agression, sa durée et sa localisation.

La dimension psychologique est quant à elle une véritable variante individuelle. Elle représente la réponse affective-émotionnelle, cognitive et comportementale à une agression douloureuse.

## **3.2. Les voies de transmission et de perception de la douleur :**

### **3.2.1. Les nocicepteurs :**

Au niveau du système nerveux périphérique (SNP). Il est généralement admis qu'il n'existe pas de structure spécifique histologiquement individualisée, pour capter la douleur<sup>(4, 5)</sup>. Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses. Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, classées en fibres myélinisées et non myélinisées.

Deux types de nocicepteurs cutanés sont présents au niveau de la peau glabre ainsi que dans les zones poilues :

-Des nocicepteurs uni-modaux qui ne sont activés que par des stimulations mécaniques intenses : ce sont des mécano-nocicepteurs électivement en relation avec les fibres A $\delta$ .

-Des nocicepteurs polymodaux de loin les plus nombreux qui répondent non seulement aux modalités précédentes de stimulation physique mécanique mais également à des stimulations de nature thermique ou chimique (chimiorécepteurs). La répétition d'un stimulus provoque une sensibilisation des récepteurs entraînant un abaissement de leur seuil et une amplification de leurs réponses. Ils sont associés principalement aux fibres C. Des travaux récents ont par ailleurs mis en évidence la présence de nocicepteurs polymodaux dans la peau, les viscères et les articulations qui sont dits « silencieux », car ils ne peuvent pas être activés dans les conditions normales, mais le sont dans des conditions pathologiques, en particulier lors des processus inflammatoires chroniques.

### **3.2.2. Naissance du message nociceptif :**

Le système nociceptif peut être activé par une grande variété de formes d'énergie (mécanique, thermique, chimique...) capables de provoquer une réelle lésion tissulaire<sup>(22)</sup>. La lésion tissulaire provoquée est responsable d'une série d'évènements étroitement liés aux processus inflammatoires venant prolonger l'activation des nocicepteurs et surtout induire une sensibilisation.

Les mécanismes de la genèse des messages nociceptifs ne sont pas élucidés entièrement. Néanmoins, il est bien établi que de nombreuses substances chimiques (bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines, ions hydrogène) sont libérées lors des lésions tissulaires par les cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, lymphocytes, macrophages, mastocytes). Par ailleurs, des neuropeptides tels la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) contenus dans certaines cellules des ganglions spinaux peuvent être libérés au niveau périphérique par le classique réflexe d'axone .

Ainsi, il apparaît que toute une myriade de substances chimiques très diverses dite « soupe périphérique » interagissant entre elles, peut moduler l'activité des nocicepteurs rendant les approches pharmacologiques complexes.

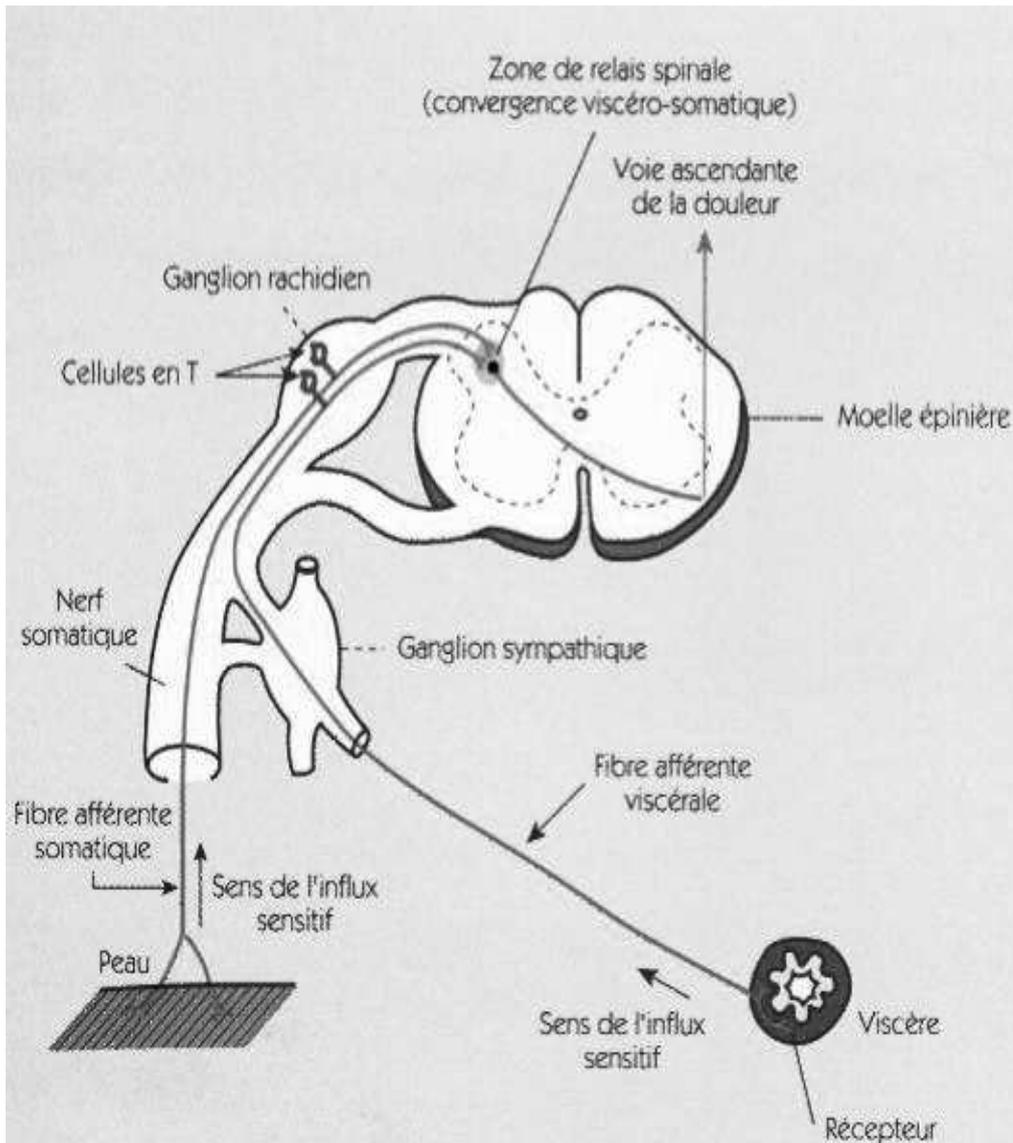
### **3.2.3. Les fibres nerveuses afférentes primaires et les nerfs périphériques sensitifs<sup>(4, 5)</sup> :**

La fibre nerveuse est en fait le prolongement périphérique ou axone du premier neurone\* ou « proto-neurone » dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal ou le ganglion trigéminal de Gasser. Les fibres sensibles ne sont pas uniformes ; elles propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leur diamètre et à l'épaisseur de leur gaine de myéline.

Les premières études physiologiques effectuées chez l'homme ont montré que la sensation douloureuse résultait de la mise en jeu de fibres à conduction lente : les fibres A $\delta$  faiblement myélinisées et les fibres C, non myélinisées.

Les fibres C sont les plus nombreuses puisqu'elles constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales.

L'activation des fibres A $\delta$  produit une douleur rapide (300 ms après le stimulus) bien localisée et à type de piquûre déclenchant immédiatement un réflexe protecteur de retrait. Les fibres C sont responsables d'une douleur tardive (1 s après le stimulus), mal localisée plus diffuse et à type de brûlure traduisant une lésion tissulaire persistante.



*\*Schéma des voies de perception et de conduction de la douleur (Google images).*

### 3.2.4. Au niveau du système nerveux central :

#### 3.2.4.1. Au niveau médullaire :

- **La jonction radiculo-médullaire :**

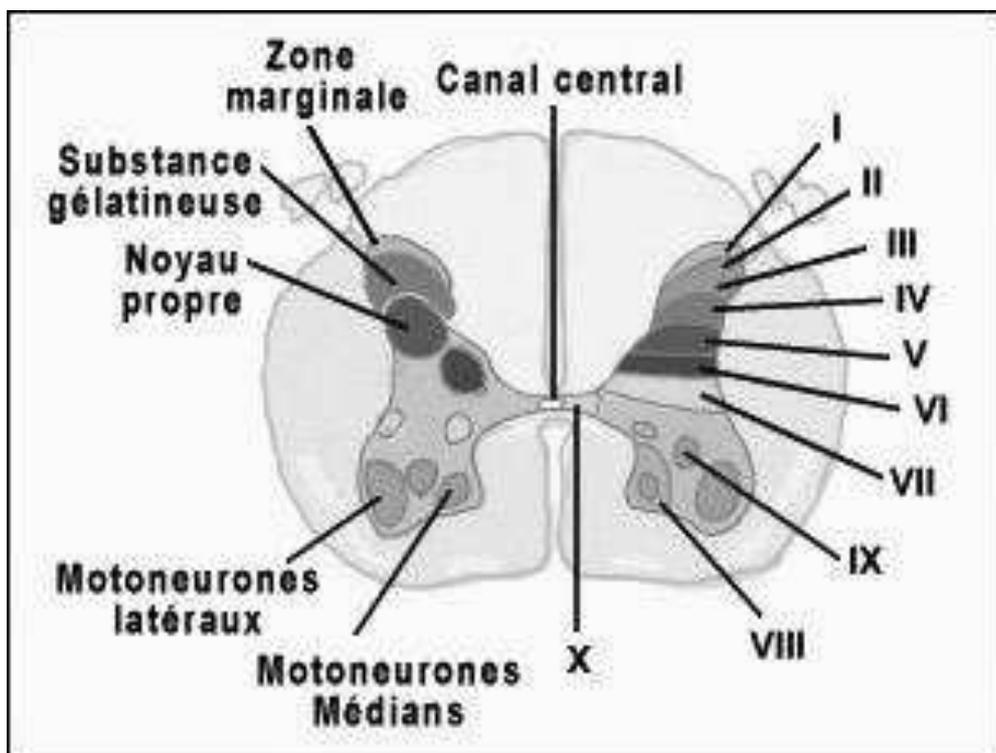
Après avoir emprunté le nerf périphérique puis pour certains un plexus, l'influx nociceptif se dirige vers le nerf spinal\*. Toutes les fibres périphériques afférentes (dendrites du 1er neurone) possèdent un corps cellulaire au niveau du ganglion spinal

situé sur la racine spinale dorsale. Dans la majorité des cas, les afférences du système nerveux central gagnent la moelle spinale par les racines dorsales ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens.

Les fibres nociceptives ne se destinent pas à un seul étage spinal (myélomère). En effet, chaque fibre se trifurque, donnant des branches pour le niveau correspondant à son métamère et des branches ascendantes et descendantes qui vont parcourir le tractus dorsolatéral de Lissauer. Ceci a pour conséquence une diffusion de l'information aux étages métamériques adjacents permettant notamment l'élaboration de réflexes spinaux plurisegmentaires.

- **Les neurones spinaux**

La terminaison de l'axone du protoneurone se fait au niveau de la substance grise spinale. Selon la nomenclature de Rexed<sup>\*\*\*</sup>, la substance grise a été divisée en dix couches, les 5 premières correspondent à la corne postérieure<sup>\*\*</sup>, les couches VI et VII à la zone intermédiaire, les couches VIII et IX à la corne antérieure et la couche X à la zone périépendymaire. La couche I est également dénommée zone marginale, la couche II substance gélatineuse.

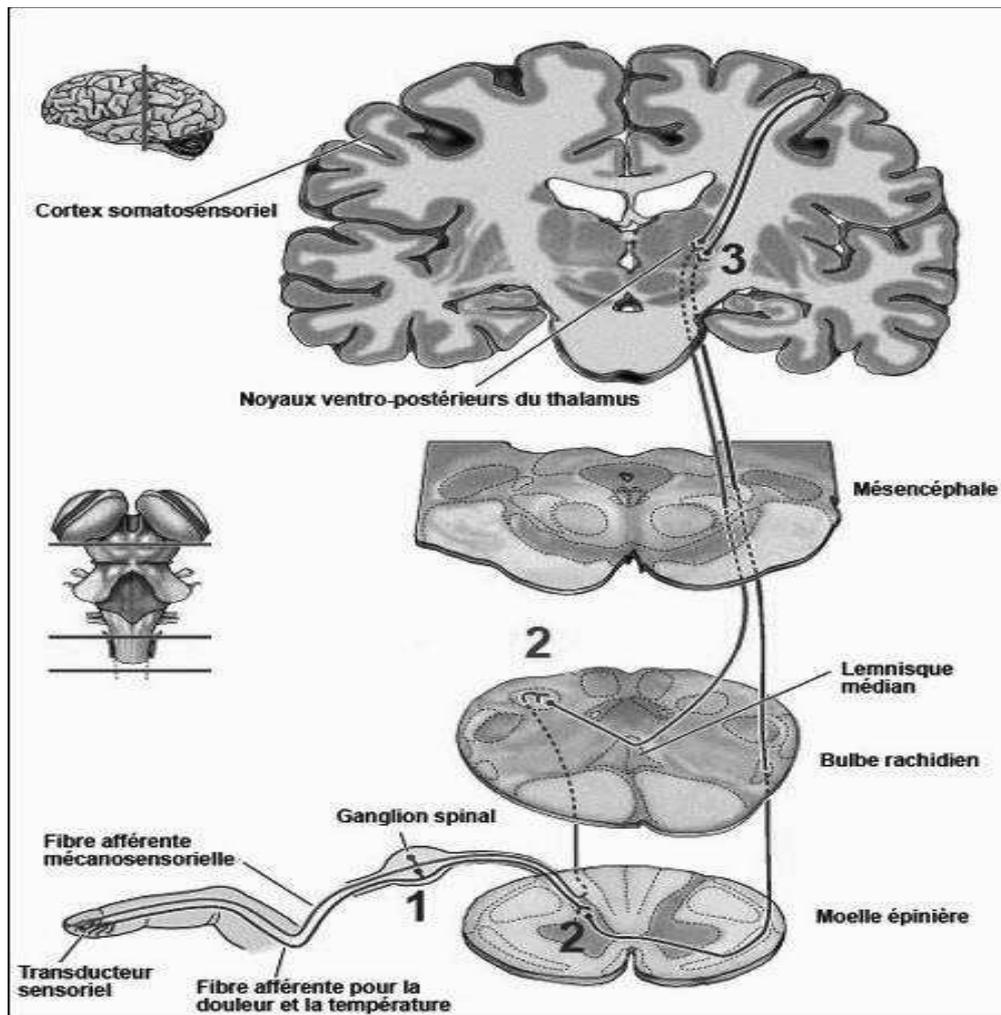


*\*\*Organisation selon nomenclature de REXED (35)*

Les fibres myélinisées A $\alpha$  $\beta$  se divisent en deux contingents\*\*\* :

- le premier emprunte les cordons postérieurs pour atteindre les noyaux de Gracile et cunéiformes où ils activent des neurones du système lemniscal responsable des sensibilités tactiles et proprioceptives.
- le second bifurque pour entrer dans la substance grise médullaire et se terminer dans les couches III, IV.

Les fibres myélinisées de petit diamètre A $\delta$  et non myélinisées C se projettent sur les couches I et II \*\* (substance gélatineuse de Rolando) de l'apex de la corne dorsale spinale. Ces synapses s'établissent avec deux types de deutoneurones (2ème neurone de la voie nociceptive):



\*\*\*Voies ascendantes de conduction de la douleur (35).

A partir de ce relais dans la corne dorsale, s'organisent des circuits réflexes spinaux par l'intermédiaire de chaînes d'interneurones, notamment vers la corne ventrale et les motoneurones des muscles fléchisseurs des membres (réflexe de retrait en flexion) ou vers la zone intermédiaire végétative de la moelle à l'origine de réflexes végétatifs spinaux à la douleur. La pharmacologie de la corne dorsale de la moelle

épineière est très riche. La majorité des neurotransmetteurs ainsi que leurs récepteurs respectifs présents dans le système nerveux central sont retrouvés à ce niveau.

- **Les voies spinales ascendantes :**

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques vont projeter leurs informations au neurone thalamique\*\*\* (3<sup>ème</sup> neurone de la voie nociceptive) par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux ascendants.

Après avoir croisé la ligne médiane (décussation) au niveau de la commissure grise ventrale, les axones des neurones nociceptifs de l'apex de la corne dorsale se dirigent vers le cordon ventro-latéral de l'hémi-moelle controlatérale pour former le faisceau spinothalamique. La conséquence fonctionnelle de ce croisement anatomique est que le cerveau droit reçoit et perçoit les informations douloureuses provenant de l'hémicorps gauche et inversement. Ce faisceau transmet essentiellement des influx résultant de l'activation de nocicepteurs somatiques et viscéraux, et de récepteurs au chaud et au froid.

### **3.2.4.2. Les voies nociceptives cérébrales :**

Les structures cérébrales dites supraspinales impliquées dans les mécanismes de transmission et de perception de la douleur, sont multiples, complexes et actuellement beaucoup moins connues que l'organisation de la moelle épinière.

- **Le relais thalamique :**

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Les axones des neurones nociceptifs médullaires après avoir emprunté le faisceau spino- thalamique se terminent en faisant synapse avec les neurones thalamiques :

La voie spino-thalamique accompagnant la voie lemniscale se projette avec une somatotopie précise dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) homolatéral du thalamus latéral contenant le corps du troisième neurone de la voie nociceptive.

Les afférences de la face d'origine trigéminal se projettent plus médialement sur le noyau ventro-postéro-médian :

Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette sur les noyaux intralaminaires, parafasciculaire, submédius du thalamus médian. Ces noyaux constituent un prolongement supérieur de la substance réticulée. A partir de ceux-ci, l'information nociceptive va être « diffusée » à de nombreuses régions cérébrales.

- **Les projections corticales :**

Il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur. Les techniques modernes de marquage de fibres, d'immunohistochimie et d'imagerie ont permis de mieux préciser ce circuit complexe dans lequel l'hypothalamus, le cortex somesthésique et le système limbique jouent un rôle important.

Le gyrus pariétal post-central reçoit les axones des neurones thalamiques du VPL. Ces axones se terminent préférentiellement dans la couche IV du gyrus somesthésique primaire (SI) à sa partie antérieure (aire 3A de Brodman) pour les influx d'origine musculaire et articulaire et à sa partie moyenne (aire 3B et 2) pour les influx d'origine cutanée. L'aire SI est richement connectée avec l'aire somesthésique secondaire SII située au pied du gyrus post-central qui pourrait également recevoir des informations nociceptives.

La projection des voies nociceptives à partir du thalamus non spécifique sur la région préfrontale est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. La déconnexion frontale enlève l'aspect de « souffrance » de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation (l'aire SI restant informée).

La projection à partir de la formation réticulée sur les aires limbiques : cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur et sur l'amygdale temporale, joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives. Il permet notamment de reconnaître un contexte spatial et social à risque et permet ainsi un comportement adapté à des stimulations potentiellement nociceptives (réponse d'évitement, fuite, anticipation).

- **Les projections nucléaires :**

- La projection d'informations nociceptives sur l'hypothalamus, principale structure régulatrice végétative est à l'origine des réponses neuroendocrines à la douleur (augmentation de la sécrétion d'hormones médullo-surrénaliennes par exemple).

- Sur le striatum ces projections seraient à l'origine de réponses semi-automatiques et automatiques élaborées après une stimulation douloureuse.

Les voies nociceptives afférentes, relativement spécifiques, sont en permanence modulées par des systèmes régulateurs, essentiellement inhibiteurs, au niveau de leurs divers relais du système nerveux central (corne dorsale spinale, tronc cérébral, thalamus...). Cette modulation s'exerce par l'intermédiaire des informations sensorielles non douloureuses et des structures supra spinales.

Le 1er niveau d'intégration s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle qui représente un siège important de la modulation du message nociceptif. Elle réalise un véritable filtre où convergent de nombreux mécanismes modulateurs sur l'entrée des afférences nociceptives dans la moelle spinale.

### **3.3. Deux mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur :**

#### **3.3.1. La théorie du "gate control" :**

« Théorie du contrôle de la porte » ou « théorie du portillon », elle postule que les messages tactiles véhiculés par les fibres de gros calibre ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ), véhiculant des messages non nociceptifs bloquent les informations nociceptives (véhiculées par les fibres  $A\delta$  et C) à leur entrée dans la moelle épinière et leur « ferment la porte ». Les fibres cordinales postérieures de gros calibre émettent en effet des collatérales destinées à l'apex de la corne dorsale. Ces collatérales exerceraient une inhibition par l'intermédiaire d'interneurones de la substance gélatineuse sur le 1<sup>er</sup> relais de la voie nociceptive. La réponse d'un neurone excité par un influx douloureux pourrait ainsi être inhibée par un message simultané non nociceptif.

#### **3.3.2. Contrôle par les endorphines :**

Il existe également un certain nombre de peptides opioïdes se comportant comme des morphines endogènes<sup>(6)</sup> (endorphines ou endomorphines) et dont les récepteurs sont impliqués dans les effets analgésiques de la morphine. Ils agissent selon leur nature sur trois types de récepteurs : les récepteurs mu, kappa et delta.

Il s'agit :

De la B-endorphine, ligand des récepteurs mu impliqués dans l'analgésie surtout supraspinale.

De la dynorphine A, ligand des récepteurs kappa qui sont surtout impliqués dans l'analgésie spinale.

Des enképhalines qui stimuleraient les récepteurs mu et delta.

Des endorphines I et II qui ont une haute affinité pour les récepteurs mu.

L'action antalgique des morphiniques au niveau spinal s'expliquerait d'une part par l'activation directe des récepteurs médullaires aux endorphines et par l'activation des voies inhibitrices supra-spinales d'autre part.

Par l'intermédiaire des récepteurs aux endorphines, les morphiniques dépriment la transmission synaptique des fibres afférentes primaires et dépriment les potentiels d'action post- synaptiques des deutoneurones.

### **3.4. Les voies inhibitrices de la douleur : Contrôles d'origine supra spinale :**

#### **3.4.1. Les voies descendantes inhibitrices :**

Elles s'établissent à partir de certaines régions du tronc cérébral qui sont à l'origine de voies descendantes essentiellement inhibitrices en direction de l'apex de la corne dorsale. Les monoamines comme la sérotonine et la norépinéphrine jouent un rôle primordial.

La voie la mieux connue implique la substance grise périaqueducale/périvericulaire et les noyaux du raphé du bulbe. La substance périvericulaire et la substance grise périaqueducale (située autour de l'aqueduc du mésencéphale) contiennent des neurones riches en récepteurs aux endorphines. Leur activation conduit à l'activation de neurones sérotoninergiques, situés au niveau du raphé du bulbe (région médiane du bulbe). Ces voies descendantes inhibitrices se projettent directement à travers le faisceau dorsolatéral sur l'apex de la corne dorsale de la moelle. La conséquence est une augmentation des taux médullaires de sérotonine et de norépinéphrine qui provoquent la libération de substances opioïdes endogènes. Ces substances opioïdes exercent une inhibition pré et post synaptique sur les afférences primaires de la corne dorsale par l'intermédiaire de récepteurs opioïdes spécifiques. Outre leur action directe sur les récepteurs opioïdes médullaires, les morphiniques agissent donc également par l'intermédiaire de la substance grise périaqueducale et périvericulaire dont les fibres se projettent sur la moelle. Ils ont enfin une action centrale dépressive directe en diminuant les réactions neurovégétatives et psychoaffectives.

#### **3.4.2. Au niveau thalamique :**

Le thalamus représente également une structure de "filtrage" actuellement moins bien connue sur le plan physiologique.

Deux théories sont proposées :

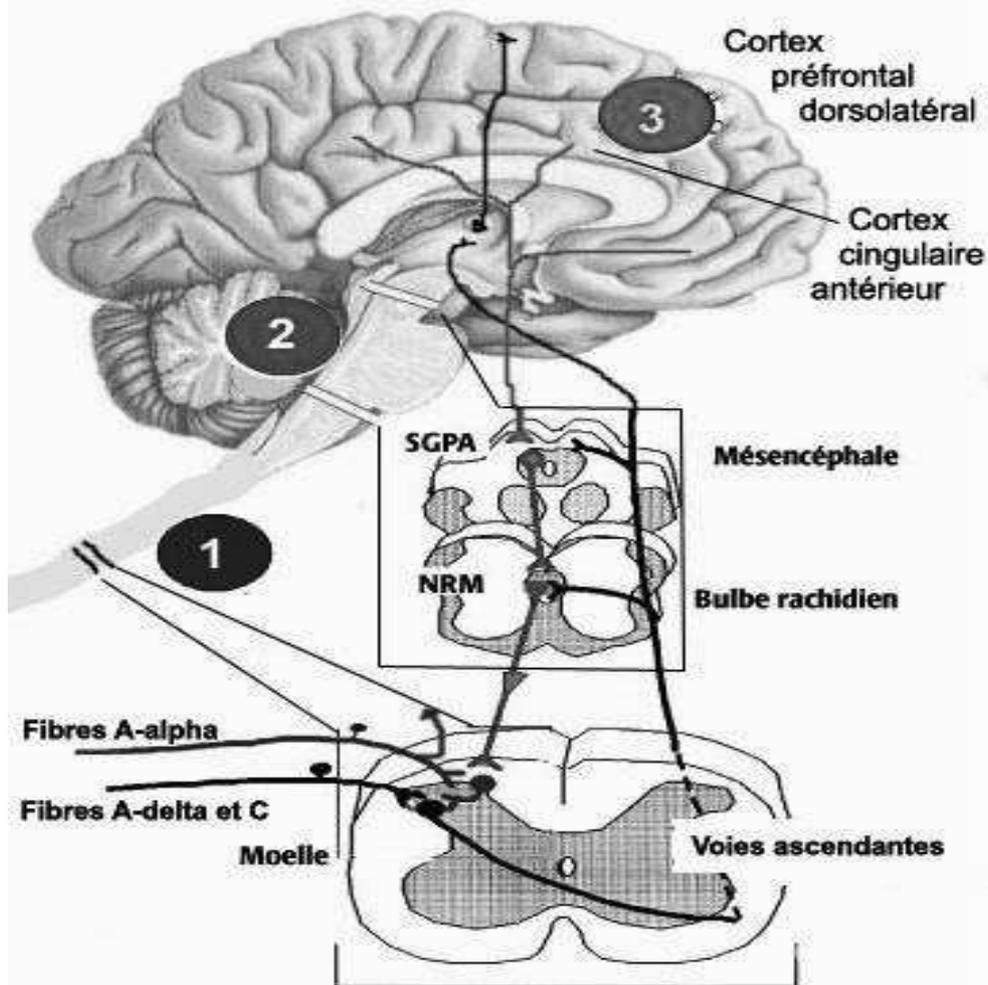
L'existence d'un "gate control" au niveau du VPL exercé par la voie lemniscale, similaire à celle de la corne dorsale.

Le rôle du noyau réticulaire, noyau situé à la périphérie du thalamus, est évoqué. Il reçoit des collatérales des projections corticales et thalamiques et exerce un contrôle inhibiteur sur les noyaux du thalamus.

### 3.4.3. Les contrôles inhibiteurs diffus :

Un stimulus nociceptif activant les voies ascendantes nociceptives entraîne en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle qui ne sont pas concernés par le stimulus initial. Ce mécanisme permet "d'éteindre" les informations nociceptives éventuelles entourant la stimulation nociceptive qui induit ces contrôles. Ceci permet d'augmenter le contraste de la sensation douloureuse (augmentation du rapport intensité de la stimulation / intensité du bruit de fond).

Ces contrôles seraient liés à l'activation par le passage des influx nociceptifs dans le tronc cérébral, de noyaux à l'origine d'une voie descendante dans le cordon dorsolatéral de la moelle. Cette voie posséderait une action inhibitrice bilatérale sur tous les niveaux de la corne dorsale non concernés par la stimulation initiale.



*Les voies de contrôle de la douleur (35) :*

En rouge : les contrôles descendants d'origine supra-spinale (ou centrale) associés à des facteurs psychologiques

En vert : les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives

En mauve : les contrôles segmentaires d'origine périphérique non douloureuse

## **4. Les recommandations :**

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiées initialement en 1986.

De nombreuses recommandations ont été élaborées par différentes sociétés savantes et agences nationales de médicament, quant à la prescription des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses<sup>(38)</sup>. Toutes sont convergentes et insistent sur la nécessité d'un diagnostic précis et d'un échec des thérapeutiques non opioïdes fortes, d'une prescription dans le cadre d'un contrat médecin-malade fixant les objectifs précis et prévoyant des modalités de surveillance rigoureuses<sup>(38)</sup>.

Les autres types de douleurs, notamment de type neuropathique, font appel à d'autres recommandations en cours d'élaboration, de même que l'évaluation de la douleur, les traitements coantalgiques et les méthodes relevant d'équipes spécialisées<sup>(2)</sup>.

### **4.1. Principes généraux :**

#### **4.1.1. Indications :**

##### **4.1.1.1. Dans les douleurs cancéreuses :**

Seule la morphine est indiquée pour les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible et notamment pour les douleurs cancéreuses. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse<sup>(37, 41)</sup>.

En ce qui concerne le traitement de ces douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse on s'accorde sur l'échelle à trois niveaux de l'OMS<sup>(2)</sup>. Environ 80 % des patients peuvent être correctement soulagés<sup>(28)</sup> en appliquant les recommandations « à la lettre », d'où l'intérêt aujourd'hui reconnu<sup>(19)</sup> du recours aux opioïdes forts en troisième niveau.

##### **4.1.1.2. Dans les douleurs non cancéreuses :**

Pour les douleurs aiguës, le recours à la morphine se justifie d'emblée dès lors que les douleurs aiguës sont intenses, définies par un score > 6 /10 sur une échelle EVA ou EN ou lorsqu'une douleur modérée est insuffisamment calmée par les analgésiques non morphiniques<sup>(29)</sup>. Dans ces douleurs aiguës par exemple, lorsqu'elles sont d'intensité sévère à modérée (douleur postopératoire) la revue systématique Cochrane<sup>(14)</sup>(2009) a montré la supériorité de l'oxycodone associée au paracétamol par rapport au placebo.

Le recours aux opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (Neuropathiques, rhumatologiques, cutanées, vasculaires, post-zostériennes, douleurs du membre fantôme) est un traitement de deuxième intention<sup>(41)</sup>.

#### 4.1.2. Mise en place d'un traitement par opioïdes forts :

Les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques (standard, accord d'experts)<sup>(7)</sup>. Il faut donc dans un premier temps définir le profil du patient<sup>(39)</sup> (observance, recueil du point de vue du patient concernant la douleur et les opioïdes forts, évaluation du risque de mésusage, recherche des contre-indications, attentes du patient).

Parmi les critères de choix du traitement (étiologie, âge, état général, antécédents, effets indésirables potentiels, etc.), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels<sup>(7)</sup>.

La stratégie proposée par l'OMS en 1986 pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception articulée autour de cinq principes essentiels reste globalement pertinente (standard, accord d'experts)<sup>(7)</sup> :

- \* Prescription par voie orale.
- \* Prescription à intervalles réguliers.
- \* Prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux.
- \* Prescription personnalisée.
- \* Prescription avec un constant souci du détail.



Adapté de l'Organisation mondiale de la Santé<sup>1</sup>

*Echelle thérapeutique d'après l'OMS<sup>(47)</sup>*

La prescription doit être écrite et expliquée (il est recommandé d'établir un contrat d'objectifs et de moyens<sup>(39)</sup>), doit anticiper les accès douloureux spontanés ou provoqués et les effets indésirables, et être réévaluée régulièrement (standard, accord d'experts).

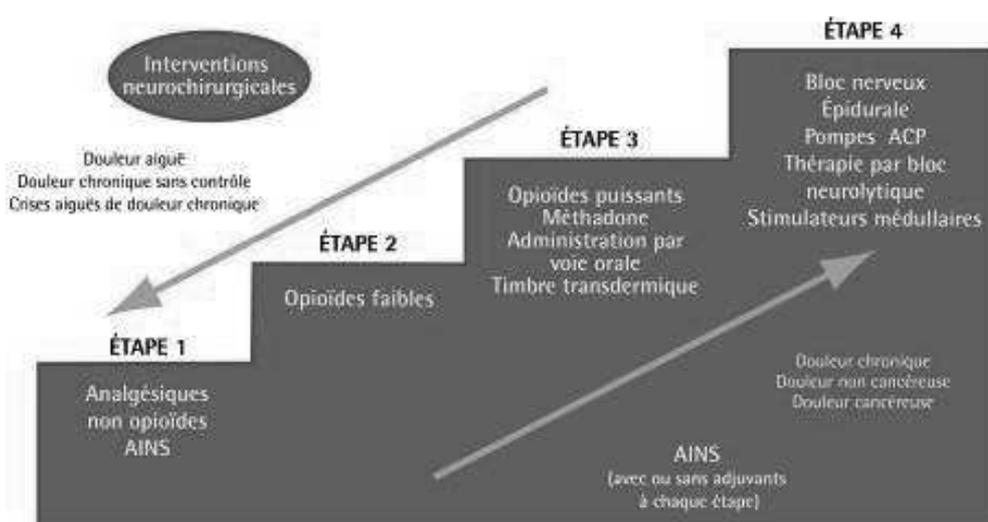
Le délai d'évaluation et de changement de niveau doit être absolument adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur (standard, accord d'experts).

Il ne faut pas utiliser simultanément deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple 2 opioïdes à libération prolongée (standard, accord d'experts).

L'utilisation de coantalgiques doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS (standard, accord d'experts).

La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts).

Ces lignes directrices thérapeutiques ont ouvert la voie à de nombreuses améliorations dans la prise en charge de la douleur cancéreuse, mais conviennent-elles toujours 29 ans plus tard ?<sup>(47)</sup> On a proposé diverses modifications au diagramme de l'OMS et notamment d'éliminer le deuxième niveau. L'élargissement de son utilisation à d'autres types de douleur a rencontré certains obstacles. Certains croient que commencer étape par étape est souvent insuffisant et inefficace pour contrôler la douleur intense et, par conséquent, ont proposé un diagramme accéléré débutant directement à l'étape 3 (figure 2). Cette adaptation ajoute une quatrième étape et inclut la prise en compte d'interventions neurochirurgicales comme les stimulateurs cérébraux ainsi que la neurolyse et les blocs nerveux<sup>(47)</sup>.



*Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique d'après l'OMS<sup>(47)</sup>*

## **4.2. Classification des opioïdes <sup>(7)</sup>:**

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes dits « faibles » pour les douleurs modérées (niveau 2 OMS inscription sur la liste I) et les opioïdes dits « forts » pour les douleurs modérées à fortes (niveau 3 OMS inscription sur « la liste des prescriptions spéciales » sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites sur la liste I).

Les opioïdes sont classés en trois catégories en fonction de leur action sur les récepteurs : agonistes purs, agonistes partiels-antagonistes ou agonistes-antagonistes.

Les agonistes antagonistes, les agonistes partiels antagonistes et les agonistes purs ne doivent pas être prescrits simultanément (standard, accord d'experts).

### **4.2.1. Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième niveau OMS) <sup>(7)</sup>**

Les antalgiques opioïdes faibles doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée (standard, accord d'experts).

Les antalgiques opioïdes faibles peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de niveau 1 (option, accord d'experts).

Les produits suivants peuvent être utilisés : codéine, dihydrocodéine, tramadol (option, accord d'experts). Il n'existe pas de critère absolu de choix entre les différents produits.

Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs des monoamines oxydases (standard, accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser le tramadol avec précaution en cas de risque d'épilepsie et notamment en cas d'association avec les antidépresseurs (recommandation, accord d'experts).

La constipation doit être prévenue systématiquement lors de l'utilisation de codéine (standard, accord d'experts).

### **4.2.2. Les antalgiques opioïdes forts (troisième niveau OMS) <sup>(7)</sup>**

Les antalgiques opioïdes forts doivent être utilisés dans les douleurs d'intensité modérée à forte (standard, accord d'experts).

### **4.2.2.1. La morphine (Skenan<sup>R</sup>, Moscontin<sup>R</sup>) :**

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention (standard, accord d'experts).

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux 1 et 2 (standard, accord d'experts).

La morphine doit être prescrite sous forme orale, soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP), soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées) (standard, accord d'experts).

Dans tous les cas, chez un malade traité auparavant par un autre opioïde fort, la dose de départ de morphine doit être adaptée en tenant compte des coefficients de conversion de doses équianalgiques (standard, accord d'experts).

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes (standard, accord d'experts).

Compte tenu du recours possible aux interdoses, il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (standard, accord d'experts).

Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives (option, accord d'experts).

Le choix des doses doit tenir compte des rapports équianalgiques (recommandation, accord d'experts).

Les autres voies d'administration de la morphine et des opioïdes sont d'indications rares. Elles doivent être utilisées en tenant compte du ratio bénéfice/risque mais aussi de la formation des personnels, de l'entourage et des contraintes du suivi, notamment à domicile (recommandation, accord d'experts).

Un traitement par opioïdes (notamment par la morphine orale) ne doit jamais être interrompu brutalement (standard, accord d'experts).

Aucun protocole précis pour diminuer le traitement n'a été validé.

Une diminution progressive, en une semaine environ, par paliers de 30 à 50% en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter la morphine (recommandation, accord d'experts).

#### 4.2.2.2. L'oxycodone (Oxycontin<sup>R</sup>, Oxynorm<sup>R</sup>) :

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts)<sup>(7)</sup>.

L'AMM concernant l'oxycodone comprend les douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), les douleurs aiguës sévères et les douleurs chroniques sévères neuropathiques, mais exclut les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

Dans les douleurs sévères d'origine non cancéreuse, les conclusions varient selon le type de modèle de douleur étudié :

- dans la douleur aiguë post-opératoire, l'efficacité de l'oxycodone (dose unique  $\geq 10$  mg), a été démontrée notamment sur la base de la méta-analyse Cochrane<sup>(14)</sup> de 2009.

- dans la douleur neuropathique du diabétique et la douleur post-zostérienne, sur la base des données disponibles, l'efficacité de l'oxycodone a été démontrée. Concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques du diabétique, l'étude Gimbel<sup>(16)</sup>(2003) a montré l'efficacité de l'oxycodone par rapport au placebo ou l'étude Anna<sup>(17)</sup>(2008) la supériorité de l'association oxycodone/gabapentine à l'association placebo/gabapentine. Concernant les douleurs post-zostériennes, elles peuvent aussi être traitées avec un opioïde fort avec une meilleure efficacité qu'un placebo d'après l'étude Watson (1998).

- Devant des douleurs rhumatologiques, on pourra utiliser l'oxycodone. L'étude Markenson<sup>(15)</sup>(2005) a en effet montré, que lorsqu'elles étaient d'intensité modérée à sévère, l'oxycodone était supérieur au placebo, ceci dit :

- dans la douleur liée à une arthrose, les données disponibles suggèrent une efficacité au mieux modeste cliniquement. En effet, après un mois de traitement, la quantité d'effet (réduction de 0,49 sur une échelle à 4 points et 0,9 point sur une échelle à 11 points) est faible et le nombre d'arrêt de traitements est important.

- dans la douleur associée à la lombalgie, les données disponibles (dont une étude négative versus placebo) n'ont pas démontré l'efficacité de l'oxycodone ni sur le contrôle de la douleur ni sur l'amélioration du handicap fonctionnel.

- dans les exacerbations aiguës de cervicalgies, l'oxycodone en cure courte a significativement réduit la fréquence et l'intensité moyenne de la douleur par rapport au placebo dès le 3ème jour de traitement. Les résultats sont confirmés au 7ème jour pour les 2 critères. L'oxycodone, comme tout stupéfiant, expose à un risque de dépendance à prendre en compte dans le cadre de son utilisation au long cours.

Au total, la Commission de la Transparence considère que :

- dans les douleurs chroniques rhumatologiques, le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est mal établi compte tenu des résultats des études cliniques qui ne démontrent pas formellement son intérêt clinique, de ses effets indésirables et du risque de dépendance.

- dans la douleur aiguë post-opératoire et dans la douleur chronique sévère neuropathique, le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est similaire à celui de la morphine.

#### **4.2.2.3. Le fentanyl (Durogesic<sup>R</sup>, Abstral<sup>R</sup>, Actiq<sup>R</sup>, Effentora<sup>R</sup>, Instanyl<sup>R</sup>, Pefcent<sup>R</sup>) :**

Concernant le fentanyl transdermique, l'AMM du DUROGESIC<sup>R</sup> comprend le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables<sup>(19)</sup>.

L'utilisation des patchs de fentanyl à 25 µg/h est donc une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes (option, accord d'experts)<sup>(7)</sup> :

- \* Voie orale impossible (nausées et vomissements rebelles au traitement).

- \* Risque occlusif.

- \* Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse...

- \* Insuffisance rénale chronique modérée (excrétion rénale prédominante essentiellement sous forme de métabolites inactifs).

- \* Polymédication orale gênante pour le malade.

Compte-tenu des résultats observés dans les études déposées (notamment la lombalgie et l'arthrose) et de l'absence de données dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses, la place de DUROGESIC<sup>R</sup> ne peut être définie. DUROGESIC<sup>R</sup> n'est adapté que dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables<sup>(19)</sup>.

Le fentanyl transmuqueux<sup>(7)</sup> est uniquement un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (option, accord d'experts). Son prix doit être pris en considération (recommandation, accord d'experts).

### **4.2.3. Les autres opioïdes <sup>(7)</sup> :**

La buprénorphine ne peut être recommandée en tant qu'opioïde de niveau 3 OMS depuis la mise à disposition d'autres opioïdes (recommandation, accord d'experts).

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

### **4.3. Choix de la forme galénique :**

Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nyctéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchants, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents.

Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée (LP) ;
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI).

Dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible.

### **4.4. Titration :**

La titration initiale et ultérieure (réajustement posologique) des opioïdes de niveau 3 peut se faire, soit par une forme à libération prolongée associée à une forme à libération immédiate, soit par une forme à libération immédiate seule, notamment chez les malades « fragiles » (option, accord d'experts).

Au moment de la titration initiale, une auto-évaluation (notamment à domicile) ou une hétéro-évaluation quotidienne voire pluri-quotidienne de la douleur est nécessaire afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables (standard, accord d'experts).

Il est recommandé<sup>(37)</sup> de débiter avec une posologie faible. Chez l'adulte, la dose recommandée est de l'ordre de 10 à 30 mg de morphine orale LP, 1 à 2 fois par jour, en tenant compte des horaires diurnes ou nocturnes de la douleur, du terrain (par exemple : sensibilité particulière des sujets âgés), et d'éventuelles pathologies en

cours (insuffisances hépatique, rénale, respiratoire) ou associations médicamenteuses.

Chez le sujet très âgé, il convient de débiter<sup>(37)</sup> le traitement avec une posologie encore plus faible, de l'ordre de 2.5 à 5 mg de morphine orale LI, 4 à 6 fois par jour.

La recherche de la posologie avec le meilleur rapport bénéfice/effets indésirables s'effectue au cours de la titration<sup>(37)</sup>, par une augmentation progressive de la posologie antérieure représentant au maximum le tiers de la dose journalière précédente. Les modifications des doses et la correction d'éventuels effets indésirables justifient au minimum un suivi hebdomadaire au cours du premier mois de traitement. Au terme de cette période de titration, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement est prise en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/effets indésirables.

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (standard, accord d'experts).

Chaque interdose d'opioïdes à libération immédiate correspond à 10% de la dose journalière d'opioïdes à libération prolongée (recommandation, accord d'experts).

En cas de douleurs mal soulagées, le malade peut prendre une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin (option, accord d'experts). Si le malade n'est pas soulagé après ces 4 prises successives, une réévaluation, éventuellement en hospitalisation, est nécessaire (recommandation, accord d'experts).

#### **4.5. Traitement d'entretien <sup>(37)</sup>:**

Les avantages et inconvénients de la prescription et les modalités d'observance du programme thérapeutique sont évalués tous les 28 jours lors des consultations de suivi. La posologie est adaptée en fonction de la pathologie en cause et de la présence d'effets indésirables importants et/ou non contrôlés. L'augmentation de la posologie est réalisée selon la procédure utilisée lors de la titration. Chez l'adulte, concernant les douleurs non cancéreuses, une réponse insuffisante pour des posologies journalières supérieures à 120 mg de morphine doit obligatoirement conduire à une réévaluation des mécanismes de la douleur et à une remise en cause de l'intérêt du traitement par un opioïde fort. Chez le sujet très âgé, à la fin de la période de titration par la forme LI, la dose quotidienne peut être convertie en morphine LP.

## 4.6. Prescriptions<sup>(43)</sup> :

Les prescriptions de médicaments classés comme stupéfiants doivent être faites sur des ordonnances sécurisées, à ce jour non obligatoires pour les autres catégories de médicaments.

En ville, les prescriptions d'opioïdes doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées en précisant le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage, les doses, concentrations, volumes et nombre d'unités pour les préparations, le nombre de médicaments différents.

Une première délivrance ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois.

Toutes les formes orales de morphine et la plupart des opioïdes peuvent être prescrits pour une période maximale de 28 jours. Les renouvellements d'ordonnances ne sont pas autorisés.

Pour les formes injectables, la prescription est limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'utilisation d'un « système actif de perfusion ».

À l'hôpital, la prescription ne nécessite pas obligatoirement une ordonnance sécurisée et dans la pratique elle peut varier en fonction du circuit du médicament adopté par chaque établissement.

L'AFSSAPS peut prévoir que la délivrance soit fractionnée « produit par produit », mais le prescripteur peut, pour des raisons particulières tenant au malade, exclure le fractionnement avec la mention « délivrance en une seule fois ».

L'ordonnance ne peut être exécutée pour la totalité de la durée ou fraction que si elle est présentée dans les 24 heures. Au-delà, elle ne peut être exécutée que pour la durée restante, idem pour les fractions suivantes.

Une nouvelle ordonnance ne peut être établie pendant la période couverte par une ordonnance précédente sauf mention expresse portée sur l'ordonnance. Aucune durée n'est imposée pour cette nouvelle ordonnance de chevauchement qui peut donc être refaite pour 28 jours si cela peut être utile au malade (consultations répétées inutiles, stock d'avance nécessaire en vue d'un déplacement éloigné du domicile ou d'une recrudescence attendue des douleurs...).

En cas de vol ou de perte d'ordonnances sécurisées, il faut faire une déclaration au Conseil départemental de l'Ordre, à l'Inspection régionale de la pharmacie ainsi qu'au Commissariat de Police ou à la Gendarmerie du lieu d'exercice.

## **4.7. Les effets indésirables de la morphine orale<sup>(7)</sup> :**

Les opioïdes partagent tous globalement les mêmes effets indésirables. Les «Standards, Options, Recommandations » ci-dessous concernent la morphine orale.

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle des malades à la survenue de ces effets indésirables.

La survenue d'effets indésirables n'est pas synonyme de surdosage.

Le myosis est un signe d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas un signe de surdosage.

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

La dépendance psychique est exceptionnelle chez les malades cancéreux.

La tolérance ou accoutumance (tolerance en anglais) et la dépendance physique ne posent pas de problèmes particuliers chez les malades traités par morphine orale pour une douleur cancéreuse. La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter la co-prescription d'agoniste et d'antagoniste des récepteurs opioïdes.

La somnolence survient essentiellement lors de la phase de titration du traitement et disparaît en quelques jours. La persistance ou la réapparition d'une somnolence au-delà de quelques jours doit faire rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés (standard, accord d'experts).

Si le traitement par morphine semble en cause, les options sont une diminution de la posologie de la morphine orale ou un changement d'opioïde (rotation) (option, accord d'experts).

Une diminution de la posologie de la morphine orale sera privilégiée en cas de bon contrôle de la douleur (recommandation, accord d'experts).

Mis à part la constipation, les autres effets indésirables tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines du traitement par morphine orale.

Le malade doit être informé de la possibilité de survenue des effets indésirables, notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence (standard, accord d'experts).

Pour éviter la constipation, un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des mesures hygiéno-diététiques (standard, accord d'experts).

En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement, il faut avant tout éliminer d'autres causes et prescrire un traitement antiémétique pendant quelques jours (standard, accord d'experts).

Chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, la prescription d'opioïdes n'est pas contre indiquée (standard, accord d'experts).

Lorsque la morphine orale entraîne des effets indésirables rebelles, les options sont le changement de mode d'administration ou le changement d'opioïde (rotation, cf. infra) :

\* L'existence de douleurs très instables et intenses oriente plutôt vers une voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée (option, accord d'experts).

\* Dans les autres situations (douleurs stables et/ou modérées), la rotation et/ou la voie intraveineuse ou sous-cutanée avec antalgie autocontrôlée sont des possibilités (option, accord d'experts).

#### **4.8. La rotation des opioïdes<sup>(7)</sup> :**

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se justifie lorsqu'il survient une diminution du ratio bénéfice/risque.

L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables rebelles (en particulier, des troubles des fonctions cognitives, des hallucinations, des myoclonies et nausées), malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes) (standard, accord d'experts).

L'autre indication de la rotation est la survenue, heureusement exceptionnelle, d'un phénomène de résistance aux opioïdes, défini par non seulement une absence d'efficacité de l'opioïde, mais également par une absence d'effet indésirable malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde (standard, accord d'experts).

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone (option, accord d'experts).

Pour réaliser une rotation, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes en dehors des précautions d'emploi et contre-indications de chacun (recommandation, accord d'experts).

La survenue d'effets indésirables lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes (recommandation, accord d'experts).

La rotation doit tenir compte des doses équiantalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (recommandation, accord d'experts).

## **4.9. Précautions d'emploi, compatibilité, associations médicamenteuses et opioïdes<sup>(7)</sup> :**

Toute utilisation d'opioïdes par voie parentérale impose, d'une part, le respect des compatibilités physicochimiques avec tout autre produit associé et, d'autre part, la prise en compte du risque d'effets indésirables liés à l'association (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, notamment hépatique ou rénale, les mêmes précautions s'imposent pour les opioïdes niveaux 2 et 3 OMS (standard, accord d'experts).

En cas d'insuffisance métabolique, la prescription sera prudente et orientée de la façon suivante (recommandation, accord d'experts) :

- \* Recours à des opioïdes en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs.

- \* Utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate.

- \* Utilisation de demi-doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance métabolique.

- \* Titration rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Après quelques jours à doses stables, il est possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Chez des malades ayant un intestin grêle court ou radique, l'utilisation de formes d'action rapide ou immédiate est préconisée dans un premier temps (recommandations, accord d'experts).

Chez le sujet âgé, une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles des prises sont recommandées. La titration selon les règles permet la meilleure adaptation possible du traitement (recommandation, accord d'experts).

## **4.10. Conduite à tenir en cas de surdosage par opioïdes<sup>(7)</sup> :**

Le surdosage par morphine orale, et par opioïdes en général, est caractérisé principalement par une somnolence croissante. Celle-ci s'accompagne d'une insuffisance respiratoire caractérisée par une bradypnée par augmentation du temps de pause expiratoire (risque d'apnée).

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué et recevant de la morphine de façon continue et au long cours.

Le traitement de la dépression respiratoire sévère (fréquence respiratoire inférieure à 8 par minute environ) est assuré principalement par l'arrêt de l'opioïde, la stimulation du malade, une oxygénothérapie, l'injection de naloxone. Une surveillance permanente est nécessaire, voire un transfert médicalisé en réanimation, notamment si le malade est à domicile (standard, accord d'experts).

Dans les autres situations de surdosage, il est proposé une « fenêtre thérapeutique » adaptée à la demi-vie d'action et à l'intensité des symptômes (standard, accord d'experts).

Au moindre doute, la situation doit être examinée avec un anesthésiste-réanimateur pour confirmer les modalités thérapeutiques et de surveillance (standard, accord d'experts).

## DEUXIEME PARTIE

# Prescription des opioïdes forts par les médecins généralistes : état des lieux en Seine-Maritime.

## 1. OBJECTIFS :

Le but de cette étude est d'établir un état des lieux des prescriptions d'opioïdes forts (OF) en médecine générale en Seine-Maritime et de comparer ces pratiques aux recommandations actuelles.

## 2. METHODE :

Il s'agit d'une étude descriptive de pratique.

En mars 2014, nous avons envoyé par voie postale un questionnaire (visible en annexe) à chacun des médecins généralistes (MG), exerçant une activité libérale en Seine-Maritime et référencé dans les pages jaunes. Les questions concernaient leurs pratiques de prescriptions, de suivi, et la gestion des effets secondaires de leurs patients sous morphiniques. Les réponses étaient anonymes et chacun des médecins avait à sa disposition une enveloppe de retour timbrée.

Le logiciel utilisé pour traiter les statistiques est le logiciel R<sup>(36)</sup> ; les variables quantitatives entre groupes, ont été comparées par le test de Student (quand on comparait deux moyennes) ou l'ANOVA (pour l'analyse de variance). Les variables qualitatives ont été comparées par test du khi2 ou de Fisher en fonction des conditions d'application. Tous ces tests ont été faits au seuil de 5%, et les tests multiples ont été contrôlés par la méthode de Holm (variables quantitatives) ou le HSD de Tukey ( variables qualitatives).

### **3. RESULTATS :**

#### **3.1. Echantillon :**

Sur 954 questionnaires adressés, 414 ont été retournés (43,4%).

Notre échantillon est composé de 70% d'hommes IC95%[65-74] de 53,4 ans en moyenne.

Seuls des médecins installés ont répondu ; le pourcentage de remplaçants est négligeable (1%) dans notre population.

Les médecins généralistes répondants sont pour 54% d'entre eux des urbains, 27% des semi-ruraux, 16% des ruraux et 1% travailleraient en zone désertifiée. La définition du mode d'exercice était laissée à l'appréciation des médecins puisque nous ne disposons pas de définition officielle pour appréhender cette notion.

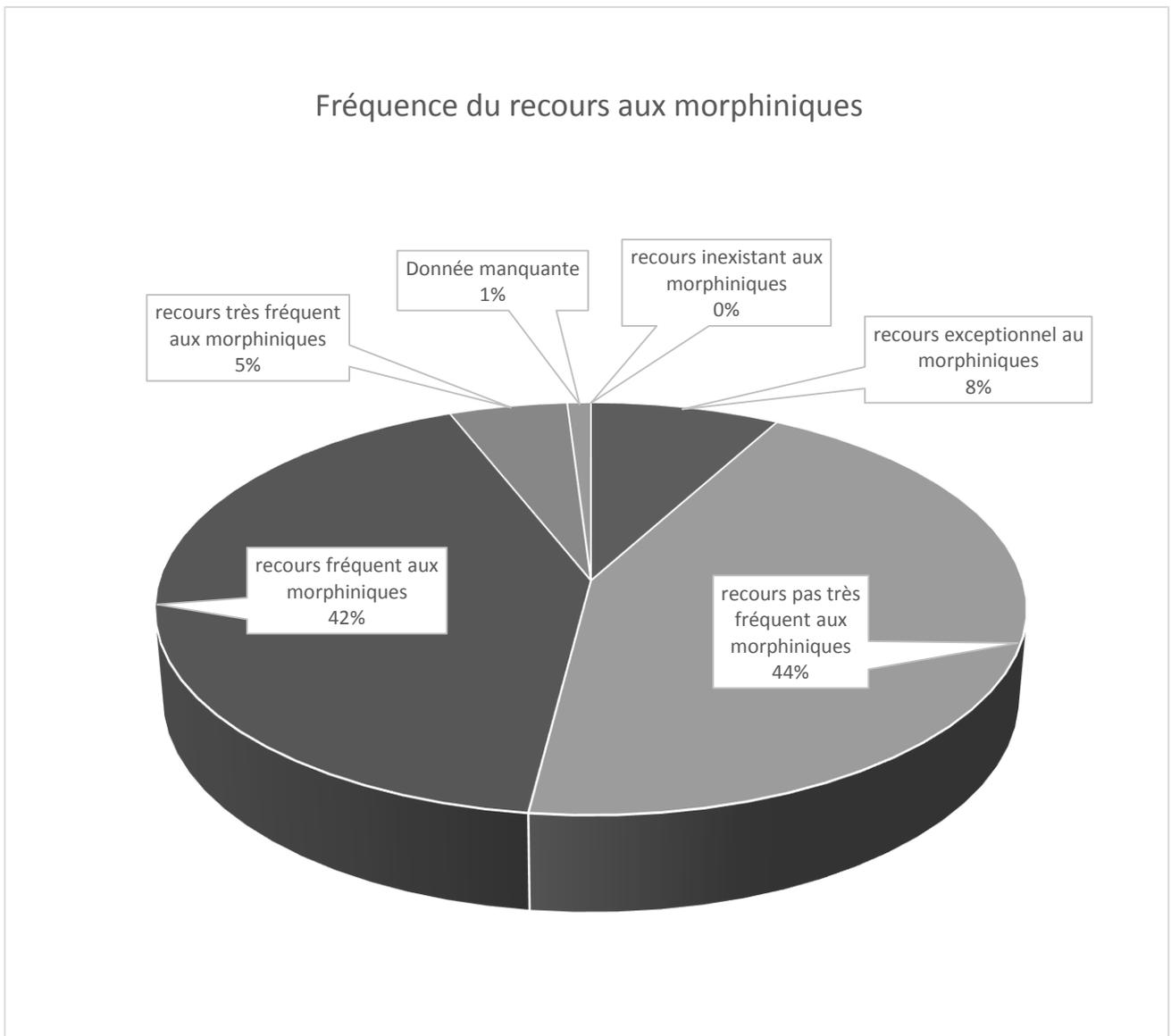
Les médecins interrogés ont déjà participé ou participent pour 80% d'entre eux à la formation médicale continue (FMC) et 36% à des formations concernant la douleur.

## 3.2. Les pratiques de prescription :

### 3.2.1. Concernant la prescription des OF :

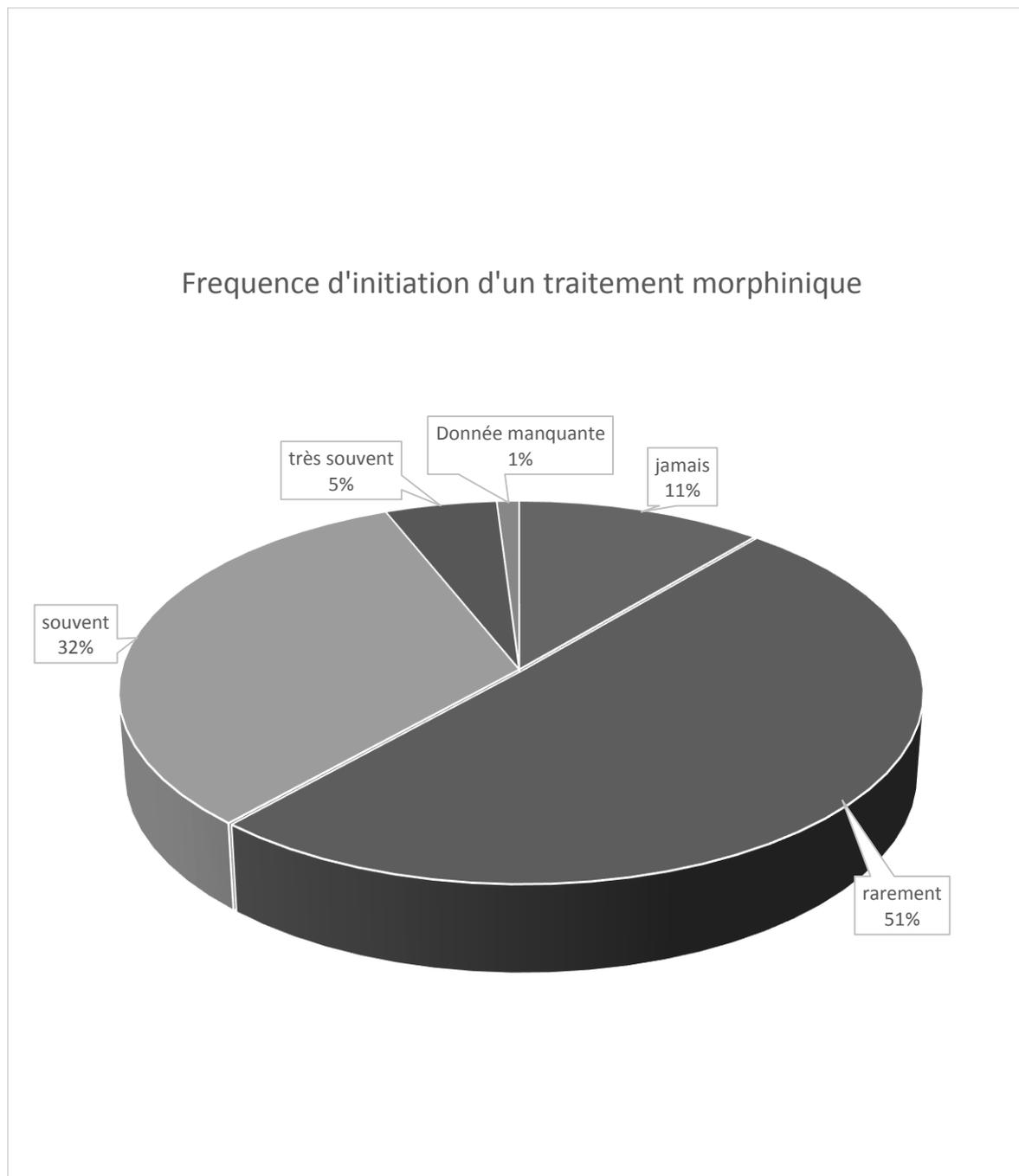
- **Recours aux opioïdes forts :**

Tous les médecins généralistes ont recours à la prescription d'OF. La population de médecins est partagée entre un recours fréquent aux OF pour 42% alors que 44% n'utilisent pas très fréquemment les OF. Si l'on s'intéresse aux médecins ayant participé à la formation douleur, on s'aperçoit qu'ils recourent plus fréquemment (48%) que les autres (37%) aux OF de manière significative ( $p < 0,01$ ).



- **Initiation d'un traitement par OF :**

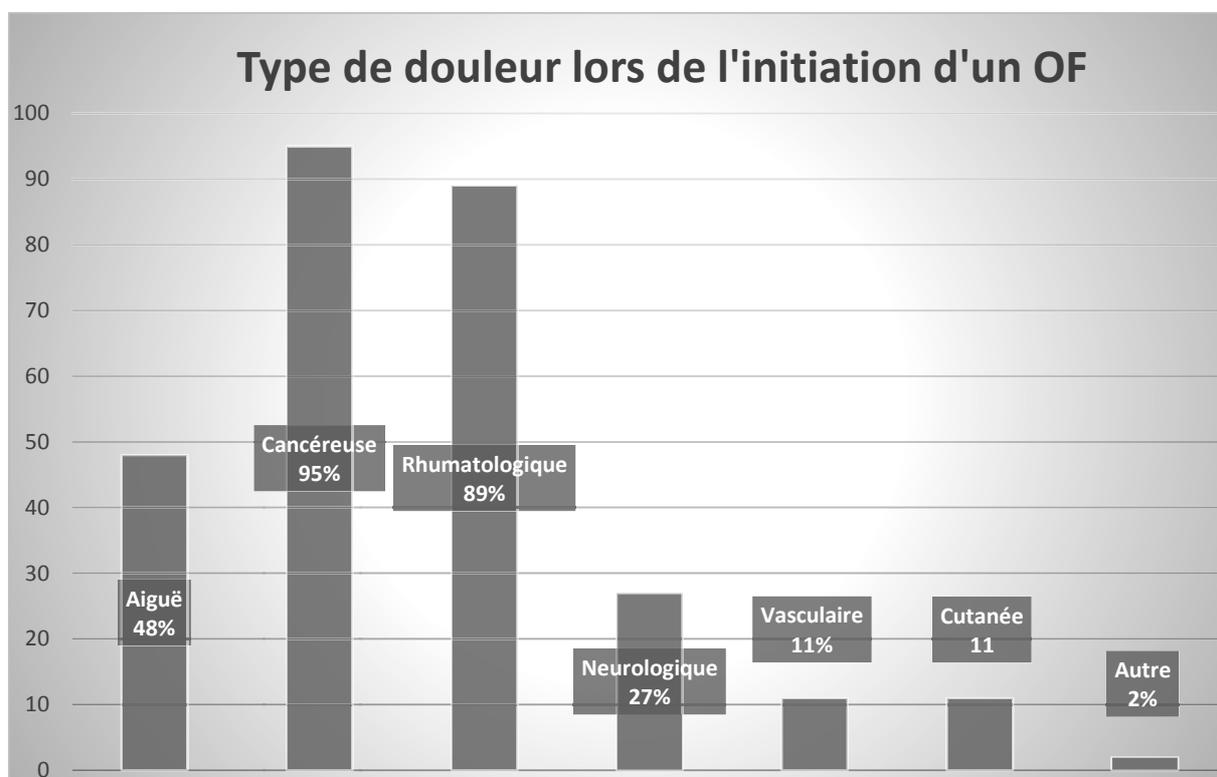
37% des médecins initient souvent ou très souvent un OF, alors que 11% n'initient jamais ce type de traitement et ne font, par conséquent, que reconduire une prescription initiée à l'hôpital ou par un spécialiste. On ne note pas de différence significative entre les médecins ayant bénéficié d'une formation douleur et les autres lors de l'initiation d'un OF.



- **Utilisation des échelles d'évaluation de la douleur :**

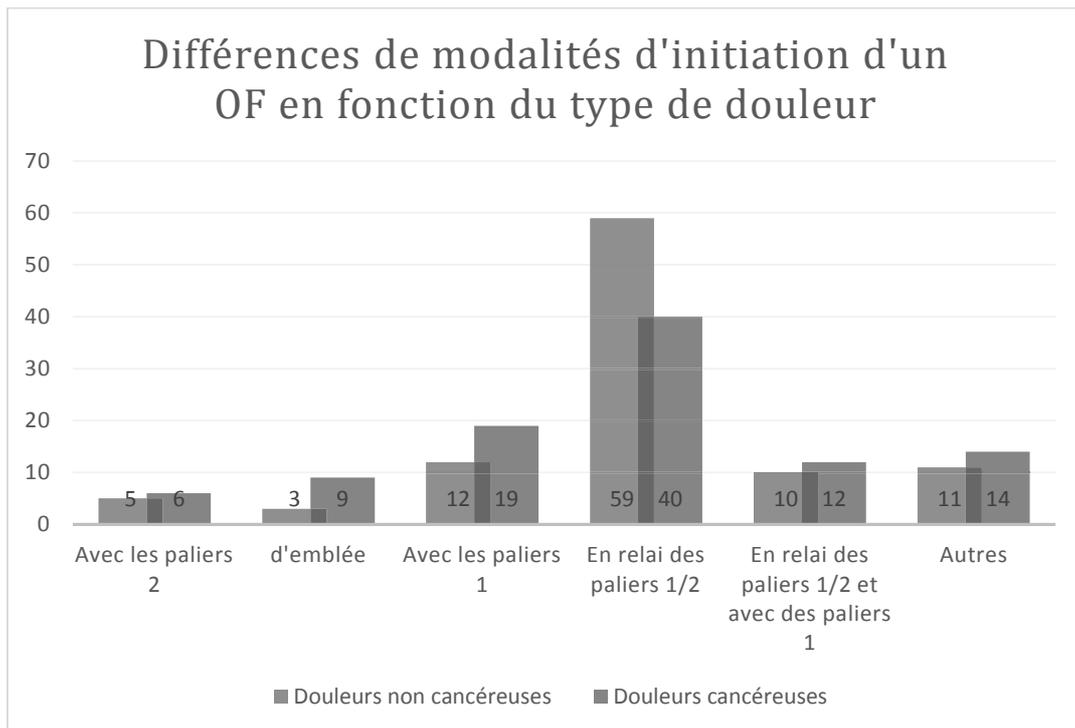
Seuls 37% utilisent une EVA ou EN pour débiter les OF avec un seuil à 7/10 en moyenne. Par contre si l'on s'intéresse à la population de médecins généralistes participant à la formation douleur, on se rend compte qu'ils utilisent davantage l'EVA que ceux qui n'y participent pas puisqu'ils sont 50,3% contre 28,6% ( $p < 0,001$ ).

- **Type de douleur lors de l'initiation d'un OF :**



Sur ce graphique, il apparaît clairement que les médecins généralistes initient volontiers un traitement par OF dans les douleurs cancéreuses (95%) et rhumatologiques (89%). Parallèlement, nous avons relevé que les médecins ayant participé à la formation douleur utilisaient les OF de façon significativement plus importante dans les douleurs aiguës (56%), les douleurs cancéreuses (97,5%), les douleurs vasculaires (15,3%) et les douleurs cutanées (18,5%).

Si l'on essaye d'aller un peu plus loin, pour l'ensemble des généralistes, nous avons comparé les modalités d'initiation face d'une part aux douleurs cancéreuses et d'autre part aux douleurs non cancéreuses. Ceci faisait l'objet de deux questions. Dans la première nous demandions : « comment initiez-vous la morphine pour les douleurs cancéreuses ? », dans la seconde : « comment initiez-vous la morphine dans les douleurs non cancéreuses ? ».

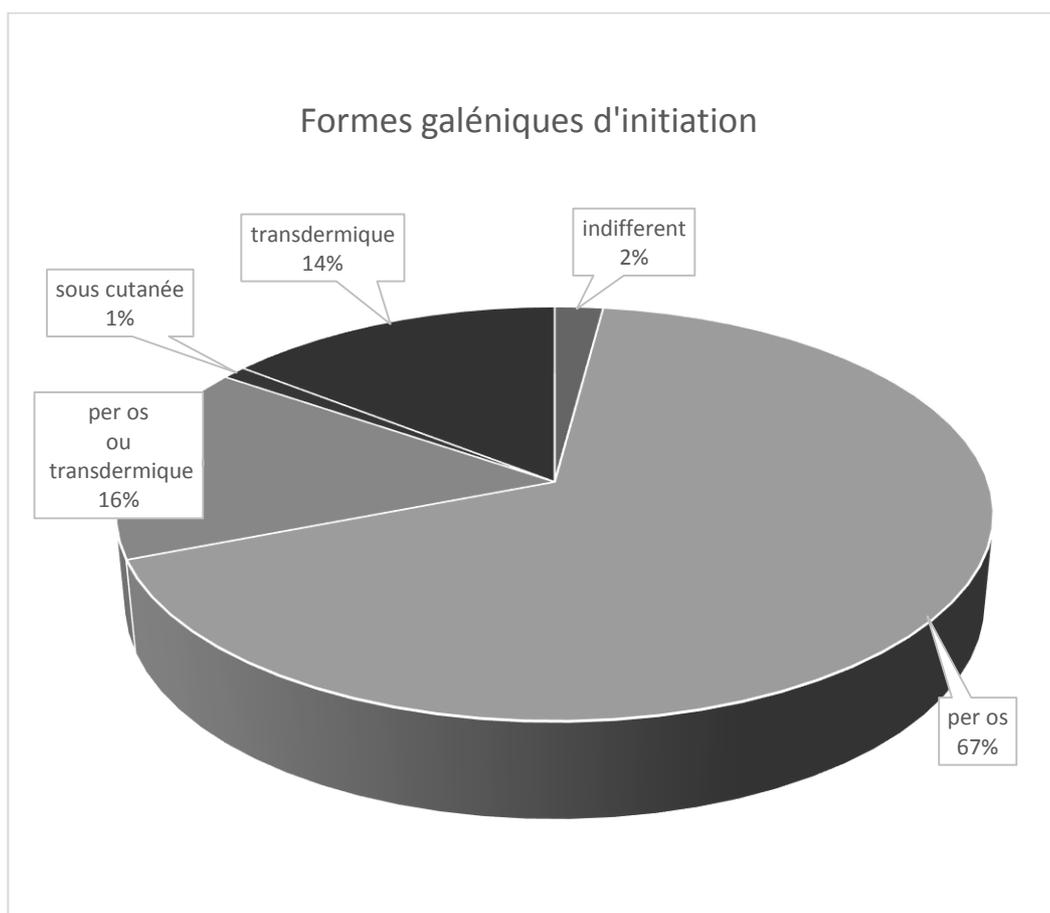


Le test statistique de comparaison globale révèle une différence très significative entre les techniques d'initiation ( $p < 0,001$ ) en fonction du caractère cancéreux ou non de la douleur.

Dans les douleurs cancéreuses, 9% des praticiens introduiront d'emblée un opioïde fort alors que face à une douleur non cancéreuse 59% effectueront le relais d'un palier 1 ou 2. Notons qu'ils (19%) adjoignent plus facilement un palier 1 à l'opioïde fort dans les douleurs cancéreuses que dans les douleurs non cancéreuses (12%).

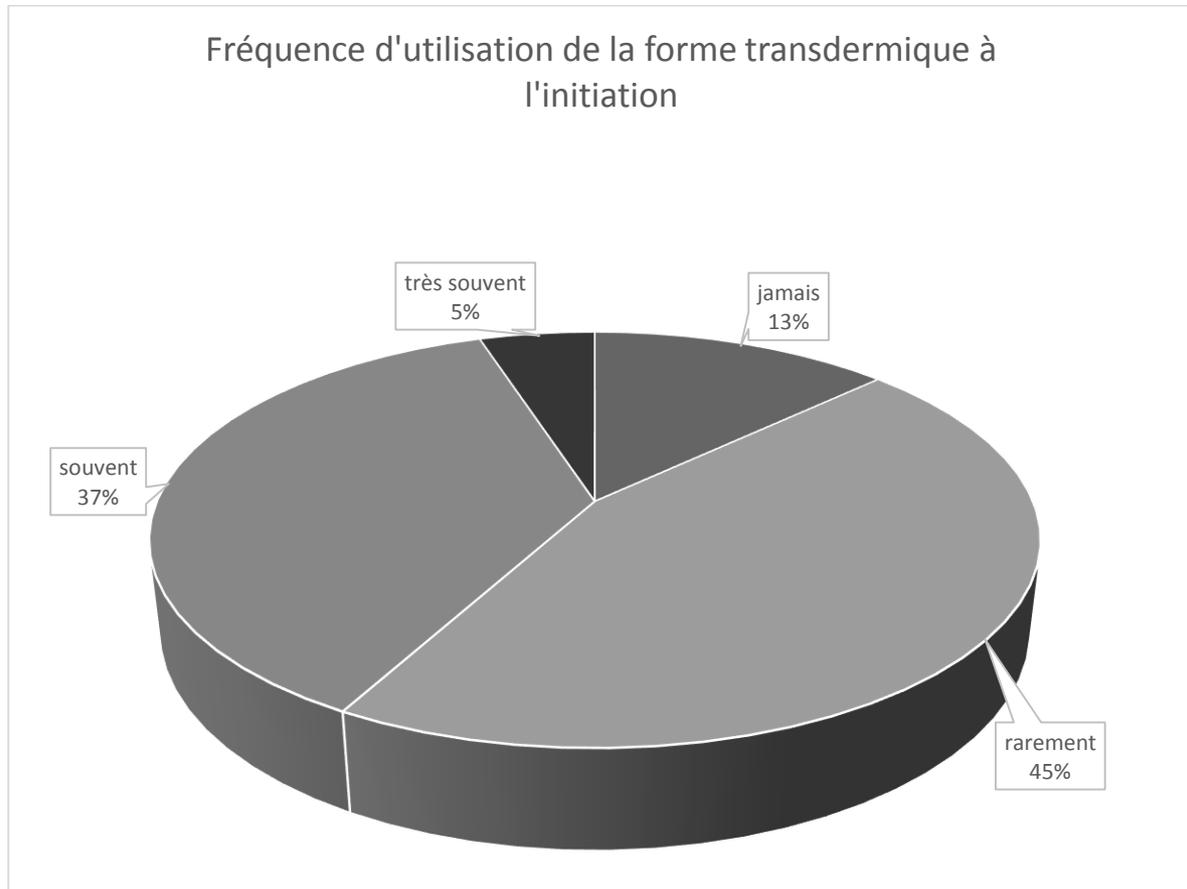
- **Formes galéniques lors de l'initiation :**

66% des médecins initient un OF par voie orale, devant 14% des médecins par voie transdermique, alors que 16% initient par l'une ou l'autre forme sans préférence. 4% des médecins utilisent une forme injectable en primo-prescription.



Une infime proportion de médecins généralistes a répondu initier un OF par une autre voie d'administration, bien que ces autres voies étaient proposées dans la question.

Si l'on focalise notre attention sur l'initiation d'un OF par voie transdermique, on se rend compte de la répartition suivante :



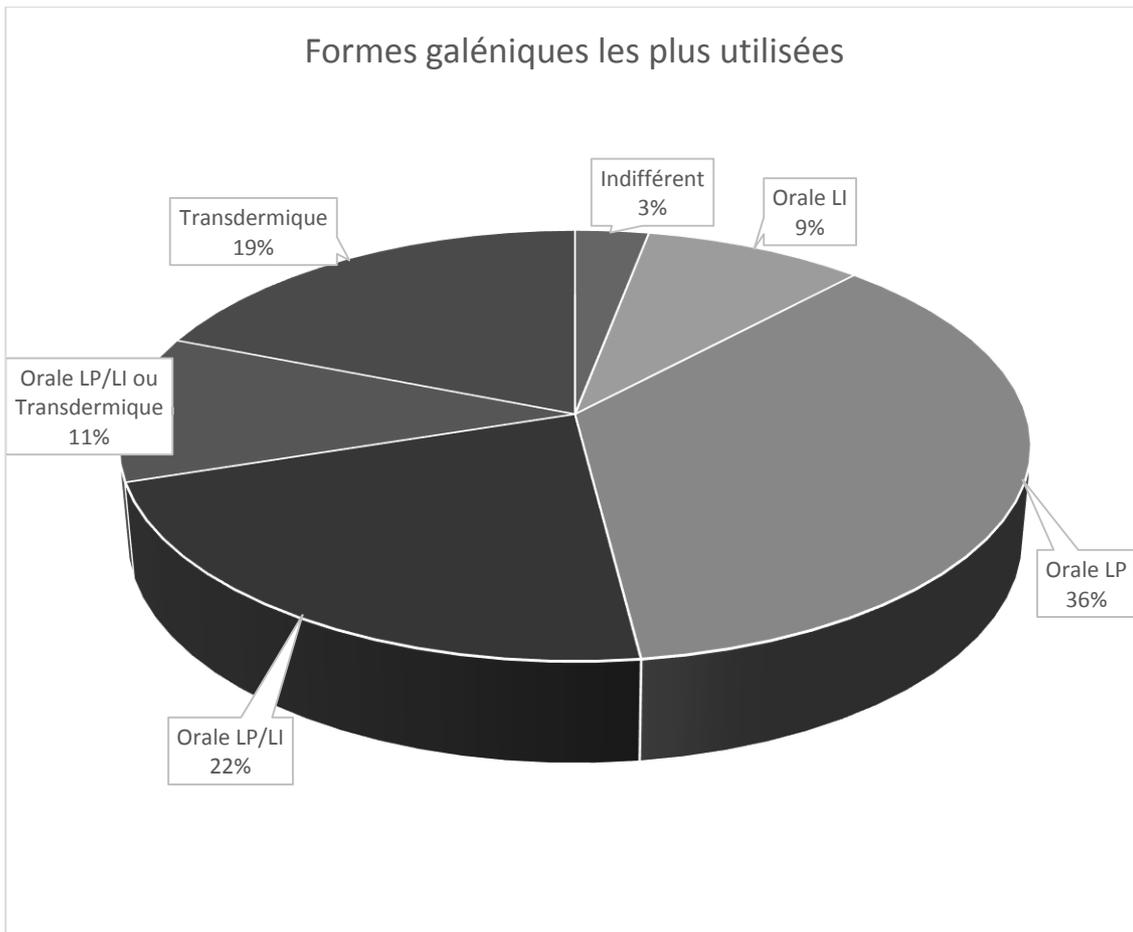
Alors que précédemment 14% des médecins déclaraient initier un OF par voie transdermique, lorsqu'on pose la question directement « vous arrive-t-il d'initier un traitement par voie transdermique », pratiquement la moitié (42%) des médecins interrogés disent débiter souvent ou très souvent un traitement OF par voie transdermique.

- **Posologie d'initiation :**

Lors de l'initiation d'un traitement OF per os, 77% des médecins débutent avec une posologie comprise entre 10 et 30 mg/24h et 10% débutent à une posologie comprise entre 50 et 60 mg, alors que les prescripteurs de patch à l'initiation débutent pour 51% d'entre eux par un patch à 12 µg et pour 44% d'entre eux par un patch à 25 µg.

- **Formes galéniques les plus utilisées :**

Comme le montre le graphique suivant, les formes galéniques les plus utilisées sont finalement superposables aux formes galéniques d'initiation, avec comme précédemment une prépondérance de la forme orale seule (67%) :



- **Arrêt du traitement par OF :**

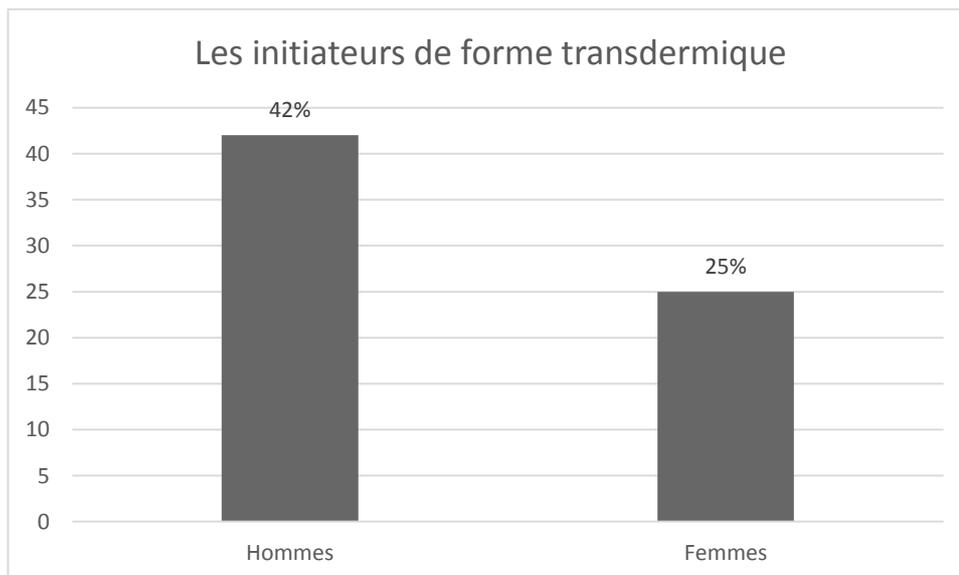
69% des médecins disent n'avoir aucune difficulté à arrêter un traitement par OF.

### 3.2.2. Caractéristiques des prescripteurs de forme transdermique :

Comme nous l'avons vu précédemment, la forme galénique privilégiée, que ce soit lors de l'initiation ou bien lors de l'utilisation courante d'un OF est la forme orale, ce qui est en accord avec les recommandations<sup>(2)</sup>. Pourtant il existe une large part de prescripteurs de forme transdermique à l'initiation ou en pratique courante et nous avons donc voulu essayer de savoir pourquoi ces prescripteurs passaient outre les recommandations. Nous allons donc maintenant montrer ce qui caractérise ces prescripteurs de forme transdermique des autres prescripteurs.

- **Le sexe :**

Si l'on compare hommes et femmes, on s'aperçoit que les hommes sont de plus gros prescripteurs de forme transdermique ( $p < 0,001$ ). Par exemple 42% des hommes déclarent initier souvent une forme transdermique lors de la mise en œuvre d'un OF, contre 25% de femmes. De même, 20% des femmes disent ne jamais instaurer de forme transdermique contre 10% des hommes.



- **L'âge :**

Si l'on prend la médiane de notre population de médecins généralistes qui est de 55 ans, on s'aperçoit que les plus de 55 ans prescrivent plus volontiers (17%) une forme transdermique à l'initiation que les plus jeunes (12%), et cela de façon significative ( $p = 0,03$ ). Ceci va de pair avec **la durée d'exercice** et on montre de même que les médecins installés depuis plus de 24 ans prescrivent souvent ou très souvent la forme transdermique contrairement aux médecins exerçant depuis moins de 18 ans qui prescrivent rarement ou jamais cette forme ( $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne **le mode d'exercice**, le fait d'avoir **participé ou non à une formation douleur** ou **participé à la formation médicale continue** nous n'avons pas réussi à mettre en évidence un profil particulier des prescripteurs de forme transdermique.

- **L'utilisation de l'EVA :**

Nous parvenons à mettre en évidence que pour une EVA globalement supérieure à 7, l'initiation d'OF par patch est fréquente ou très fréquente, alors que pour une EVA inférieure à 7 les prescriptions sont rares ou inexistantes ( $p < 0,05$ ).

- **Le recours aux morphiniques :**

Les plus gros utilisateurs de morphiniques prescrivent visiblement plus de formes transdermiques ; c'est ce que montre le test de comparaison global avec  $p < 0,001$ . Et en effet, si l'on prend par exemple les médecins qui prescrivent très souvent une forme transdermique on s'aperçoit que 50% d'entre eux ont un recours fréquent aux morphiniques alors que 14% d'entre eux n'y ont pas recours très fréquemment. De même pour ceux qui prescrivent souvent une forme transdermique, 52% ont un recours fréquent et 37% n'ont pas un recours très fréquent aux morphiniques.

- **Le type de douleur :**

Il n'y a que dans le cas des médecins qui avaient déclaré initier de la morphine lors de douleurs aiguës que nous avons réussi à mettre en évidence une différence. Dans ce cas de figure, les médecins prescrivent plus rarement une forme transdermique (45%) que souvent (34%) ou très souvent (9%). Concernant les médecins initiant de la morphine dans les autres types de douleurs il n'y a pas de différence entre eux quant à la prescription de patches.

- **Les facteurs influençant la prescription :**

On remarque que lorsque les médecins sont influencés dans leur prescription par le niveau de compréhension et la possibilité d'observance de leur patient, ils sont plutôt rare prescripteur (48%) de forme transdermique voire n'en prescrivent jamais (11%) plutôt que souvent (35%) ou très souvent (5%) et cela de façon significative ( $p = 0,02$ ). Les autres facteurs influençant leurs prescriptions tels que la formation reçue, l'expérience ou l'industrie pharmaceutique ne semblent pas avoir d'impact sur l'initiation d'une forme transdermique.

- **Les effets secondaires redoutés :**

Le fait de redouter des effets secondaires graves n'a visiblement pas d'impact sur la prescription d'une forme transdermique. Par contre, on remarque que les médecins qui redoutent le plus les nausées en effet secondaire de la morphine prescriront plus souvent ou très souvent (56%) une forme transdermique ( $p < 0,01$ ), les médecins redoutant les vomissements prescriront plus souvent ou très souvent (52%) une forme transdermique ( $p = 0,01$ ), les médecins redoutant les douleurs à la prise prolongée d'opioïdes ne prescriront par contre jamais ou rarement (61%) une forme transdermique ( $p < 0,01$ ). Enfin, nous n'avons pas noté de différence significative par rapport à la crainte d'une constipation, d'une confusion, d'une sédation, d'une détresse respiratoire, d'une rétention urinaire, d'un coma ou d'une dépendance.

- **Prescription de médicaments préventifs des effets secondaires :**

D'une façon générale, on remarque que les médecins rare ou non prescripteur de forme transdermique sont plus nombreux (59%) à ne pas introduire de traitement systématique préventif des effets secondaires aux morphiniques ( $p < 0,01$ ). D'autre part, nous mettons en évidence que les médecins prescrivant souvent ou très souvent une forme transdermique ont moins recours (38%) à la prescription d'un laxatif en systématique ( $p < 0,01$ ) que les rares ou non prescripteurs de formes transdermiques. Par contre, on note que ces mêmes médecins souvent ou très souvent prescripteurs de forme transdermique privilégient la prescription systématique d'un laxatif associé à un anti-émétique dans 59% des cas contre 41% chez les rares ou non prescripteurs de forme transdermique de façon significative ( $p < 0,01$ ).

### 3.3.3. Mise en évidence de différences de pratiques :

Nous avons réussi à mettre en évidence quelques différences de pratique en nous intéressant à deux populations de médecins. Les médecins interrogés ont été répartis dans deux groupes égaux en fonction de leur âge de plus ou moins de 55 ans, 55 ans étant la médiane dans notre cohorte.

Comme l'indique le tableau suivant, nous constatons donc que les plus jeunes ont moins fréquemment recours aux OF et qu'ils sont plus réticents à cette prescription bien qu'ils soient moins freinés par la lourdeur de la prescription que leurs aînés. Les plus jeunes auront tendance à initier plus souvent un OF par voie orale (72%) et à prescrire plus souvent un co-analgésique de palier 1 alors que les plus vieux auront moins de scrupule à introduire une forme transdermique (17%) et prescriront plus d'acupan en co-analgésie. Les plus jeunes médecins redoutent plus que leurs aînés l'effet secondaire grave du coma, alors que ces derniers seront plus attentifs à la constipation.

Médecins déclarants :	< 55 ans (%)	≥ 55 ans (%)	p
Recours fréquent à la prescription des OF	40	47	0,01
Réticences à la prescription des OF	83	71	0,01
Freinés par la lourdeur de la prescription	8	16	0,03
Prescription initiale : per os	72	54	0,03
Prescription initiale : forme transdermique	12	17	0,03
Recours fréquent à la forme transdermique	26	47	< 0,001
Utilisation de coanalgésique : palier 1	87	73	0,001
Utilisation de coanalgésique : acupan	14	26	0,003
Effet II redouté : constipation	57	69	0,01
Effet II redouté : coma	14	4	0,001

### **3.3.4. Concernant le suivi des patients :**

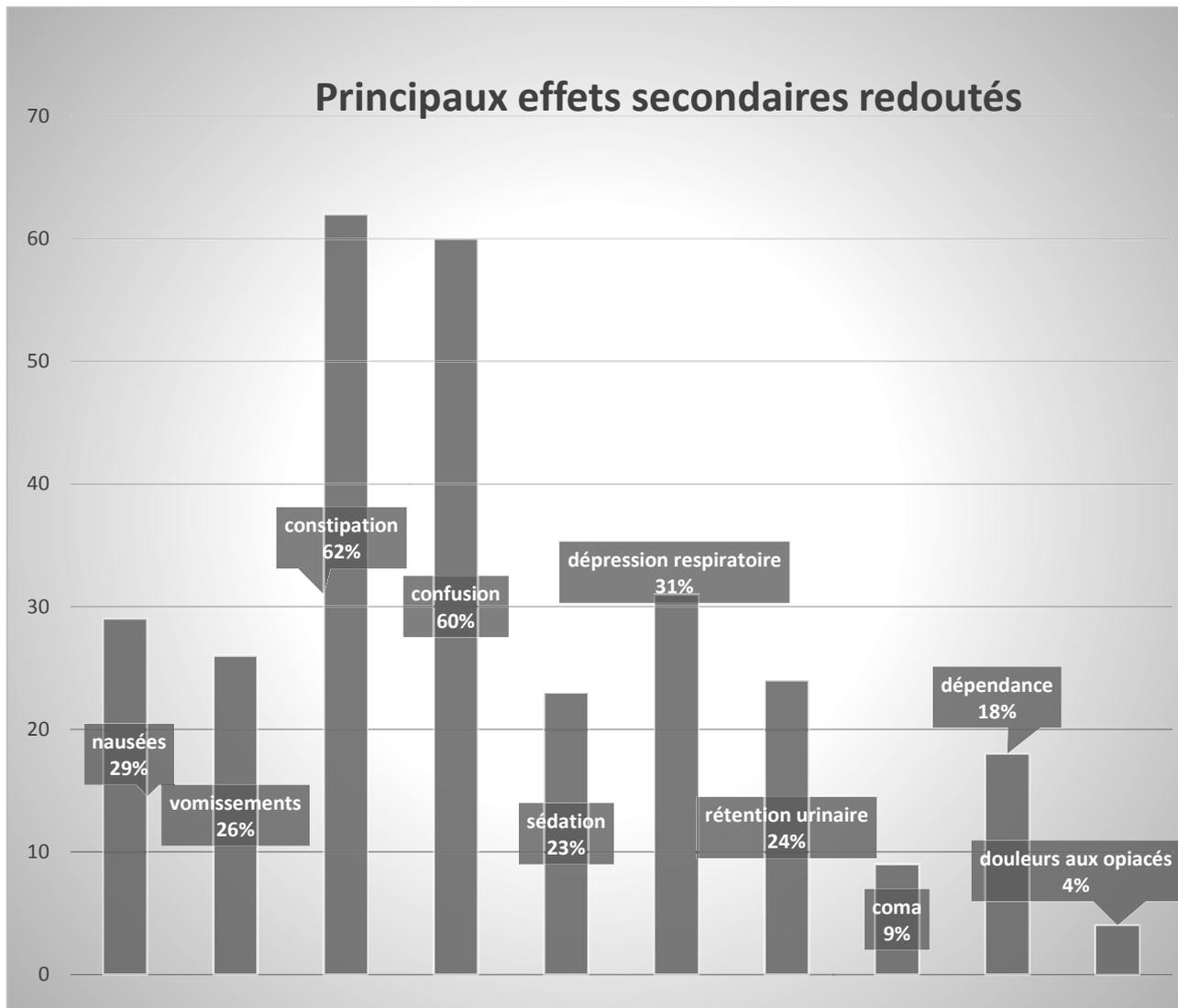
- **Réévaluation des patients après introduction d'un OF :**

53% des médecins déclarent réévaluer leurs patients dans les 72 heures suivant la première prescription d'OF, 12% réévaluent le lendemain, 22% au bout de 5 jours, 7% au bout de 10 jours et 6% au bout de 15 jours.

- **Effets secondaires :**

66% des médecins n'ont jamais été confrontés à des effets secondaires graves suite à une prescription d'OF. Les principaux effets secondaires graves évoqués par 34% des médecins sont : 25% surdosages, 10% dépressions respiratoires et 3% comas. En cas d'effets secondaires graves, seuls 64% des médecins connaissent l'antidote de la morphine et 9% possèdent le Narcan dans leur pharmacopée. La possession de narcan est significativement ( $p < 0,01$ ) plus importante dans la population des médecins ayant participé à la formation douleur (16,6%).

Par contre les médecins généralistes sont souvent confrontés à un certain nombre d'effets secondaires. Les plus redoutés sont présentés sur le graphique suivant ; les médecins pouvaient choisir plusieurs réponses à cette question.



Ce graphique met en évidence que les deux effets secondaires les plus redoutés sont la constipation et la confusion. En effet, 62% des médecins interrogés redoutent la constipation et dans 60% des cas ils redoutent la confusion. On note globalement que les médecins ayant participé à la formation douleur redoutent les mêmes effets secondaires à ceci près qu'ils redoutent plus la confusion que les autres médecins à 66% contre 56% avec  $p < 0,03$ .

95% des médecins associent un traitement préventif à titre systématique ; il s'agit d'un laxatif dans 68% des cas qu'ils associent à un antiémétique pour 19% d'entre eux.

- **Contrôle de la douleur :**

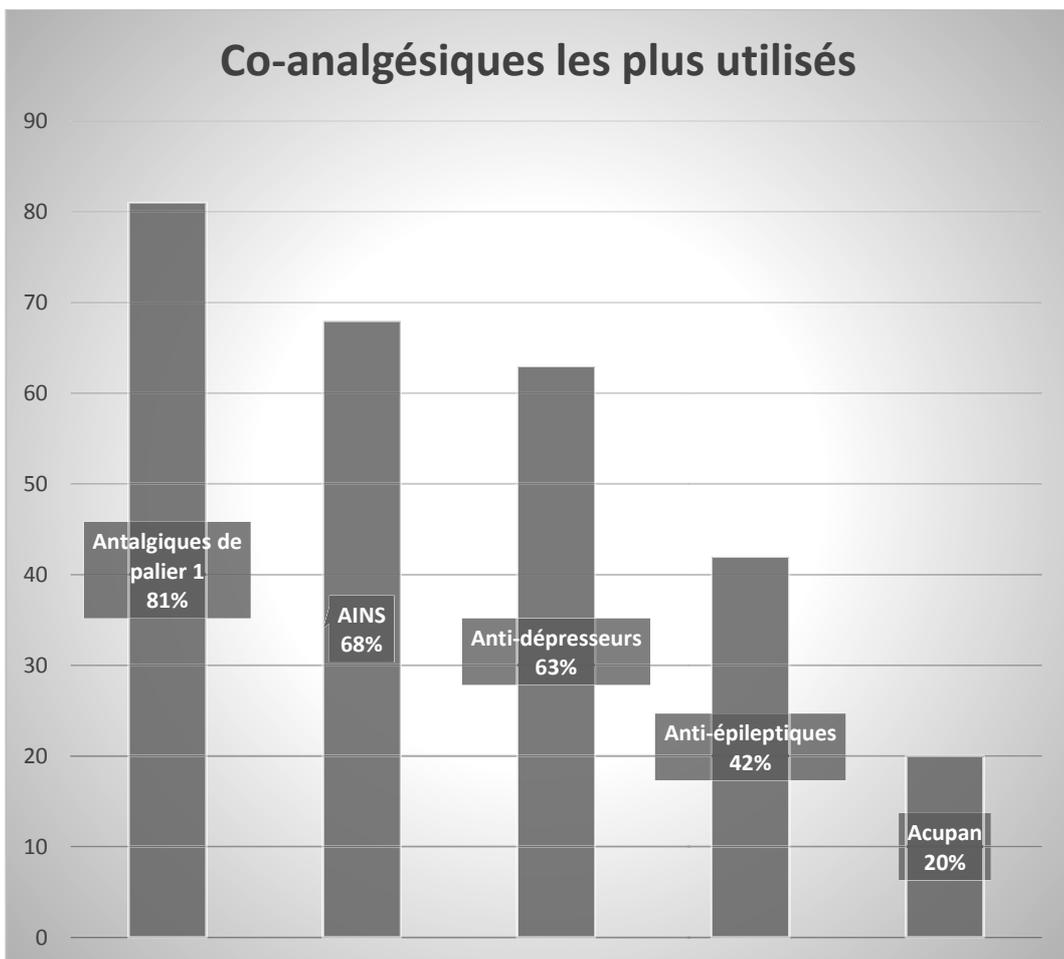
Pour contrôler au mieux la douleur :

-40% des médecins interrogés pratiquent une rotation d'opioïdes en cas d'échec du traitement initié (54% chez les médecins ayant suivi une formation douleur contre 33% chez les autres). Cette rotation est mise en place avec l'usage de tables d'équivalence (40%), dose pour dose (5%), ou avec un nouvel opioïde plus fort que le précédent (4%).

-93% associent des co-analgésiques, et notamment dans le cadre de douleurs neuropathiques (64%), ou de douleurs cancéreuses (72%) . Parmi eux 55% les introduisent avant, 36% après et 53% simultanément à la prescription d'OF (Les médecins avaient la possibilité de choisir plusieurs réponses à cette question).

En cas d'impasse thérapeutique 66% des médecins généralistes ont recours à un référent douleur.

Seuls 33% des médecins prescripteurs de co-analgésiques recourent à l'échelle DN4 pour évaluer le caractère neuropathique de la douleur avant cette prescription. Chez les médecins ayant suivi une formation douleur le pourcentage passe à 45,9. Les co-analgésiques les plus utilisés apparaissent sur le graphique suivant :

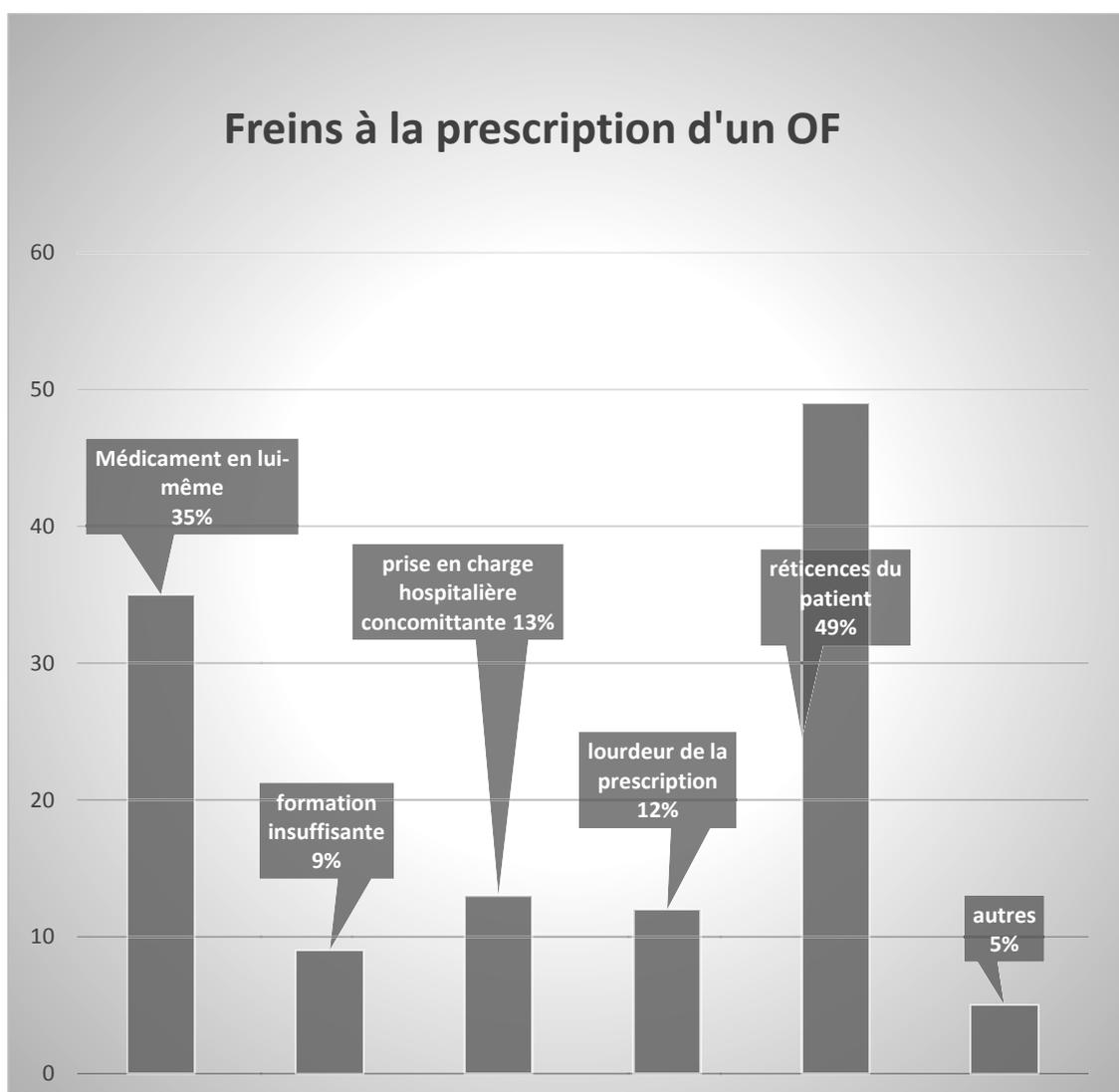


### 3.3.5. Les facteurs influençant la prescription d'OF :

- **Freins à la prescription :**

Seuls 13% des médecins interrogés déclarent n'avoir aucun frein à la prescription de morphiniques.

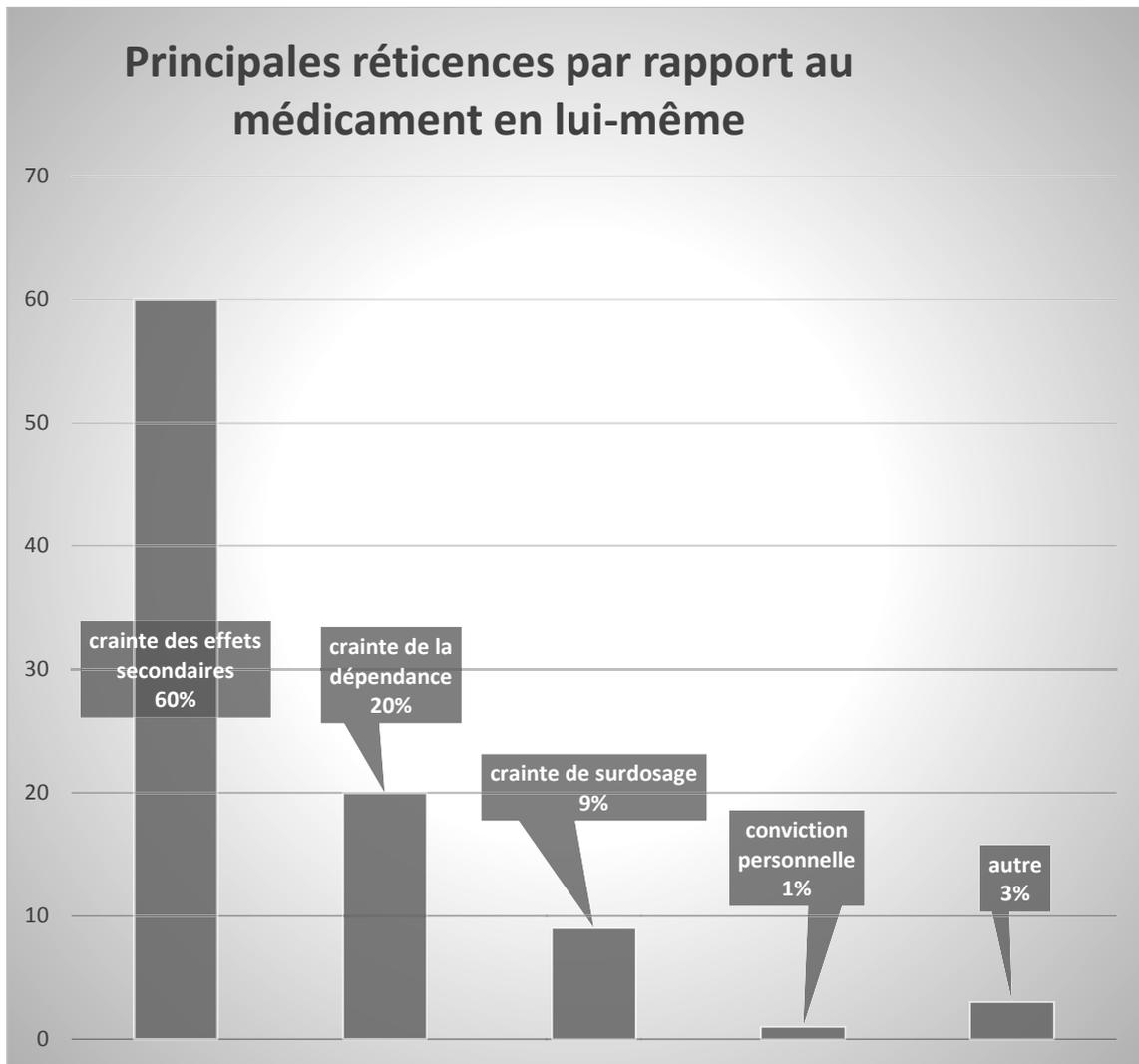
Les principaux facteurs freinant leurs prescriptions sont résumés dans le tableau suivant :



La moitié des médecins généralistes de Seine-Maritime déclarent que les réticences du patient sont un frein à la prescription d'opioïdes forts, ce qui est donc l'argument le plus cité.

- **Réticences par rapport au médicament en lui-même :**

Les principales réticences des médecins liées au médicament en lui-même sont quant à elles résumées sur le graphique suivant. Notons que 23% des prescripteurs n'éprouvent aucune réticence.



C'est surtout la crainte des effets secondaires (60% des médecins) qui donne un a priori négatif aux médecins sur le médicament en lui-même.

- **Age du patient :**

L'âge du patient ne semble pas influencer la prescription d'OF puisque 97% déclarent n'avoir aucune limite d'âge. Ceux qui ont affirmé une limite d'âge (3%) l'ont fait pour les âges extrêmes de la vie.

- **Influences extrinsèques :**

17% des médecins disent ne pas être influencés pour prescrire un morphinique. Parmi les 83% de médecins déclarant être influencés, 79% sont influencés par la capacité de compréhension et possibilités d'observance de leurs patients, 5% pour d'autres raisons (formation personnelle, intensité de la douleur..) et 4% sont influencés par l'industrie pharmaceutique (plusieurs réponses étaient possiblement données pour cette question).

- **Référent douleur :**

En cas d'impasse thérapeutique, 66% des médecins généralistes ont un référent douleur. Ce chiffre est significativement ( $p < 0,001$ ) plus important dans la population de médecins généralistes ayant suivi une formation douleur puisqu'on obtient 76,9% des médecins.

## **4. DISCUSSION :**

### **4.1. L'échantillon :**

Notre échantillon est représentatif de la population de MG de Seine-Maritime puisque celle-ci d'après l'ARS Haute-Normandie est composée de 65,6% d'hommes d'âge moyen = 51,2 ans (chiffres datant de mai 2014) et parmi les répondus nous avons 70% d'hommes IC95% [65-74] de 53,4 ans en moyenne.

Dans une enquête de la Société Française de Médecine Générale (SFMG)<sup>(40)</sup>, réalisée en 2010 sur le plan national (questionnaires en ligne) 71% d'hommes avaient répondu, l'âge moyen était de 49,5 ans. Dans cette enquête<sup>(40)</sup>, 609 médecins français étaient interrogés avec pour objectif de préciser les freins et obstacles à l'initiation d'un traitement antalgique de palier 3 en médecine générale.

Nous n'avons pas touché un nombre important de médecins remplaçants puisque seuls 5 ont répondu mais il est à noter que 133 médecins n'ont pas indiqué leur statut, ce qui rend finalement cette donnée inexploitable.

Enfin, la définition du mode d'exercice était laissée à la discrétion des médecins puisque nous n'avons pas trouvé de définition officielle valide et donc cette notion reste subjective même si les médecins sont probablement les mieux placés pour définir leur mode d'exercice.

Concernant la formation à la prise en charge de la douleur 48% des médecins interrogés en 2010 en avaient bénéficié<sup>(40)</sup> dans l'enquête de la SFMG, 36% dans notre étude, ce qui peut laisser penser que les médecins généralistes en 2014 en Seine-Maritime sont moins bien formés à la prise en charge de la douleur que les généralistes français en 2010 ou bien qu'il y a un biais de sélection entre les deux études sachant que l'objectif en 2010 était de déterminer les freins et obstacles à l'initiation d'un

antalgique de palier 3 alors que dans notre étude il s'agissait d'un état des lieux des prescriptions d'opioïdes forts.

## 4.2. Les pratiques de prescription :

Concernant la prescription de morphine, si l'on considère que les non prescripteurs ont un recours inexistant ou exceptionnel aux morphiniques dans notre échantillon, on obtient 8% de non prescripteurs ce qui est très proche des 6% retrouvés dans une étude réalisée sur 349 médecins dans le Val de Marne en 2008<sup>(3)</sup>. Dans cette étude<sup>(3)</sup>, l'objectif était de décrire les pratiques habituelles de prise en charge de la douleur par les morphiniques des 950 médecins généralistes du Val de Marne, dans le cadre des douleurs cancéreuses et des douleurs non cancéreuses. De même, cette étude retrouvait que le recours aux OF était habituel chez 30% des généralistes et nous retrouvons un recours fréquent dans 42% des cas. La répartition des médecins généralistes en terme de fréquence de recours aux morphiniques semble donc identique à celle du Val de Marne en 2008.

Le recours à l'EVA lors de la prescription d'un OF n'est pas majoritaire (37%) et nous paraissait faible. Nous n'avons pas retrouvé d'étude sur la fréquence de recours à l'EVA dans la littérature, mais une étude réalisée en Finlande sur 914 patients et leurs 28 praticiens en 1996<sup>(46)</sup> montre de toute façon que la corrélation entre l'EVA annoncée par le patient et celle annoncée par le médecin est faible et ce d'autant plus dans les douleurs chroniques, le médecin ayant tendance à sous-évaluer la douleur par rapport au patient.

Dans l'étude<sup>(3)</sup> du Val de Marne, comme dans la nôtre, nous retrouvons, les douleurs cancéreuses étant mises à part, lors de l'initiation d'un OF, en premier lieu des douleurs du type rhumatologique autour de 80% et des douleurs vasculaires et cutanées autour de 10%. On observe par contre un écart important au niveau des douleurs neurologiques puisque nous en retrouvons 27% contre 42%<sup>(3)</sup>. L'intérêt des OF dans ce type de douleur a été observé dans l'étude Markenson<sup>(15)</sup>(2005) par exemple, qui a montré une supériorité de l'oxycodone par rapport au placebo dans les douleurs rhumatologiques d'intensité modérée à sévère. De même concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques du diabétique, l'étude Gimbel<sup>(16)</sup>(2003) a montré l'efficacité de l'oxycodone par rapport au placebo ou l'étude Anna<sup>(17)</sup>(2008) la supériorité de l'association oxycodone/gabapentine à l'association placebo/gabapentine. La différence de pourcentage concernant les douleurs neurologiques entre notre étude et celle du Val de Marne peut s'expliquer par un recours plus fréquent aux coanalgésiques (93% des médecins généralistes les utilisent, 64% dans une indication de douleur neuropathique) et la meilleure connaissance de la douleur neuropathique.

Là où nous montrons une vraie différence par rapport à l'étude du Val de Marne<sup>(3)</sup>, c'est dans l'initiation d'un OF en fonction du type de douleur. En effet, nous remarquons que la façon de prescrire est tout à fait différente face à des douleurs cancéreuses pour lesquelles le praticien aura tendance à prescrire d'emblée de la morphine alors que dans les douleurs non cancéreuses il attendra plus facilement le

relais d'un palier 1 ou 2, or dans l'étude <sup>(3)</sup> sus-citée il n'y avait pas de différence significative dans l'appréhension morphinique de ces deux types de douleurs.

Par rapport aux freins évoqués à la prescription des opioïdes forts 69% des médecins déclaraient en 2010<sup>(40)</sup> que les effets secondaires des antalgiques de palier 3 étaient pour eux un frein à la prescription, alors que dans notre étude quatre ans plus tard, seuls 60% mettent en avant cette réticence. Il semble donc que les craintes des effets secondaires diminuent au fil des années.

Dans l'enquête de 2010<sup>(40)</sup>, 74% des médecins estimaient que les effets secondaires des médicaments étaient aux yeux des patients un frein ou un obstacle à la prescription des opiacés<sup>(40)</sup>. Lors de notre étude 49% des médecins déclaraient que l'un des freins à la prescription résidait dans les réticences du patient. Cette différence de chiffre semble aller dans le sens d'une évolution des mentalités des patients vers moins d'aversion à l'introduction d'un traitement par opioïdes forts. Une étude réalisée en Lorraine en 2012 sur les représentations de la morphine chez 68 patients en situation palliative<sup>(45)</sup> a mis en évidence que seulement 7,4% associaient la morphine à « des effets délétères » et 19% l'associaient à « des effets non souhaités ».

Dans notre étude, les raisons médico-légales (risque de détournement, mésusage) n'ont jamais été évoquées par les médecins en tant que freins à la prescription d'opioïdes, or en 2010<sup>(40)</sup> elles contribuaient à freiner les prescriptions dans 15% des cas. Peut-être que nous n'avons pas posé la question de façon assez directe mais même « en question ouverte » cette réponse n'est jamais ressortie.

De même, nous observons que dans notre étude la non prescription d'opioïdes forts pour convictions personnelles atteint à peine 1% alors qu'en 2010<sup>(40)</sup>, 70% des médecins estimaient que les représentations socio-culturelles des patients (fin de vie, soins palliatifs, patients drogués, incurabilité, dernier recours, douleur rédemptrice) étaient pour ces derniers un frein ou un obstacle à la prescription des opiacés. Là encore, en quatre ans les mentalités semblent avoir évolué et les prescriptions d'opiacés semblent mieux acceptées. Dans l'étude réalisée en Lorraine<sup>(45)</sup>, on mettait en évidence que le pourcentage de représentations erronées était significativement ( $p=0,01$ ) plus bas chez les patients suivis en consultation douleur, et donc, il faut croire qu'une meilleure connaissance des opioïdes forts fait tendre à une meilleure acceptation.

### **4.3. Les recommandations :**

Parmi les produits morphiniques les plus utilisés nous retrouvons une nette prédominance des formes orales et transdermiques (96%), dont les principaux avantages de l'emploi sont probablement une facilité d'administration et l'effet retard avec une couverture de 12 h à 24 h pour les formes orales à libération prolongée et de 72 h pour les formes transdermiques. Ceci-dit, bien qu'il n'y ait pour l'instant pas d'AMM concernant l'utilisation de la forme transdermique du fentanyl dans les douleurs non cancéreuses, le service médical rendu étant encore considéré comme insuffisant<sup>(19)</sup>, une étude régionale<sup>(44)</sup> concernant l'analyse des prescriptions de fentanyl en Haute-Normandie entre septembre 2011 et août 2012 pointe que 67% des

assurés auxquels on a prescrit du fentanyl transdermique ne répondaient pas aux conditions de prise en charge (absence de prise en charge en Affection Longue Durée pour cancer) par l'Assurance maladie.

Lors de notre enquête nous avons donc été surpris par l'initiation importante d'OF par voie transdermique (14%), sachant que 16% des médecins initient un OF par voie orale ou transdermique, ce qui tend à accroître encore ce pourcentage. En théorie, les recommandations<sup>(2)</sup> indiquent que la titration des opioïdes de niveau 3 peut se faire soit par une forme à libération prolongée associée à une forme à libération immédiate soit par une forme à libération immédiate seule, notamment chez les patients fragiles (option, accord d'experts). Cependant, lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives (option, accord d'experts)<sup>(7)</sup>. Et donc, pour les patients recevant des morphiniques pour la première fois dans les douleurs cancéreuses, on pourrait recommander d'utiliser le dispositif transdermique le plus faiblement dosé, soit 12 µg/h, lors de l'administration initiale, mais chez les personnes très âgées ou fragiles, il n'est pas conseillé d'initier un traitement opioïde par voie transdermique en raison de leur fragilité connue aux opioïdes. Dans ces cas, dans les douleurs cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate puis de prescrire la forme transdermique après détermination de la dose optimale<sup>(19)</sup>.

Dans notre étude, les médecins généralistes n'ont pas privilégié l'utilisation de formes transdermiques lors du traitement de douleurs cancéreuses ; on a juste réussi à mettre en évidence qu'ils prescrivaient plus rarement un patch morphinique dans le traitement de douleurs aiguës. Or, le service médical rendu par la forme transdermique reste important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques et insuffisant dans les douleurs non cancéreuses compte tenu des résultats observés dans les études déposées au sujet de la lombalgie et de l'arthrose en termes d'efficacité et de tolérance et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses<sup>(19)</sup>.

Lors de l'initiation d'un OF, nous remarquons que les médecins généralistes débutent plutôt aux plus faibles posologies (moins de 30 mg d'équivalent morphine par voie orale ou 12 µg par voie transdermique). En théorie, les recommandations<sup>(2)</sup> indiquent de débuter avec une posologie faible. Chez l'adulte, la dose recommandée est de l'ordre de 10 à 30 mg d'équivalent morphine orale LP, 1 à 2 fois par jour, en tenant compte des horaires diurnes ou nocturnes de la douleur, du terrain (par exemple : sensibilité particulière des sujets âgés), et d'éventuelles pathologies en cours (insuffisances hépatique, rénale, respiratoire) ou associations médicamenteuses. Chez le sujet très âgé, il convient de débuter<sup>(37)</sup> le traitement avec une posologie encore plus faible, de l'ordre de 2.5 à 5 mg d'équivalent morphine orale LI, 4 à 6 fois par jour. Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (standard, accord d'experts)<sup>(2)</sup>. Les médecins généralistes de Haute-Normandie semblent donc en accord avec les recommandations en terme de posologie d'initiation.

D'après les recommandations<sup>(37)</sup>, les avantages et inconvénients de la prescription et les modalités d'observance du programme thérapeutique sont évalués tous les 28 jours lors des consultations de suivi. La posologie est adaptée en fonction de la pathologie en cause et de la présence d'effets indésirables importants et/ou non

contrôlés. L'augmentation de la posologie est réalisée selon la procédure utilisée lors de la titration. Chez l'adulte, dans les douleurs non cancéreuses, une réponse insuffisante pour des posologies journalières supérieures à 120 mg d'équivalent morphine doit obligatoirement conduire à une réévaluation des mécanismes de la douleur et à une remise en cause de l'intérêt du traitement par un opioïde fort. Chez le sujet très âgé, à la fin de la période de titration par la forme LI, la dose quotidienne peut être convertie en morphine LP. Dans notre étude, 53% des médecins déclarent réévaluer leurs patients dans les 72 heures suivant la première prescription d'OF, 12% les réévaluent le lendemain de l'initiation, 22% au bout de 5 jours, 7% au bout de 10 jours et 6% au bout de 15 jours. Les médecins ont exprimé que dans la majorité des cas, ils avaient tendance, lors de l'initiation, à revoir le patient rapidement. En effet, lors de la titration, il est important de réévaluer plus tôt de manière à s'adapter plus vite à la douleur et à contrôler les effets indésirables engendrés par la prescription de morphine, ce qui semble bien appliqué par les médecins de Seine-Maritime.

Concernant les effets indésirables, on a pu montrer que les médecins qui prescrivaient le plus souvent les formes transdermiques craignaient plus les effets secondaires « nausées et vomissements », or si on s'en tient aux études <sup>(23, 24, 25)</sup>, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le patch dosé à 12 µg sont la fièvre (39%), les vomissements (34%) et les nausées (24%). Par rapport aux recommandations, mis à part la constipation, les autres effets indésirables tendent à disparaître dans les premiers jours ou premières semaines du traitement par morphine orale. Le malade doit être informé de la possibilité de survenue des effets indésirables, notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence (standard, accord d'experts). Pour éviter la constipation, un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des mesures hygiéno-diététiques (standard, accord d'experts). En cas d'apparition de nausées et vomissements en cours de traitement, il faut avant tout éliminer d'autres causes et prescrire un traitement antiémétique pendant quelques jours (standard, accord d'experts). Dans notre étude, les deux effets secondaires les plus redoutés sont la constipation et la confusion. En effet, 62% des médecins interrogés redoutent la constipation et dans 60% des cas ils redoutent la confusion. C'est pourquoi 95% des médecins associent un traitement préventif à titre systématique ; il s'agit d'un laxatif dans 68% des cas qu'ils associent à un antiémétique pour 19% d'entre eux. Les médecins généralistes sont, sur le plan de la prévention des effets secondaires, fidèles aux recommandations.

Concernant la rotation des opioïdes forts, elle doit tenir compte des doses équianalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des coefficients de conversion (recommandation, accord d'experts). Dans notre étude, 40% des médecins interrogés pratiquent une rotation d'opioïdes en cas d'échec du traitement initié. Cette rotation est mise en place avec l'usage de tables d'équivalence (40%), dose pour dose (5%), ou avec un nouvel opioïde plus fort que le précédent (4%). Concernant la rotation des opioïdes, les médecins généralistes semblent donc assez prudents puisque la majorité utilise des tables d'équivalence.

## 5. CONCLUSION :

Cette étude, avec un fort taux de réponders et une bonne représentativité de la population de médecins généralistes de Seine-Maritime, montre que la prescription de morphiniques est une pratique courante.

L'instauration d'un opioïde fort pour une douleur cancéreuse pourra se faire d'emblée alors que pour les douleurs non cancéreuses on préférera passer par un palier antalgique intermédiaire.

Peu de médecins généralistes ont recours à l'EVA ou l'EN pour initier un OF.

Il existe une différence dans la prescription des opioïdes forts entre les médecins de plus de 55 ans et ceux de moins de 55 ans, notamment concernant le taux de primo-prescription par voie transdermique plus important chez les plus âgés avec des pratiques parfois donc éloignées des recommandations<sup>1,2</sup>.

Les médecins ayant reçu une formation douleur prescrivent plus fréquemment des opioïdes forts et leurs réticences à la prescription sont moins importantes.

Les opioïdes forts ont bénéficié ces dernières années d'une meilleure acceptation par diminution des appréhensions médico-légales et des représentations socioculturelles tronquées ainsi que par une régression des craintes liées aux effets secondaires, que ce soit dans l'esprit des patients ou des médecins, ce qui rend leur utilisation plus aisée.

## 6. BIBLIOGRAPHIE :

1. AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Septembre 2004.
2. Krakowski I, Theobald S, Colin E, et al. Standards, options et recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte ©FNCLCC
3. Visu D. Analyse de prescription des morphiniques auprès des médecins généralistes du Val de Marne. 2008
4. M. Lévêque. Chirurgie de la douleur. Springer. 2014.
5. Jean-Christophe Sol, Patrick Chaynes et Yves Lazorthes. Douleurs : Bases anatomiques, physiologiques et psychologiques.
6. Costentin J. Les médiateurs de la douleurs. DIU « formation des professionnels de santé à la prise en charge de la douleur. 2013.
7. Douleur et analgésie n°3, 2004 Synthèse des standards, options et recommandations.
8. Beaulieu P. La douleur. Guide pharmacologique et thérapeutique. Edition Maloine 2013 ; p15 ; p39 ; p75-79
9. Herbal Medicine-Biomolecular and Clinical Aspects. Chapter 1-An Introduction to Its History, Usage, Regulation, Current Trends, and Research Needs. 2<sup>nd</sup> Edition 2011
10. Launer J. Opium Postgrad Med J 2013 ; 89 :491-492
11. Haller JS. Opiumusage in nineteenth century therapeutics. Bull. N. Y. Acad. Med. Vol. 65, No. 5, June 1989
12. Bruneton J. Elément de phytochimie et de pharmacognosie. Technique et Documentation Lavoisier,1987
13. Audet N et al. Functional selectivity of opioid receptors ligands. Med Sci 2010; 26 : 734-9
14. Gaskell H et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. Cochrane database of systematic reviews 2009, issue 3. Art. N°: CD002763
15. Markenson JA et al. Treatment of persstentpain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. Clin J Pain 2005 ; 6 : 524-535
16. Gimbel JS et al. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. Neurology 2003 ; 60 : 927-934
17. Hanna M et al. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. European Journal of Pain 2008 ; 12 : 804-813
18. Watson CP et al. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain : a randomized controlled trial in painful diabeticneuropathy. Pain 2003 ; 105 ; 71-78

19. HAS. DUROGESIC - CT-5878, [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_736984/fr/durogesic-ct-5878](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_736984/fr/durogesic-ct-5878)
20. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Nov 1 ; 50 (9) : 1913-8*
21. Bonica JJ et al. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage.* 1990 Dec ; 5 (6) : 368-74.
22. Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. Douleurs, Bases fondamentales. Pharmacologie. Thérapeutiques. Vigot Maloine. 1997. p868
23. Hunt A., Goldman A., Devine T., et al Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliative Medicine* 2001; 15(5) : 405-412
24. Finkel J., Finley A., Gresco C., et al Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain. *Cancer*, 2005; 104(12) : 2847-2857
25. Etude FEN-INT-24. Rapport interne du laboratoire (non publiée)
26. [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_737993](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_737993)
27. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002;20(3):165-9.
28. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990 ; 1 : 27-32.
29. Ricard-Hibon A. Douleur aiguë : titration de la morphine. COPACAMU 2008.
30. Wilson J, Pendleton J. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7:620-623.
31. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain* 2007;8(6):460-6.
32. O'Connor AB, Lang VJ, Quill TE. Underdosing of morphine in comparison with other parenteral opioids in an acute hospital: a quality of care challenge. *Pain Med* 2006;7(4):299-307.
33. Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in pre-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med* 1999;34:738-744.
34. Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Evaluation de la douleur aiguë en médecine préhospitalière. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:945-949.
35. Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara, Williams, De Boeck. Neurosciences, Éd., 2003.
36. R Core Team (2014). R : A language and environment for statistical computing. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
37. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf)

38. Opiïdes forts et douleurs chroniques non cancéreuses rhumatologiques.

<http://www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/AINS/12%20AINS%20-%20M%C3%A9decine.01.2008.Opioides%20et%20doul.chroniq%20non%20canc%C3%A9reuses.pdf>

39. Comment bien prescrire un opioïde fort dans les douleurs sévères ? n°2.

[http://www.sfm.org/data/generateur/generateur\\_fiche/720/fichier\\_opioides-medecin-n2-web5ece5.pdf](http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/720/fichier_opioides-medecin-n2-web5ece5.pdf)

40. Freins et obstacles à l'initiation d'un traitement antalgique de palier 3 en médecine générale.

[https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.sfm.org%2Fdownload.php%3Fsequence%3Dgenerateur\\_fiche\\_da75743d8adb07da7e499af407841a55](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fwww.sfm.org%2Fdownload.php%3Fsequence%3Dgenerateur_fiche_da75743d8adb07da7e499af407841a55)

41. Commission de la transparence-HAS. SKENAN [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032214.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032214.pdf)

42. Commission de la transparence-HAS. OXYNORM [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/oxycontin\\_oxynorm\\_oxynormoro\\_19092012\\_avis\\_ct11678\\_ct11677\\_ct8862.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/oxycontin_oxynorm_oxynormoro_19092012_avis_ct11678_ct11677_ct8862.pdf)

43. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique

44. Etude régionale « analyse des prescriptions de fentanyl à partir des bases de données de l'assurance maladie (régime général, hors section mutualistes) de septembre 2011 à août 2012 »

45. C.Reneaux. Représentations des traitements morphiniques chez les patients en situation palliative. 28 sept 2012. Université de Lorraine.

46. P. Mäntyselkä et al. Patients' versus general practitioners' assesment of pain intensity in primary care patients with non-cancer pain. British Journal of General Practice, December 2001, 51, 995-997.

47. Grisell, Vargas-Schaffer. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours ? Can Fam Physician. 2010 Jun ; 56(6) : e202-e205.

## ANNEXE : Le questionnaire :

### Évaluation des prescriptions d'opioïdes forts chez les médecins généralistes de Seine-Maritime

#### Généralités :

- Vous êtes :  un homme (âge : .....)
- une femme (âge : .....)
- remplaçant depuis.....ans  Installé depuis.....ans
- Mode d'exercice :  rural  semi rural  urbain  zone désertifiée
- Orientation particulière (acupuncture, ostéopathie, ...) :
- Participation à la formation médicale continue :  oui  non
- Participation à des formations sur la douleur :  oui  non

#### Les prescriptions de morphiniques :

- Le recours aux morphiniques dans vos prescriptions antalgiques est :  
 très fréquent  fréquent  pas très fréquent  exceptionnel  inexistant
- Vous arrive-t-il de débiter un traitement par palier III ?  
 Jamais  rarement  souvent  très souvent
- Pour quels types de douleurs initiez-vous la prescription de morphine ?  
 aiguë  cancéreuse  rhumatologique  neurologique  vasculaire  cutanée  
 autres => précisez :
- Vous fondez-vous sur l'échelle visuelle analogique de la douleur pour choisir votre palier antalgique ?  
 Oui A partir de quelle valeur initiez-vous alors un morphinique ? :  
 Non
- Par quelle forme galénique commencez-vous en général un traitement par morphinique ?  
 per os  sous-cutanée  intraveineuse  transdermique  transmuqueuse
- Vous arrive-t-il d'initier un traitement morphinique par une forme transdermique ?  
 jamais  rarement  souvent  très souvent
- Quelle forme galénique utilisez-vous le plus souvent ?  
 orale à libération prolongée  orale à libération immédiate  transdermique  
 transmuqueuse  injectable
- En général, à quelle dose/24 heures initiez-vous un traitement par morphiniques ?  
 10 à 20 mg  21 à 30 mg  31 à 40 mg  41 à 50 mg  51 à 60 mg  
(ou si vous avez répondu oui pour la forme transdermique, vous débutez à :

12 µg     25 µg     50 µg     75 µg)

9. Au bout de combien de temps réévaluez-vous les patients après initiation ou changement de dose de morphinique ?

24 h     72 h     5 j     10 j     15 j     21 j     28 j

10. Pour la douleur cancéreuse, vous utilisez les morphiniques le plus souvent :

en relais des paliers I/II     d'emblée     en association aux paliers I     avec des paliers II

11. Pour les douleurs non cancéreuses, vous utilisez les morphiniques le plus souvent : en relais des

en relais des paliers I/II     d'emblée     en association aux paliers I     avec des paliers II

### **Freins à la prescription de morphiniques :**

12. Les principaux éléments freinateurs par rapport à la prescription de morphiniques pour vous sont liés :

au médicament en lui-même     à une formation insuffisante  
 à la prise en charge hospitalière du patient pour sa pathologie douloureuse (cancéreuse ou non)  
 à la lourdeur de la prescription     Aux réticences du patient  
 autre => Précisez :

13. Vos principales réticences liées au médicament en lui-même sont :

la crainte des effets secondaires     la crainte d'une éventuelle dépendance  
 la crainte d'un éventuel surdosage     des convictions personnelles  
 autres => Précisez :

14. Considérez-vous un âge limite de prescription ?

Oui    Lequel :     Non

15. Votre prescription de morphiniques est-elle influencée par :

la capacité de compréhension (forme LP, LI) et les possibilités d'observance de votre patient  
 les visiteurs de l'industrie pharmaceutique  
 autre :

16. A quels effets secondaires graves avez-vous déjà été confronté(e) ?

surdosage     coma     dépression respiratoire     Aucun

17. Parmi les effets secondaires, lesquels redoutez-vous le plus ?

nausées     vomissements     constipation     confusion     sédation  
 dépression respiratoire     rétention urinaire     coma     dépendance  
 douleurs secondaires à la prise prolongée d'opioïdes

18. Associez-vous des médicaments prévenant la survenue de ces effets ?

oui    Lesquels (anti émétiques, laxatifs) :  
 non

**Modifications de la prescription de morphiniques :**

19. Avez-vous recours à la rotation des opioïdes ?

- oui  
 non

20. Dans l'éventualité d'une rotation d'opioïdes, comment faites-vous le relai entre les deux opioïdes forts ?

- 1 pour 1  nouvel opioïde plus fort que l'ancien  
 nouvel opioïde moins fort que l'ancien  usage d'une table d'équivalence

21. Avez-vous des difficultés à arrêter ou à diminuer un traitement par morphiniques ?

- oui  non

22. Connaissez-vous l'antidote des opioïdes ?

- oui En avez-vous dans votre pharmacopée ?  Oui  Non  
 non

**La douleur :**

23. Utilisez-vous des co-analgésiques avec vos prescriptions morphiniques ?

- oui lesquels :  pallier 1.  Antiinflammatoires  antidépresseurs  
 antiépileptiques  Acupan)  
 non

24. Si oui, les utilisez-vous :

- avant introduction morphinique ?  en même temps ?  après ?

25. Toujours si vous avez répondu oui à la question 23, dans quels cas prescrivez-vous des co-analgésiques ?

- douleur neuropathique (évaluation par DN4 ?  oui  non)  
 douleur cancéreuse  
 autre

26. En cas d'impasse thérapeutique concernant l'analgésie, disposez-vous d'un référent douleur ?

- oui  non

**AUTEUR : Nom : CALAIS      Prénom : Nicolas**

**Date de soutenance : 29 septembre 2015**

**Titre de la thèse : Prescription des opioïdes forts par les médecins généralistes : état des lieux en Seine-Maritime.**

**Thèse – Médecine – ROUEN 2015**

**Cadre de classement : Médecine Générale**

**Mots clés : opioïdes forts, douleurs, effets secondaires, médecins généralistes, prescriptions, évaluation, surveillance.**

---

**Résumé :**

**TITRE** : Prescription des opioïdes forts par les médecins généralistes : état des lieux en Seine-Maritime.

**OBJECTIFS** : Etablir un état des lieux des prescriptions d'opioïdes forts (OF) en médecine générale de Seine-Maritime.

**METHODE** : Etude descriptive de pratique ; début 2014, envoi d'un questionnaire à l'ensemble des médecins généralistes (MG) de Seine-Maritime. Les questions concernent leurs pratiques de prescriptions, de suivi, et la gestion des effets secondaires pour les patients sous morphiniques.

**RESULTATS** : Sur 954 questionnaires adressés, 414 ont été retournés (43,4%).

Concernant la prescription des OF : 37% initient souvent ou très souvent un OF, pour tous types de douleurs cancéreuses ou non. Seuls 36,7% utilisent une EVA (échelle visuelle analogique) ou EN (échelle numérique) pour débiter les OF. 63,3% commencent par un traitement per os. Cependant 41,8% initient souvent ou très souvent un traitement sous forme transdermique.

Concernant le suivi des patients : 52,8% des médecins déclarent réévaluer leurs patients dans les 72 heures suivant la première prescription d'OF. Les principaux effets secondaires décrits sont : 24,6% surdosages, 10% dépressions respiratoires et 3% comas. 40% pratiquent une rotation d'opioïdes en cas d'échec du traitement initié, selon l'usage de tables d'équivalence. 69% n'ont pas de difficulté pour arrêter un traitement par OF.

**CONCLUSION** : La prescription de morphiniques est une pratique courante. Cependant les pratiques sont parfois éloignées des recommandations, peu de MG ont recours à l'EVA ou l'EN pour initier un OF, le taux de primo-prescription par voie transdermique est important.

---

**Composition du Jury :**

**Président** : Professeur Pierre DECHELOTTE

**Assesseurs** : Professeur Anne-Marie LEROI, Professeur Thierry LEQUERRE, Docteur Sophie POUPLIN, Docteur Anne-Priscille DUC-TROUVIN

**Adresse de l'auteur :**