



**HAL**  
open science

## Stupéfiants antalgiques : rôle du pharmacien

Islam Said

► **To cite this version:**

Islam Said. Stupéfiants antalgiques : rôle du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01832815

**HAL Id: dumas-01832815**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01832815v1>**

Submitted on 9 Jul 2018

**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.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le Vendredi 6 Juillet 2018

PAR

M SAID Islam

Né le 21/07/1986 à Nîmes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

Stupéfiants antalgiques : rôle du pharmacien

## JURY :

Président : Monsieur le professeur Maxime Crozet

Membres : Madame le docteur Caroline Ducros  
Madame le docteur Michèle Delaroque  
Madame le docteur Pauline Gonnet

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



# REMERCIEMENTS

❖ Au Dr Caroline Ducros, Directrice de Thèse,

Pour vous être investie dans l'encadrement de cette thèse, tant par le temps passé aux lectures et corrections, que par votre disponibilité et votre soutien.

Veillez trouver ici mes meilleurs remerciements et ma profonde reconnaissance.

❖ A mon jury, Pr Maxime Crozet, président du jury et mes fidèles pharmaciennes

Michèle et Pauline qui ont pleinement contribué à ma formation.

❖ A tous les professionnels rencontrés,

Lors de mon parcours en tant qu'étudiant, notamment les équipes des pharmacies Delaroque-Ferreri, de la Galerie et Nord, Michèle Pascale, Pauline, Oriane, Laëtitia, Khalida, Isabelle, je vous remercie pour votre contribution à ma formation.

❖ A ma famille,

Mes parents Imane et Ahmed pour m'avoir permis de faire ces études dans les meilleures conditions.

Maman, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien absolu et pour ton dévouement.

Je te dois en grande partie la réussite de mes études, je suis tellement fier de ma mère

Mes frères et sœurs, Haysam, Heïdi et Yasmine, pour leurs aides inestimables et encouragements tout au long de ces années.

Ma famille loin des yeux en Egypte, mais tellement près du cœur.

❖ A mes amis,

Déborah, Adrien et Florence pour leurs aides inéluctables dans l'aboutissement de cette thèse, je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir toujours été là et disponible.

Sophie, un grand merci pour ton aide dans ce travail et pour ces délicieux moments d'amitié partagés ensemble durant nos études.

Fatima, Aïda et Djessica pour vos encouragements perpétuels

Olivia, Fanny, Jo, Marie, Amel, Maria, Nawel, Cyril, Jennifer, Magali, Delphine, Emma, Florence... mes amis, merci d'être toujours là pour moi, d'être si intentionnés et votre soutien sans faille.

La « Team pharma » et la « Team MacDo »: un grand merci les amis, sans vous les années n'auraient pas été aussi belles, vous êtes supers !

Merci de partager ces moments de bonheur avec moi !

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérés comme propres à leurs auteurs. »

# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES .....	9
LISTE DES ABREVIATIONS .....	10
INTRODUCTION .....	1
PARTIE I - LA DOULEUR .....	4
Introduction .....	5
1 Définition .....	8
1.1 La douleur aiguë .....	8
1.2 La douleur procédurale .....	8
1.3 La douleur chronique .....	9
2 Physiologie de la douleur .....	9
3 La prise en charge de la douleur .....	18
4 Les molécules disponibles .....	20
4.1 Les antalgiques de palier 1 .....	20
4.1.1 Le paracétamol .....	20
4.1.2 Les AINS .....	21
4.1.2.1 Les salicylés .....	22
4.1.2.1.1 L'aspirine .....	22
4.1.2.2 Les acides arylcarboxyliques .....	23
4.1.2.2.1 Les dérivés de l'acide arylpropionique .....	23
4.1.2.2.2 Les dérivés de l'arylacétique .....	23
4.1.2.2.3 Les dérivés du naphtyl alkalone .....	24
4.1.2.2.4 Les dérivés indoliques .....	24
4.1.2.2.5 Les dérivés de l'acide anthranilique (fénamates) .....	24
4.1.2.3 Les oxicams .....	25
4.1.2.4 Les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, les coxibs .....	25
4.1.3 Autres .....	25
4.2 Les antalgiques de palier 2 .....	26
4.2.1 La codéine et la dihydrocodéine .....	26
4.2.2 Le tramadol .....	27
4.3 Les antalgiques de palier 3 .....	30
4.3.1 La morphine .....	30
4.3.1.1 Mode d'action des morphiniques .....	31
4.4 Les thérapies alternatives non médicamenteuses .....	34
4.4.1 Les soins physiques .....	34
4.4.2 Les thérapies cognitives et comportementales .....	36

4.4.2.1	La rééducation fonctionnelle .....	36
4.4.2.2	Thérapeutiques « douces » .....	36
4.4.3	Les aides physiques et les aides techniques.....	38
<b>PARTIE II - LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX MORPHINIQUES.....</b>		<b>40</b>
<b>1</b>	<b>Le sulfate de morphine .....</b>	<b>42</b>
1.1	<b>ACTISKENAN® (25).....</b>	<b>42</b>
1.1.1	Contre-indications : .....	42
1.1.2	Précautions d'emploi : .....	43
1.1.3	Interactions .....	43
1.1.3.1	Médicamenteuses.....	43
1.1.3.2	Boissons.....	44
1.1.4	Grossesse et allaitement.....	44
1.1.4.1	Grossesse .....	44
1.1.4.2	Allaitement .....	44
1.1.5	Les effets indésirables .....	45
1.2	<b>SKENAN® (27).....</b>	<b>46</b>
1.2.1	Contre-indications : .....	46
1.2.2	Précautions d'emploi : .....	47
1.2.3	Interactions .....	48
1.2.3.1	Médicamenteuses.....	48
1.2.3.1.1	Associations contre-indiquées .....	48
1.2.3.1.2	Associations déconseillées .....	48
1.2.3.1.3	Précautions d'emploi .....	48
1.2.4	Grossesse et allaitement.....	49
1.2.4.1	Grossesse .....	49
1.2.4.2	Allaitement .....	49
1.2.5	Les effets indésirables .....	49
1.3	<b>ORAMORPH® (29).....</b>	<b>51</b>
1.3.1	Contre-indications : .....	52
1.3.2	Précautions d'emploi : .....	52
1.3.3	Interactions .....	53
1.3.4	Grossesse et allaitement : .....	53
1.3.5	Les effets indésirables .....	54
<b>2</b>	<b>L'Oxycodone.....</b>	<b>55</b>
2.1	<b>OXYNORM® (31).....</b>	<b>55</b>
2.1.1	Posologie : .....	55
2.1.2	Contre-indications : .....	56
2.1.3	Précautions d'emploi : .....	57

2.1.4	Interactions :	57
2.1.4.1	Alimentation et boisson	57
2.1.4.2	Médicamenteuses	57
2.1.4.2.1	Les associations à prendre en compte	57
2.1.4.2.2	Les associations contre-indiquées	58
2.1.4.2.3	Les associations déconseillées	58
2.1.5	Grossesse et allaitement :	59
2.1.6	Effets indésirables :	59
2.1.6.1	Les plus fréquents :	59
2.1.6.2	Moins couramment :	60
2.1.6.3	Le syndrome de sevrage :	60
2.2	OXYCONTIN® (33)	62
2.2.1	Posologie :	62
2.2.2	Contre-indications :	63
2.2.3	Précautions d'emploi :	63
2.2.4	Effets indésirables :	64
2.2.4.1	Les plus fréquents :	64
2.2.4.2	Moins couramment :	64
2.2.4.3	Exceptionnellement :	65
2.2.5	Interactions :	65
2.2.5.1	Médicamenteuses	65
2.2.5.2	Alimentation et boissons	66
2.2.6	Grossesse et allaitement :	66
2.2.7	Syndrome de sevrage :	67
3	Le Fentanyl	68
3.1	ABSTRAL® (34)	68
3.1.1	Contre-indications :	70
3.1.2	Précautions d'emploi :	70
3.1.3	Interactions	71
3.1.3.1	Médicamenteuses	71
3.1.3.2	Boissons et alimentation	72
3.1.3.3	Grossesse et allaitement :	72
3.1.4	Les effets indésirables	72
3.1.4.1	Les plus fréquents	72
3.1.4.2	Les moins fréquents	72
3.2	DUROGESIC® (36)	74
3.2.1	Contre-indications :	77
3.2.2	Mises en garde et précautions d'emploi :	77

3.2.3	Interactions :	79
3.2.3.1	Aliments et boissons :	79
3.2.3.2	Médicamenteuses :	79
3.2.4	Grossesse et allaitement :	81
3.2.5	Aptitude à la conduite de véhicules et utilisation de machines :	81
3.2.6	Les effets indésirables	81
3.2.6.1	Les plus fréquents	81
3.2.6.2	Les moins fréquents	82
PARTIE III - LÉGISLATION		84
1	Conformité de l'ordonnance sécurisée	86
2	Rédaction de la prescription	87
3	Identification du médecin prescripteur	88
4	La dispensation	89
4.1	Transcription sur l'ordonnancier ou enregistrement	89
4.2	Balance des stupéfiants	91
5	Approvisionnement et stockage	93
6	Détention	93
7	Destruction	94
Conclusion		95
PARTIE IV : CAS PRATIQUES		96
Introduction		97
1	Dispensation d'ordonnances à l'officine	98
1.1	Cas pratique	98
1.1.1	Analyse réglementaire	101
1.1.2	Histoire du patient	101
1.1.3	Prescription et plan de prise	102
1.1.4	Analyse pharmacologique	103
1.1.5	Conseils au comptoir	106
2	Thérapeutiques correctrices	111
2.1	La constipation	111
2.2	Nausées et vomissements	113
2.3	La sédation	114
2.4	La dépression respiratoire	114
Conclusion		116
PARTIE V : ACTUALITÉS/MÉSUSAGE		117
Introduction		118
1	Prise en charge de la douleur	119
1.1	Mode d'action	120

2	Bon usage des stupéfiants antalgiques .....	121
2.1	L'entretien pharmaceutique.....	124
2.2	Programme de santé publique (45).....	125
3	Actualités.....	125
3.1	La codéine .....	125
3.2	Le zolpidem.....	126
4	Les outils .....	127
4.1	La surveillance de la pharmacodépendance .....	127
4.2	Le dossier pharmaceutique.....	130
4.3	La formation continue .....	131
5	Alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur.....	132
5.1	La kétamine(53) .....	132
5.2	Les douleurs neuropathiques .....	133
5.3	Les anesthésiques locaux .....	134
5.4	Le MEOPA.....	134
5.5	La méthadone .....	135
5.6	Le midazolam.....	135
	CONCLUSION .....	136
	ANNEXES.....	146
	BIBLIOGRAPHIE.....	139

## LISTE DES FIGURES

Fig.2	Les médicaments les plus vendus en pharmacie en 2013 .....	6
Fig.3	Les 20 classes de médicaments les plus vendues en officine en France en 2013 .	7
Fig.4	Les différents éléments impliqués dans la sensibilité douloureuse.(8).....	9
Fig.5	Réflexe d'axone .....	11
Fig.6	Inhibition segmentaire au niveau de la corne postérieure de la moëlle .....	12
Fig.7	Théorie du « Gate Control » .....	13
Fig.8	Cheminement de la douleur. (15).....	14
Fig.9	Médiateurs impliqués dans la transmission de l'influx nerveux.....	16
Fig.10	Récepteurs médullaires (morphiniques $\mu$ et $\delta$ ). .....	17
Fig.11	Les différents paliers des antalgiques selon l'OMS.(18) .....	20
Fig.12	La structure chimique du paracétamol .....	20
Fig.13	La structure chimique de l'acide salicylique.....	22
Fig.14	Synthèse des prostaglandines.....	26
Fig.15	Motifs de réticence des médecins généralistes à un antalgique de palier 2 chez la personne âgée (13) .....	28
Fig.16	Structure chimique de la morphine .....	31
Fig.17	Mode d'action de la morphine (22) .....	32
Fig.18	Tableau pratique de conversion des morphiniques de palier II et III (23).....	33
Fig.19	Structure chimique de l'oxycodone .....	55
Fig.20	Structure chimique du fentanyl .....	68
Fig.21	Procédure de titration de l'Abstral® .....	69
Fig.22	Les différentes couleurs des dispositifs transdermiques de Durogesic®(39) .....	74
Fig.23	Dose initiale recommandée de Durogésic® en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré) .....	75
Fig.24	Dose initiale recommandée de Durogésic® en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stable) .....	75
Fig.25	Tableau de conversion .....	76
Fig.26	Ordonnance sécurisée .....	86
Fig.27	Carnet de balance des stupéfiants (42).....	92
Fig.28	Ordonnance précédente de Mr D.F. ....	98
Fig.29	Ordonnance Mr D.F. ....	99
Fig.30	Ordonnance complémentaire de Mr D.F.....	100
Fig.31	Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance .....	128
Fig.32	Etude OSIAP 2016.....	129
Fig.33	Objectifs du Dossier Pharmaceutique .....	131



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- ACTH : acétylcholine
- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance.
- FSH : Follicle Stimulating Hormone (hormone folliculo-stimulante)
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IMAO : Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase
- IRSN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
- ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- LH : Hormone Lutéinisante
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicatrices d'Abus Possible.
- SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
- SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

# **INTRODUCTION**

La prise en charge de la douleur est un enjeu de santé publique, soutenue par un programme national de lutte contre la douleur, avec un plan proposé pour l'amélioration de sa prise en charge. Quatre axes ont été développés autour de ce plan :

- ✓ La structuration de la filière de soins.
- ✓ L'amélioration de la prise en charge des douleurs de tout type de population (personnes polyhandicapées, enfants, adolescents, personnes âgées et en fin de vie).
- ✓ La formation initiale et continue des professionnels de santé.
- ✓ Un bon usage du Médicament et des méthodes non pharmacologiques.

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est alors définie comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ».

Afin de palier à la douleur, nous distinguons les analgésiques : traitement médicamenteux cherchant à faire disparaître cette douleur, et les antalgiques, traitement médicamenteux tentant de réduire la sensibilité douloureuse.

L'OMS a établi une échelle numérique d'évaluation de la douleur dans le but de pouvoir déterminer le degré de la douleur et ainsi proposer les soins associés. En fonction du type de douleur et de son palier fixé par l'OMS, nous proposerons un traitement adéquat.

L'intensité de la douleur sera, au préalable déterminé par des outils tels qu'une échelle numérique (1) de la douleur, échelonnée de 1 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale). Il existe par ailleurs, une échelle visuelle analogique (EVA), destinée à des patients communicants, ayant toutes leurs capacités cognitives, pour pouvoir évaluer avec l'aide du personnel soignant son degré de douleur. En effet, l'échelle visuelle analogique (2) se présente sous forme d'une « réglette » double face, une face graduée en millimètre de 10 centimètres destinée au personnel soignant et une face attribuée au patient, avec un curseur qu'il déplacera le long d'une ligne droite d'une extrémité (absence de douleur) à une autre (douleur maximale). La position du curseur par le patient, permettra une lecture au soignant, de la douleur mesurée en millimètres.

Le pharmacien, garant du Médicament, aura alors un rôle crucial dans le parcours de soins du patient. Il devra s'assurer du bon usage du Médicament, tant par l'observance de la spécialité que par son mésusage. Il accompagnera le patient, à la recherche du soulagement de ses douleurs, dans les conditions optimales.

Les douleurs légères à modérées seront soulagées par les antalgiques du palier 1 avec le paracétamol et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), les douleurs modérées à intenses avec ceux du palier 2 regroupant les associations de codéines ainsi que les dérivés morphiniques, et enfin pour les douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques, se verront associées les antalgiques opioïdes forts du palier 3.

Ces antalgiques du palier 3, sont soumis à une dispensation particulière avec une législation propre, expliquée entre autres par leurs divers effets indésirables courants et leurs mésusages.

Dans le circuit de ces spécialités, le pharmacien a un rôle majeur dans l'accompagnement du patient dans le but de répondre à ses douleurs. Il interviendra dans l'éducation thérapeutique de ce dernier, pour concorder attentes et réponses. Les antalgiques du palier 3 sont amenés dans le cadre d'un traitement de douleurs chroniques pour la majorité des cas, de ce fait un suivi de la médication antalgique est primordiale.

En effet, différents paramètres sont à prendre à compte vu le caractère chronique du traitement dans la plupart des cas. Il est nécessaire de sensibiliser le patient sur :

- L'apparition d'effets indésirables récurrents (constipation, somnolence...), il sera proposé une thérapeutique correctrice selon les effets indésirables relevés.
- Les nombreuses interactions médicamenteuses existantes déconseillées voire contre indiquées. Le pharmacien, par sa connaissance du Médicament, alliera à la dispensation conseils et commentaires afin d'éviter toute aggravation ou apparition d'effets indésirables voire létale.
- L'observance indispensable du traitement afin d'obtenir un résultat équitable (adaptation posologique si besoin) dans le soulagement des douleurs. La recherche du dosage optimale quotidien et de sa répartition tout au long de la journée est un point clé dans le succès de la thérapie médicamenteuse. Le pharmacien garantira la bonne compréhension du traitement par le patient, et de la sorte la particularité de la dispensation des morphiniques soumise à une législation rigoureuse (ordonnance sécurisée, déconditionnement, chevauchement, délai de carence de 3 jours...).
- L'impact de l'algie dans son quotidien, avec une mobilité réduite, pouvant induire une exclusion professionnelle même sociale. L'entourage du patient est de ce fait concerné par ces conséquences.
- La résultante de la thérapeutique morphinique qui peut aussi entraîner une certaine détresse psychologique, avec une insomnie, une anxiété, une dépression nerveuse... L'installation de ce « mal être » nécessite une vigilance et un accompagnement du

patient tout au long du traitement, avec l'éventuelle association de spécialités comme les neuroleptiques dont les interactions avec les morphiniques sont à surveiller.

- L'apparition possible d'un syndrome de sevrage, et dès lors l'éventualité d'un mésusage.

Nous verrons dans une première partie, la physiologie de la douleur ainsi que les différents traitements disponibles pour le soulagement de la douleur.

Puis nous développerons dans la seconde partie, les antalgiques du palier 3, avec une partie concernant la législation de leurs dispensations.

Enfin nous terminerons avec le rôle du pharmacien avec un cas pratique, ainsi que les outils à sa disposition pour une pratique optimale.

**PARTIE I - LA DOULEUR**

## Introduction

Un des objectifs majeurs de la Santé Publique est la prise en charge de la douleur.

Plusieurs milliers de patients au quotidien, recherchent auprès des professionnels de santé des réponses pour soulager leur douleur. Le caractère des douleurs est très variable comme mal de tête, mal de gorge, lombalgies, migraine, douleurs d'origine cancéreuse...

Il est ainsi nécessaire de pouvoir proposer un traitement approprié aux types de douleurs rencontrés.

La douleur est alors définie et soumise à un classement selon une échelle, qui permettra de pouvoir aborder cette douleur.

Près de 30 % de la population est victime de douleurs chroniques, dont deux tiers, expriment des douleurs d'intensité modérée à sévère. Les douleurs neuropathiques concernent quant à elles près de 7 % des Français. (3) Il s'agit d'une des principales préoccupations du patient auprès du professionnel de santé dont le pharmacien au premier abord pour une automédication. Le soulagement de la douleur est un enjeu de santé publique, dont les acteurs de santé sont nombreux.

Près d'un tiers des médicaments vendus en officine, sont à visée antalgique. Sur les 15 premiers médicaments les plus vendus en pharmacie en France, 6 sont des antalgiques, une demande en réelle croissance, puisqu'entre 2003 et 2013, la classe des analgésiques gagne près de 5 % de part de marché du Médicament.

Avec la définition de nouvelles pathologies et ses douleurs, une recherche accrue du soulagement que cela soit chez l'enfant ou l'adulte, représente une mission essentielle soutenue par les autorités sanitaires Il est un droit du patient de recevoir des soins visant à soulager ses douleurs (4) (art L.1110-5 du code de la santé publique).

Cet objectif majeur dans le traitement du soulagement de la douleur, est d'autant plus nécessaire à l'aune du vieillissement de la population et de sa plus grande exposition à tout type de douleurs.

**Fig.2 Les médicaments les plus vendus en pharmacie en 2013**

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique - Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

(5)

**Fig.3 Les 20 classes de médicaments les plus vendues en officine en France en 2013**

Rang	Classe	Unités vendues en 2013 – millions de boîtes	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2003
1	Analgésiques	740	5,1%	21,9%	15,9%
2	Psycholéptiques	162	-1,1%	5,2%	5,1%
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9%	4,3%	4,6%
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	4,7%	3,3%	3,9%
5	Médicaments ophtalmologiques	84	-1,8%	2,7%	2,7%
6	Antithrombotiques	76	2,6%	2,4%	1,6%
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	-10,3%	2,4%	3,7%
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2%	2,4%	2,1%
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4%	2,4%	2,6%
10	Psychoanaleptiques	67	-3,2%	2,1%	2,3%
11	Médicaments du diabète	66	-0,9%	2,1%	1,9%
12	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	65	-12,0%	2,1%	2,2%
13	Tous autres médicaments	63	4,6%	2,8%	3,9%
14	Médicaments pour la constipation	63	-0,2%	2,0%	2,0%
15	Vitamines	62	21,7%	2,0%	0,8%
16	Agents modifiant les lipides	61	-11,9%	1,9%	2,1%
17	Préparations nasales	58	3,1%	1,9%	2,4%
18	Antihistaminiques à usage systémique	56	-1,0%	1,8%	1,7%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6%	1,7%	2,9%
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8%	1,7%	1,5%

(5)



# 1 Définition

La SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) distingue 3 types de douleurs :

- La douleur aiguë
- La douleur procédurale
- La douleur chronique

## 1.1 La douleur aiguë

La douleur aiguë est associée à une atteinte tissulaire brutale par exemple : traumatisme, lésion inflammatoire... Elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueurs, hypertension artérielle...) et à une anxiété.

La douleur aiguë servira de signal d'alarme afin d'informer l'organisme de l'agression menaçant son intégrité. Une fois, l'agression reconnue, une prise en charge de cette dernière sera nécessaire avec essentiellement une approche pharmacologique, *via* des antalgiques appropriés.

## 1.2 La douleur procédurale

La douleur procédurale, est une douleur induite par les soins (ponction, retrait pansement, examen comme une prise de sang, immobilisation du patient avec apparition d'escarres...). Sa prise en charge nécessite l'identification préalable des soins potentiellement douloureux et une dispensation des soins adaptés tels que l'usage d'anesthésiant local avant un examen invasif, une prémédication avec un antalgique d'action rapide juste avant la réalisation du soin...

Tout professionnel de santé devra prendre en compte cette éventuelle douleur procédurale, pour assurer une qualité de soins et ainsi garantir une meilleure observance des soins.

### 1.3 La douleur chronique

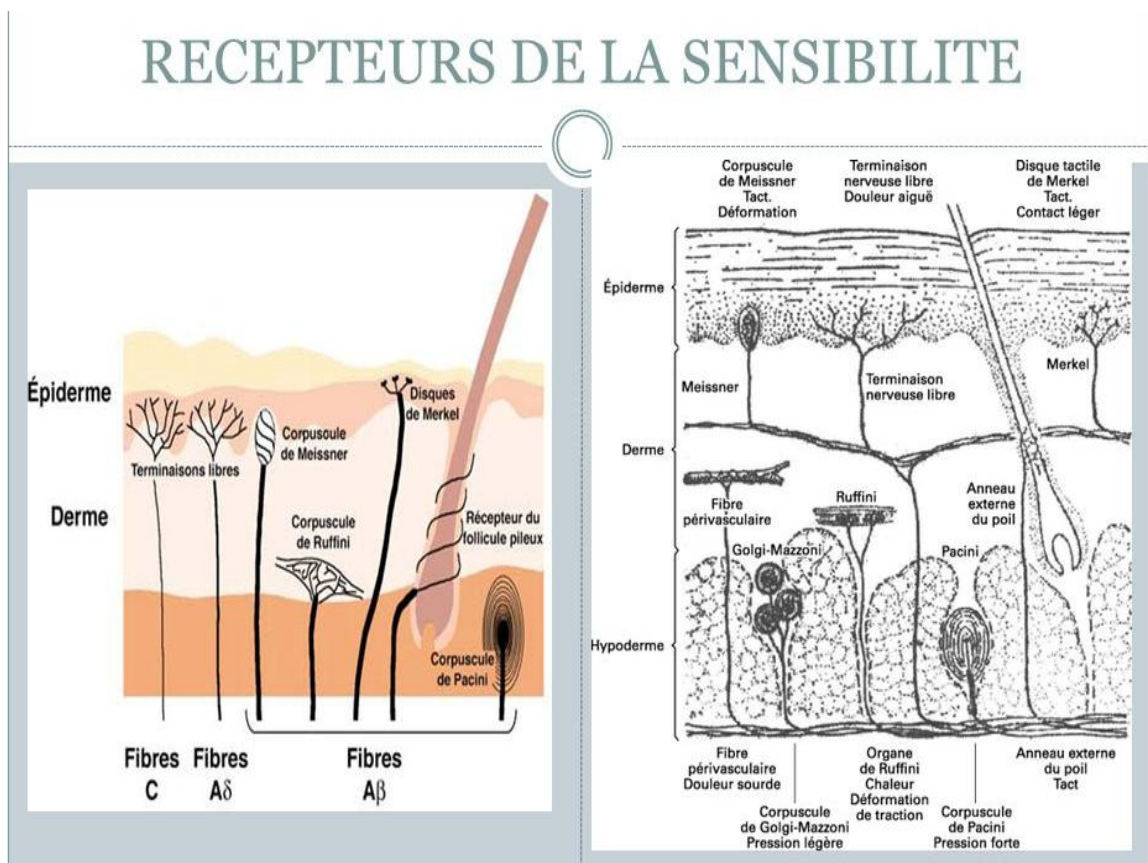
La douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est définie, selon la Haute Autorité de Santé, comme un « syndrome multidimensionnel », défini de manière subjective par la personne atteinte. Nous associerons le terme de chronicité, lorsque la douleur présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois(6).
- Détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne.

Lorsque la douleur devient chronique, la douleur perd son statut de signal d'alarme et devient alors une affection. La douleur chronique est souvent associée à des facteurs de consolidation qui participent à son entretien comme des manifestations psychopathologiques, un recours aux médicaments ou à des procédures médicales, inefficaces selon le patient et une difficulté du patient à s'adapter à la situation(7).

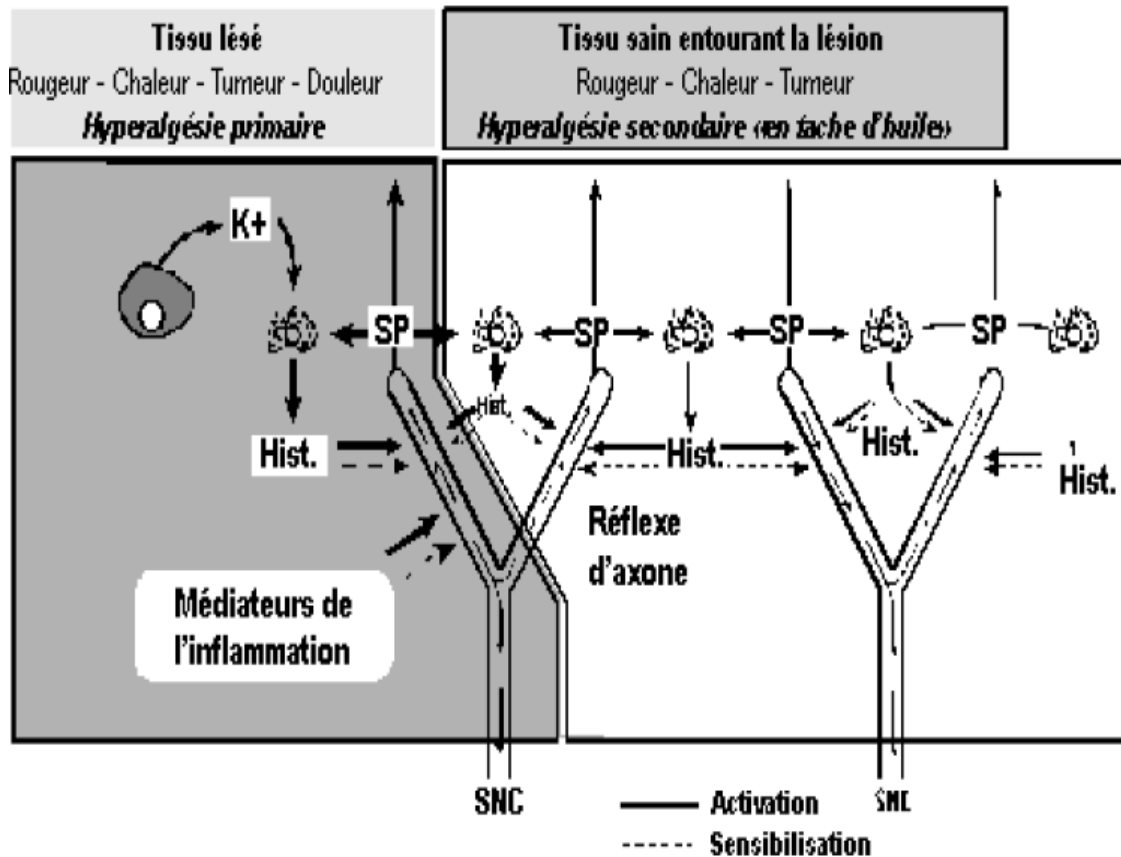
## 2 Physiologie de la douleur

**Fig.4 Les différents éléments impliqués dans la sensibilité douloureuse.(8)**



La notion de douleur suit un cheminement bien défini de phénomènes physiologiques(9), en 4 étapes(10) : Transduction, Transmission, Modulation, Perception.

- ❖ **Transduction**, correspondant à une conversion d'une énergie mécanique, thermique, chimique en une énergie électrique, sous forme de potentiels d'action, qui se propagent secondairement.
  
- ❖ **La transmission** de l'influx nerveux, se fait *via* le potentiel généré de la périphérie vers les cordons postérieurs de la moëlle épinière à travers différentes fibres(11). Nous retrouvons :
  - Les fibres A $\beta$ , qui sont associés aux mécanorécepteurs situés au niveau du derme et de l'hypoderme, comme les corpuscules de Meissner, de Ruffini, les disques de Merkel et les récepteurs des follicules pileux. Ces mécanorécepteurs cutanés sont sensibles à la pression, tact et vibrations.
  - Les fibres A $\delta$  faiblement myélinisées et de calibre fin, sont organisées en terminaisons libres au niveau de l'épiderme, et transmettent l'information à une vitesse de 10-100m/s. Ses terminaisons libres sont sensibles aux informations douloureuses et thermiques.
  - Les fibres C, sont amyéliniques (10 fois plus lentes que les fibres A $\delta$ ) et de calibre encore plus fin. Les fibres A $\delta$  et C sont organisées en terminaisons libres, qui transmettront l'information via des médiateurs. Les lésions et altérations tissulaires, entraînent la libération de différentes substances algogènes comme la bradykinine, les ions hydrogènes et potassiums issus de la lyse cellulaire ; la sérotonine, la substance P sous la dépendance du NGF (Nerve Growth Factor) et d'interleukine-1, qui libérera l'histamine des mastocytes.

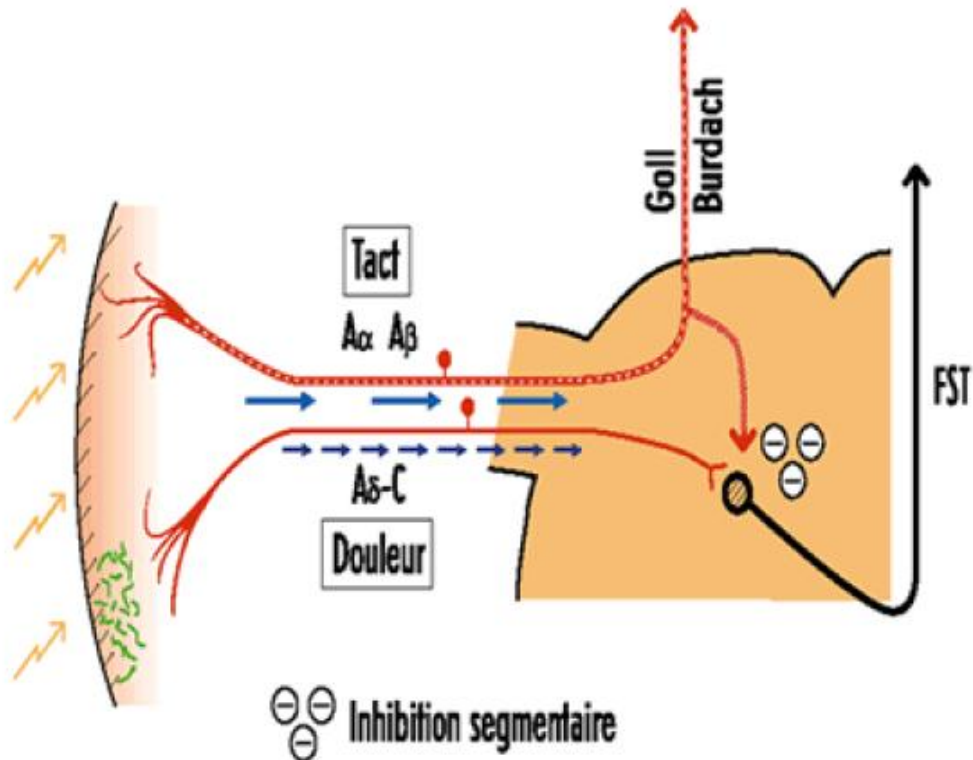
Fig.5 Réflexe d'axone

(12)

❖ **La modulation**, assurée elle, par des mécanismes nerveux inhibant la transmission de l'influx de la douleur et de ceux du toucher, et abaisse le seuil perceptif de la douleur. Trois systèmes inhibiteurs de modulation assurent ainsi le contrôle du message nociceptif, il est observé :

- Le contrôle médullaire (théorie du « Gate Control ») : Théorie selon laquelle, la stimulation sélective des grosses fibres afférentes A $\alpha$  bloque les petites fibres nociceptives. Un interneurone inhibiteur, recruté par les grosses fibres A $\alpha$  et inhibé par les petites A $\delta$  et C, module la douleur au niveau de la moelle.

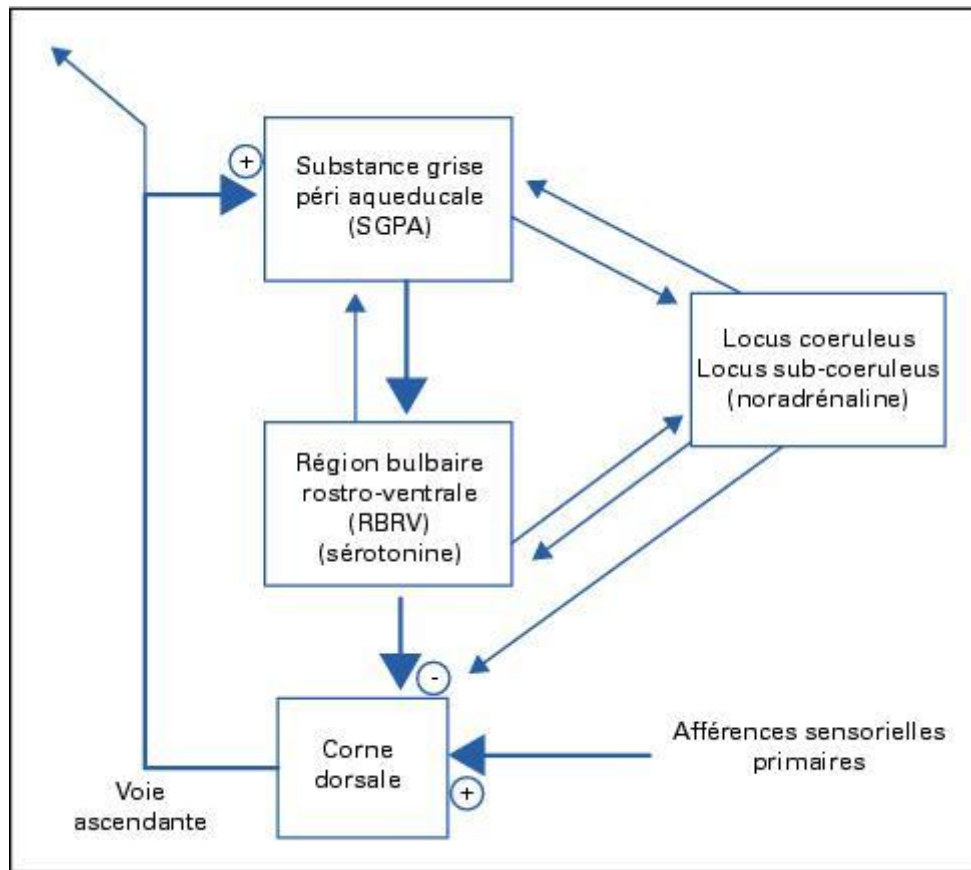
**Fig.6 Inhibition segmentaire au niveau de la corne postérieure de la moëlle**  
**Inhibition segmentaire (come postérieure de la moelle)**



(12)

- Le contrôle inhibiteur diffus par des stimulations nociceptives (CIDN), un modèle reposant sur le déclenchement de la stimulation de fibres de petit diamètre, vers les neurones nociceptifs des couches I et V des cornes postérieures de la moelle, un système d'inhibition descendant issu de la substance grise périaqueducale et du noyau raphé magnus. Ces stimulations activent les neurones du bulbe rostro-ventral, inhibant à leur tour l'activité des neurones nociceptifs des cornes dorsales de la moelle.

Deux neurotransmetteurs participent au contrôle exercé par le système inhibiteur descendant : les transmetteurs biogéniques aminés, comprenant la sérotonine et les opiacés, dont ses récepteurs sont présents au niveau de certaines synapses des lames supérieures de la corne dorsale, de la substance grise périaqueducale et probablement de la substance grise rostro-ventrale du bulbe.

Fig.7 Théorie du « Gate Control »

(13)

- Le contrôle des centres supérieurs du système nerveux central, se basant sur des structures cérébrales comme le système limbique et le cortex cérébral, associées étroitement à la mémoire et aux émotions, affectant alors la perception de la douleur.

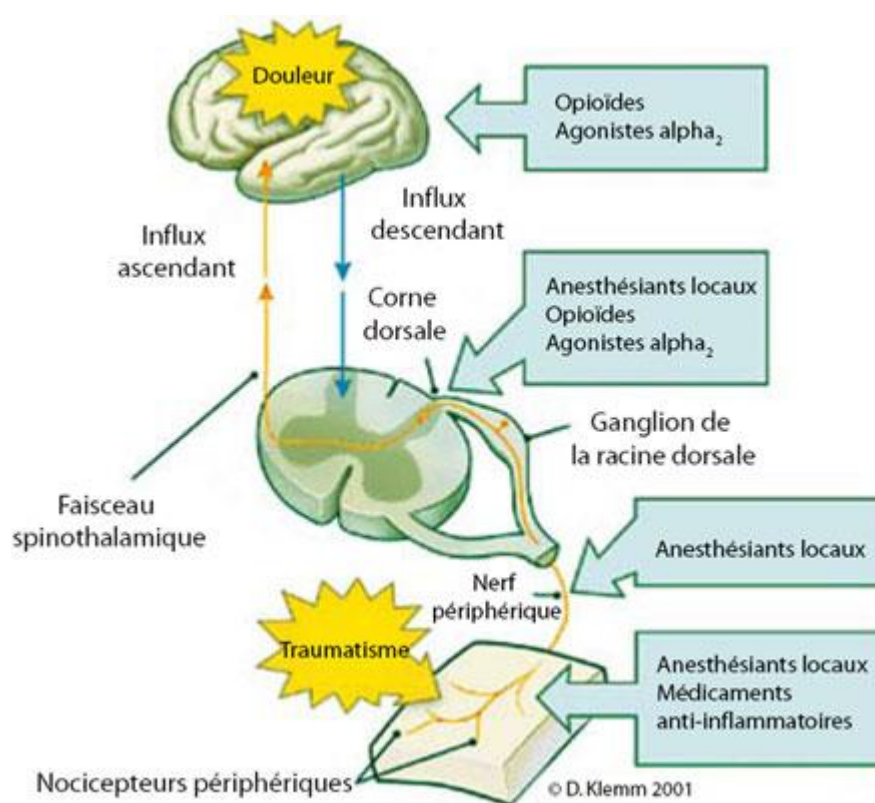
❖ **La perception** est soumise à une activation de l'ensemble des récepteurs sensoriels, les nocicepteurs. Ils constituent un système d'alarme qui protège l'organisme de multiples agressions extérieures, et induisant donc des réponses réflexes et comportementales appropriées, dont le but sera d'en éliminer la cause et alors d'en limiter les conséquences. Nous distinguerons deux types de nocicepteurs(14) ; les nocicepteurs unimodaux activés uniquement par des *stimuli* mécaniques intenses, en relation avec les fibres A $\delta$ , et les nocicepteurs polymodaux, bien plus nombreux qui sont sensibles aux modalités de *stimuli* physique, mécanique, thermique et chimique.

L'activation des nocicepteurs est influencée par différentes substances chimiques, provenant de cellules endommagées, avec le potassium et l'histamine. Les altérations tissulaires, entraînent la libération de sérotonine et d'adénosine triphosphate

excitant les nocicepteurs. Lors d'une inflammation, c'est la bradykinine qui est synthétisée et se retrouve alors en abondance sur le site endommagé. La bradykinine induit une réaction en cascade avec une libération d'histamine et de prostaglandines, provoquant l'hyperalgésie tout en rendant sensibles les nocicepteurs aux substances algésiogènes.

Sous l'effet de l'activation des fibres C, le nocicepteur libère dans l'espace extra-cellulaire, divers neuromédiateurs comme la substance P, entraînant le relargage d'histamines par les mastocytes.

**Fig.8 Cheminement de la douleur. (15)**



Les stimuli nocifs sont perçus par les nocicepteurs périphériques (15), qui *via* les fibres nociceptives afférentes transmettent l'information jusqu'à la moelle épinière. Ces fibres nociceptives sont composées par des fibres A $\delta$ , myélinisées, transmission à une vitesse de 10-100 m/s et les fibres C, non myélinisées 10 fois plus lentes. A partir de la moelle épinière, les deutoneurons dans la corne dorsale de la substance grise communiquent l'influx nerveux, au niveau présynaptique, et remontent alors par la substance blanche jusqu'au thalamus, au centre du cerveau, après un transfert de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. En effet, parmi les neurotransmetteurs impliqués dans la transmission du message nociceptif, nous

retrouverons la substance P, le principal polypeptide de la douleur et le glutamate, puissant acide aminé. Les neurones de troisième ordre prennent alors le relais pour conduire l'influx nerveux aux zones fonctionnelles du cortex cérébral. Celui-ci est divisé en trois aires fonctionnelles :

- Cortex somatosensoriel (ou somesthésique) primaire et secondaire rejoint par les fibres A $\delta$ , impliqué dans la sensibilité cutanée, il détermine la localisation du stimulus et son intensité.
- Cortex cinglé antérieur.
- Cortex insulaire.

Les fibres C permettent quant à elles, de rejoindre le cortex cinglé antérieur et insulaire, et d'assurer l'aspect émotionnel de la douleur.

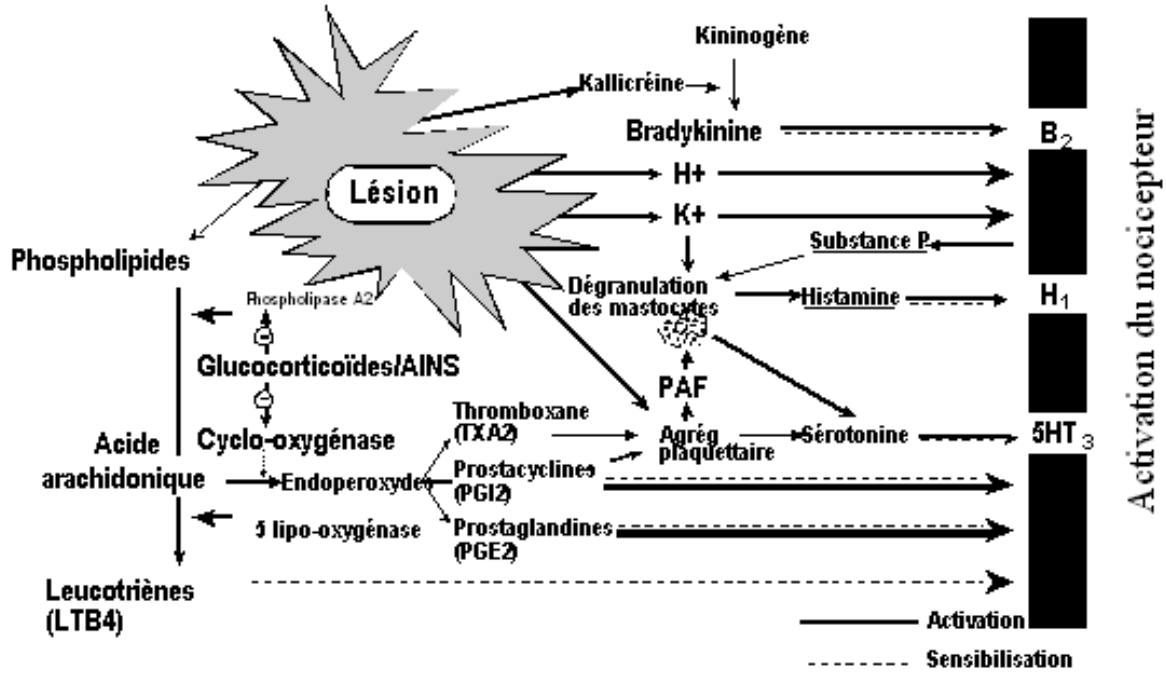
Les principaux récepteurs de la douleur sont des terminaisons nerveuses libres disséminées dans tous les tissus et organes : unimodaux (douleur) et polymodaux (chaleur, pression légère, stimuli chimiques, douleur). Ces récepteurs sont sensibles aux stimuli « nocifs », que l'organisme détermine comme une agression extérieure.

Face à ces altérations externes, il s'ensuit une libération de nombreux médiateurs participant à la transmission de l'influx douloureux. Nous retrouverons :

- Les ions potassium et hydrogène.
- La sérotonine.
- La substance P des terminaisons nerveuses libres.
- Les bradykinines, activateurs les plus puissants, qui provoquent une réaction en cascade avec une libération d'histamine et de prostaglandines, amorçant les processus inflammatoires.



Fig.9 *Médiateurs impliqués dans la transmission de l'influx nerveux*

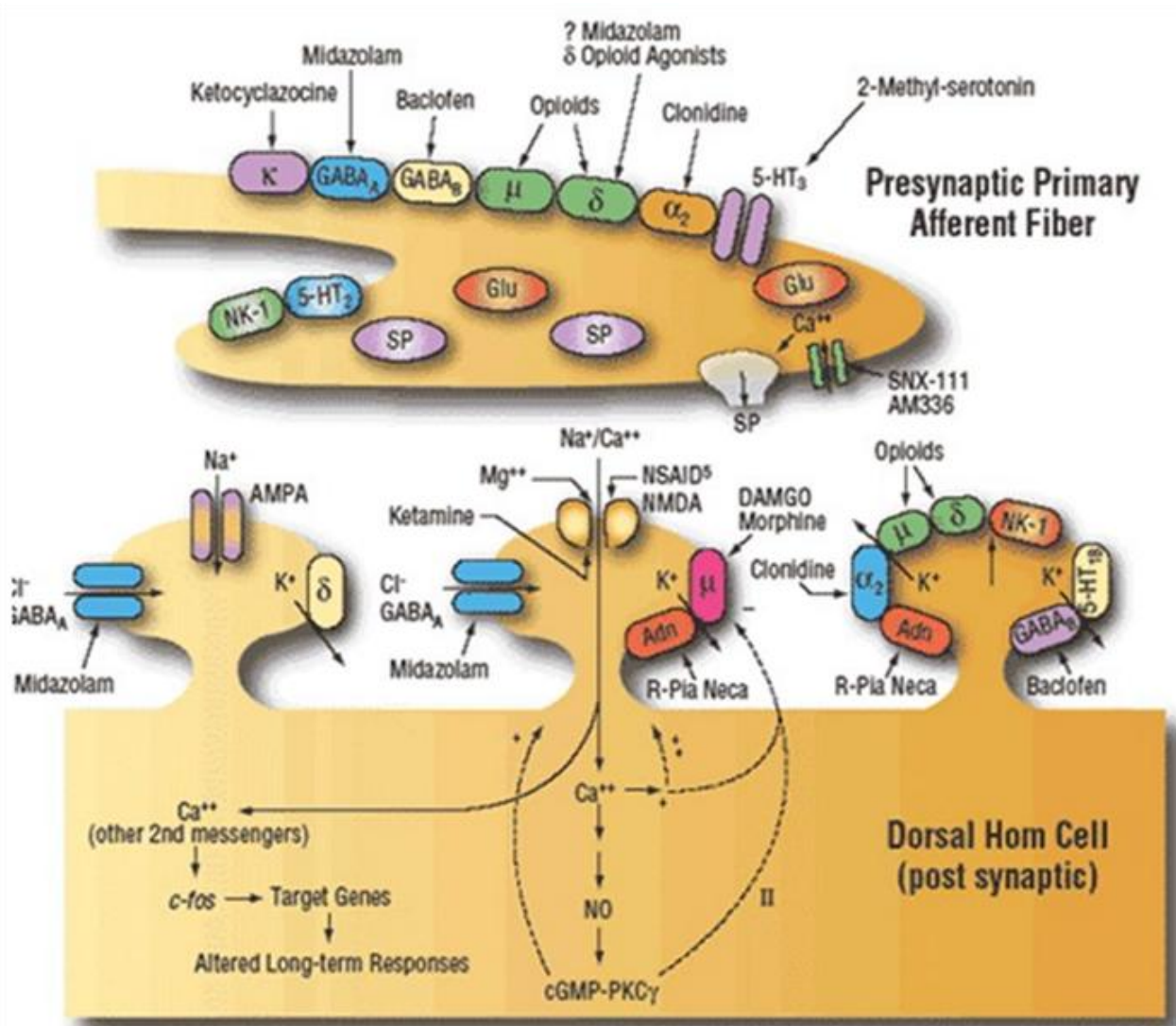


(12)

D'autre part, il existe des molécules, appelés opioïdes endogènes, les enképhalines et les endorphines, qui vont jouer un rôle primordial dans la régulation de l'intensité des messages nerveux impliqués dans la douleur. Ce contrôle est assuré par l'intermédiaire de trois récepteurs aux opiacés ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ) situés principalement dans le système nerveux central et périphérique, sur la membrane des neurones post-synaptiques.

Les enképhalines et les endorphines lors de leurs libérations, agissent sur les zones du thalamus et de l'hypothalamus. Ils vont se lier aux récepteurs grâce à la tyrosine en bout de chaîne, dont la structure est complémentaire à celle des récepteurs opioïdes, sur les récepteurs  $\mu$ , responsables des effets majeurs des analgésiques morphiniques, sur le thalamus et sur la profondeur du cortex cérébral. En effet, en se fixant sur les récepteurs opioïdes, dans le système cérébral, ils bloquent la transmission du message nerveux de la douleur, en ouvrant le canal de ces récepteurs, provoquant une entrée de chlore dans le neurone post-synaptique, le rendant moins excitable par une hyperpolarisation de sa membrane, la dépolarisation est alors plus difficile. Nous retrouvons également ce même phénomène, au niveau de la moëlle épinière, avec une liaison des enképhalines sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ .

**Fig.10 Récepteurs médullaires (morphiniques  $\mu$  et  $\delta$ ).**



(16)

### **3 La prise en charge de la douleur**

Selon la HAS en 2009 (7), les recommandations pour la prise en charge de la douleur chronique, organisées en trois étapes sont les suivantes :

- Identification de la douleur :
  - Résistance à l'analyse clinique et au traitement.
  - Composante anxieuse, dépressive et psychosociale.
  - Approches du patient éloignées des interprétations du médecin, dans le traitement de la douleur.
- Évaluation de la douleur chronique en première intention (à travers plusieurs consultations si nécessaire) :
  - Étude des antécédents médicaux du patient.
  - Recherche des causes de la douleur.
  - Auto-évaluation (voire hétéroévaluation) de son intensité.
  - Retentissement social, professionnel ou scolaire et économique.
  - Résultats des traitements antérieurs, médicamenteux ou non.
  - Étude de troubles anxieux, dépressifs ou de manifestations psychopathologiques.
- A l'issue de l'évaluation :
  - Réorientation du patient vers le médecin demandeur (si la prise en charge en cours est déjà appropriée, les attentes du médecin demandeur sont inadéquates ou qu'une prise en charge en ambulatoire est possible).
  - Assurer la prise en charge au sein de la structure spécialisée (si la situation clinique du patient l'exige).

Une étude, publiée en Avril 2009 (6), menée par le service d'évaluation économique et de santé publique, concernant l'organisation des structures spécialisées révèle que :

- 7 % seulement des patients consultant pour la première fois dans la structure, avaient un recours injustifié.
- 6 % des patients s'orientent eux même vers une structure spécialisée et près de la moitié sont dirigés par un médecin généraliste.
- 72 % des patients se présentant dans une structure spécialisée, avaient besoin d'une prise en charge pluridisciplinaire.
- 17 % avaient besoin d'être hospitalisé, pour une prise en charge optimale de la douleur.

La loi HPST « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (17), du 21 Juillet 2009, réforme le système de santé, en proposant une modernisation des établissements de santé, un accès aux soins, aux mesures de santé publique, à la prévention et à l'organisation territoriale du système de santé.

Ces textes attribuent entre autres alors différentes missions pour chaque professionnel de santé afin d'optimiser la qualité des soins apportés aux patients.

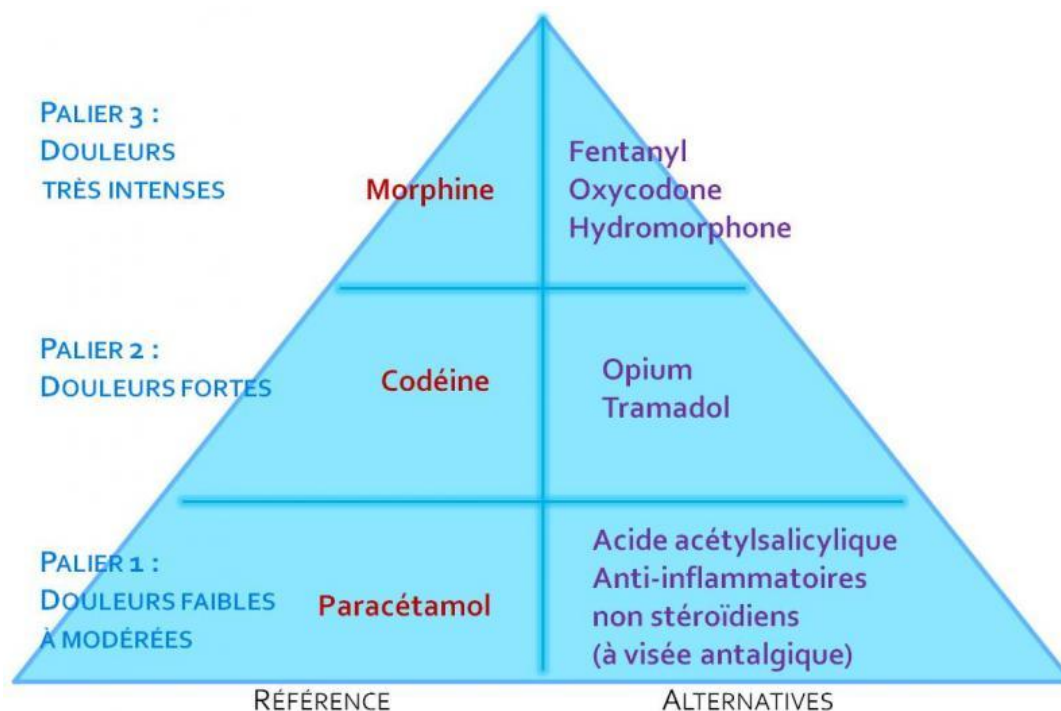
En effet, les articles L 1411-11, L 1411-12 et L 5125-1-1 du code de la santé publique, définissent les missions des pharmaciens d'officine telles que :

- Contribution aux soins de premier secours.
- Rôle dans la coopération entre professionnels de santé.
- Maintien de la permanence des soins, dans la mission de service publique.
- Action de veille et de protection sanitaire organisés par les autorités de santé.
- Rôle dans l'éducation thérapeutique et les actions d'accompagnement du patient.
- Proposer des conseils ou des prestations, destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des patients.

## 4 Les molécules disponibles

Selon l'OMS, nous distinguons 3 paliers de prescriptions de médicaments antalgiques :

***Fig.11 Les différents paliers des antalgiques selon l'OMS.(18)***

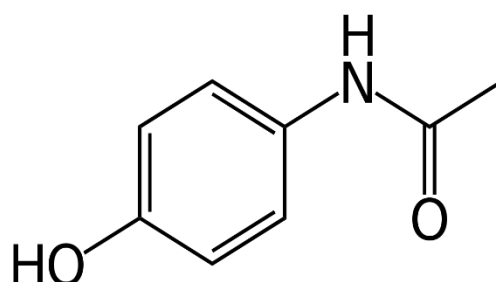


Pour le palier 1, nous notons les antalgiques non opioïdes, le palier 2 regroupera les antalgiques opioïdes faibles et pour le palier 3, les antalgiques opioïdes forts.

### 4.1 Les antalgiques de palier 1

#### 4.1.1 Le paracétamol

***Fig.12 La structure chimique du paracétamol***



Le paracétamol, antalgique et antipyrétique, a un mécanisme d'action central et périphérique encore mal connu. Sa dénomination commune est le paracétaminophénol, d'où la contraction pour le nom usuel de paracétamol, molécule du groupe des anilides.

Il présente une demi-vie de 4-6h avec une résorption digestive complète en 30-60 minutes pour la forme orale, diminuée en présence d'aliments. Il est indiqué une posologie par prise de 0,5 g-1g pour un adulte et de 15 mg/kg pour un enfant. En général, par 24 heures, il n'est pas nécessaire de dépasser 3 g/j, toutes les 4 heures minimum pour un adulte et pour un enfant, 60 mg/kg/j répartis en 4 prises espacées de 6 heures minimum. En cas de douleurs plus intenses, la posologie journalière pour un adulte peut être amené à 4g maximum.

Pour la forme injectable, exclusivement en milieu hospitalier, le Perfalgan® (10 mg/mL), le délai d'action est rapide, de 5 à 10 minutes après le début de la perfusion, qui dure 15 minutes. Les perfusions seront espacées de minimum 2 heures, jusqu'à en proposer 4 par jour maximum.

Le métabolisme du paracétamol est essentiellement hépatique, par glycuconjugaison et sulfoconjugaison. Son élimination rénale est rapide, 90 % sous forme conjuguée dans les 24 heures. Une insuffisance hépato-cellulaire sévère ou une hypersensibilité connue au paracétamol, contre indiqueront une prise de paracétamol.

Il existe différentes spécialités de paracétamol proposées comme le Doliprane®, l'Effergal®, le Dafalgan®, le Paralyoc® (forme lyophilisée), le Claradol®...regroupant diverses formes galéniques : comprimés pelliculés, comprimés effervescents, gélules, suppositoires, sachets et suspension buvable. Toutes ces formes sont en vente libre.

#### 4.1.2 Les AINS

Les AINS ont en commun

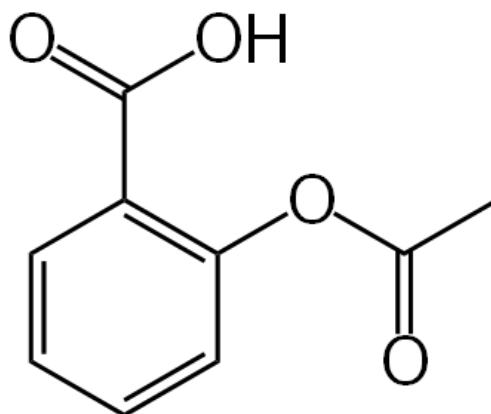
- Des propriétés :
  - Anti-inflammatoire.
  - Antalgique.
  - Anti-agrégante.
  - Antipyrétique.
  
- Mécanisme d'action : inhibition de la voie de la cycloxygénase du catabolisme de l'acide arachidonique.

- Des effets indésirables communs :
- Digestifs
  - Troubles fonctionnels (gastralgies, nausées...)
  - Lésions gastriques, expliquées par une inhibition des prostaglandines E ayant un rôle protecteur de la paroi gastrique.
  - Cutanés (prurit, éruption cutanée...)
  - Hématologiques : rares par inhibition de l'activité plaquettaire (irréversible uniquement avec l'aspirine).
  - Rénaux : risque d'insuffisance rénale.

#### 4.1.2.1 Les salicylés

##### 4.1.2.1.1 L'aspirine

***Fig.13 La structure chimique de l'acide salicylique***



Les salicylés, inhibiteurs irréversibles de la Cox-1 et la Cox-2, entraînent une baisse de la synthèse des prostaglandines impliquées dans le phénomène inflammatoire et du Thromboxane A<sub>2</sub>, responsable de l'agrégation plaquettaire. Le chef de file est l'acide acétylsalicylique ou aspirine, nom déposé tombé dans le domaine public en France.

L'acide acétylsalicylique a une demi-vie de 2-3 heures avec un pic plasmatique observé à 20-30 minutes. Sa biodisponibilité est variable selon les doses administrées : 60 % pour des doses inférieures à 500 mg et 90 % si les doses sont supérieures à 1g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. Il connaît un métabolisme hépatique important et une

élimination rénale sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide, ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

Les spécialités sont nombreuses, en comprimés (Aspirine du Rhône®, Aspirine protect®...), comprimés effervescents (Aspirine Upsa®, Alka Seltzer®...) et sachets (Kardegic®, Aspégic®...). Selon la posologie, l'effet escompté est différent, pour de faibles doses (30-300 mg/j), nous rechercherons le caractère anti-agrégant plaquettaire, des moyennes doses (300-1000 mg/j) la qualité antipyrétique sera retrouvée et pour des doses importantes (au-delà de 3g/j), cela sera son activité anti-inflammatoire qui sera attendue.

Pour un adulte, la posologie quotidienne maximale est de 3000 mg d'aspirine, soit 3 comprimés effervescents de 1000 mg/j, répartis toutes les 4 heures minimum. Par voie parentérale, il est possible d'aller jusqu'à 6000 mg/j, répartis en 4 injections possibles espacées de 4 heures minimum, dans le cas d'affections rhumatismales. Pour un enfant, *per os* il est établi une posologie répartie en 4 prises espacées de 6h, avec 60 mg/kg/j de 0 à 30 mois et 100 mg/kg/j de 30 mois à 15 ans. Quant à la forme injectable chez l'enfant, les doses sont réparties en 6 fois par 24 heures avec 8mg/kg/injection.

#### 4.1.2.2 *Les acides arylcarboxyliques*

##### 4.1.2.2.1 *Les dérivés de l'acide arylpropionique*

Ils appartiennent au groupe des acides arylcarboxyliques (Ibuprofène 1200 mg/j max en 3 prises, Kétoprofène 200 mg/j max en 2 prises, Naproxène 1100 mg/j max en 2 prises, Flurbiprofène 300 mg/j max en 3 prises, Acide Tiaprofènique 10mg/kg/j jusqu'à 600 mg/j repartis en 3 prises...). Leur résorption digestive est rapide, avec une fixation plasmatique de près de 99 % et une métabolisation hépatique ainsi qu'une élimination urinaire.

##### 4.1.2.2.2 *Les dérivés de l'arylacétique*

Le diclofénac appartient à ce groupe, doté de propriétés antirhumatismales, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Son action repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, molécules protagonistes de la genèse de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Il existe sous forme à libération immédiate (Voltarène® 50 mg) et sous forme à libération prolongée (Voltarène® LP100mg).



Ces spécialités comptent divers effets indésirables de manière fréquente comme nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, vertiges, étourdissements, élévation des transaminases... La posologie maximale est de 150 mg/j.

#### 4.1.2.2.3 Les dérivés du naphtyl alkalone

La Nabumétone (Nabucox®) fait partie de ce groupe aux propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétique et inhibitrices des fonctions plaquettaires.

Elle est indiquée chez les adultes et enfants âgés de plus de 15 ans, dans le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses invalidantes ; et dans le traitement symptomatique de courte durée de poussées aiguës d'arthroses.

La posologie maximale est de 2 g/j réparties en 2 prises, et demande des précautions d'emploi en association avec les anticoagulants oraux, d'autres AINS, les spécialités hyperkaliémiantes (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II...).

#### 4.1.2.2.4 Les dérivés indoliques

Cette classe chimique regroupe l'Indométacine (Indocid® gélules ou suppositoires, et le Chrono-indocid® sous forme de libération prolongée). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement symptomatique au long cours d'arthrose douloureuse, de rhumatismes inflammatoires chroniques ainsi que pour le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires, chez l'adulte (plus de 15 ans). La posologie maximale est de 200 mg.

#### 4.1.2.2.5 Les dérivés de l'acide anthranilique (fénamates)

Il est inscrit parmi les AINS, l'acide niflumique (Nifluril® sous forme gélules ou suppositoires à 700 mg chez l'adulte et 400 mg chez l'enfant de plus de 6 mois). L'acide niflumique est indiqué dans le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose invalidante.

Par ailleurs, il est également prescrit dans le cas de traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose, tendinites, bursite et en complément des manifestations inflammatoires en ORL et en stomatologie.

#### 4.1.2.3 *Les oxicams*

Les principaux représentants du groupe, sont le Piroxicam (Brexin®, Cycladol®, Feldène®), le Ténoxicam (Tilcotil®) et le Meloxicam (Mobic®). Ils présentent une résorption digestive rapide, une forte liaison aux protéines plasmatiques, une métabolisation hépatique et, une élimination rénale et fécale. Les oxicams ont une longue demi-vie (50 heures pour le Piroxicam et 72 heures pour le Ténoxicam) permettant une unique prise quotidienne. Selon la voie galénique, le délai d'action diffère :

- 30-60 minutes pour la voie intramusculaire.
- 60-90 minutes pour la voie rectale.
- 90 minutes pour la voie orale.

Les oxicams sont indiqués dans le traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes, dans les lombalgies...

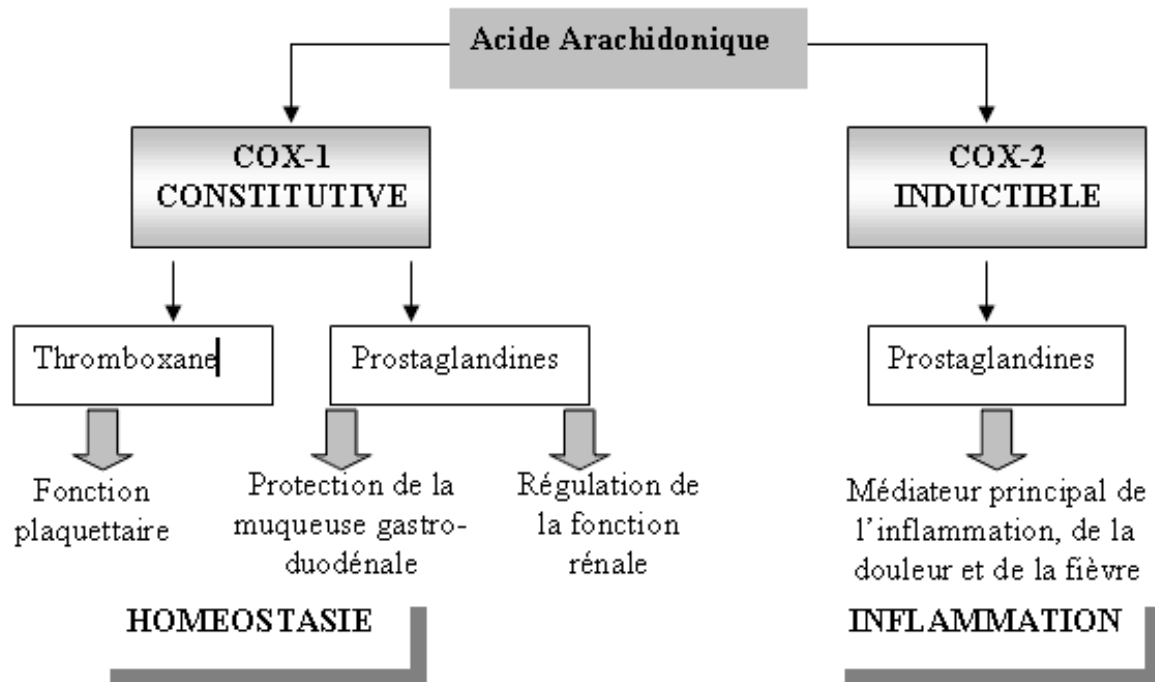
#### 4.1.2.4 *Les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, les coxibs.*

Il s'agit d'AINS inhibant sélectivement la cyclooxygénase 2 aux doses indiquées avec des effets antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique mais sans effet anti-agrégant plaquettaire.

Il est retrouvé le Celecoxib (Celebrex®) gélule de 100 ou 200 mg, spécialité *per os*, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, 200-400 mg/j et 200 mg/j maximum chez l'insuffisant hépatique. Il atteint un pic plasmatique en 2-4h , avec une liaison aux protéines d'environ 97 %. Son élimination est essentiellement rénale avec une métabolisation hépatique en dérivés inactifs.

#### 4.1.3 Autres

Comme le néfopam, dérivé de la benzoxazocine, aura une action analgésique centrale non morphinique, en inhibant la recapture de neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la sérotonine et de la dopamine. Il présente également de faibles propriétés anticholinergiques et antidépessives. Le néfopam est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses telles que les douleurs postopératoires, en injectable 120 mg/24h réparties en 6 prises.

**Fig.14 Synthèse des prostaglandines.**

(19)

## 4.2 Les antalgiques de palier 2

Les antalgiques de niveau II sont destinés aux douleurs d'intensité moyenne ou aux douleurs non soulagées par les antalgiques de niveau I.

Nous retrouvons toutes les spécialités à base de codéine, souvent associés au paracétamol comme le Codoliprane® et Dafalgan codéiné® sous forme de comprimés et comprimés effervescents, et celles à base de tramadol (Topalgic® en comprimés, comprimés effervescents, gélules ou lyophilisé pour l'Orozamudol®) nous les regrouperons alors parmi les antalgiques morphiniques faibles. Avec une action opioïde commune, le tramadol aura en sus, une action mono-aminergique en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Il s'agit d'agonistes faibles et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ .

### 4.2.1 La codéine et la dihydrocodéine

Dérivé de l'opium, la codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par l'enzyme hépatique CYP2D6, les spécialités contenant de la codéine (Dafalgan® codéiné, Klipal® codéiné, Codoliprane® codéiné ou de la dihydrocodéine,) quelle que soit la dose sont

toutes listées depuis le 17 Juillet 2017. Cette décision fait suite à l'augmentation de signalements de mésusage de ces médicaments.

La codéine est associée au paracétamol, dans la plupart des cas, et nécessite la plus grande prudence, puisque le paracétamol est déjà présent dans plusieurs médicaments et est toxique pour le foie, en cas de surdosage. Alors que la codéine et la dihydrocodéine (Dicodin®), sont responsables d'effets indésirables comme la constipation, une somnolence importante, des hallucinations, nausées, vomissements, fatale jusqu'à une dépression respiratoire.

La posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient, Les spécialités codéinées sont indiquées à partir de l'âge d'environ 12 ans, soit avec un poids minimal de 31 kg, pour un dosage maximale journalier de 120 mg de codéine, répartie en 3 prises, toutes les 6 heures.

La dose journalière maximale chez l'adulte est de 180 mg de codéine répartie en 3 prises, toutes les 6 heures.

Il est indispensable de prendre en compte les interactions :

- Liées au paracétamol : la phénytoïne (augmentation du risque d'hépatotoxicité), les inducteurs enzymatiques (barbituriques, l'isomiazide, la carbamazépine, la rifampicine, l'alcool...), les anticoagulants oraux (potentialisation de l'effet anticoagulant).
- Liées à la codéine : autres analgésiques morphiniques agonistes (fentanyl, morphine, oxycodone), antitussifs morphine like (dextrométorphan), antitussifs morphiniques vrais (codéine), les médicaments sédatifs (antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, benzodiazépines...), les anticholinergiques (inhibition du transit intestinal).

#### 4.2.2 Le tramadol

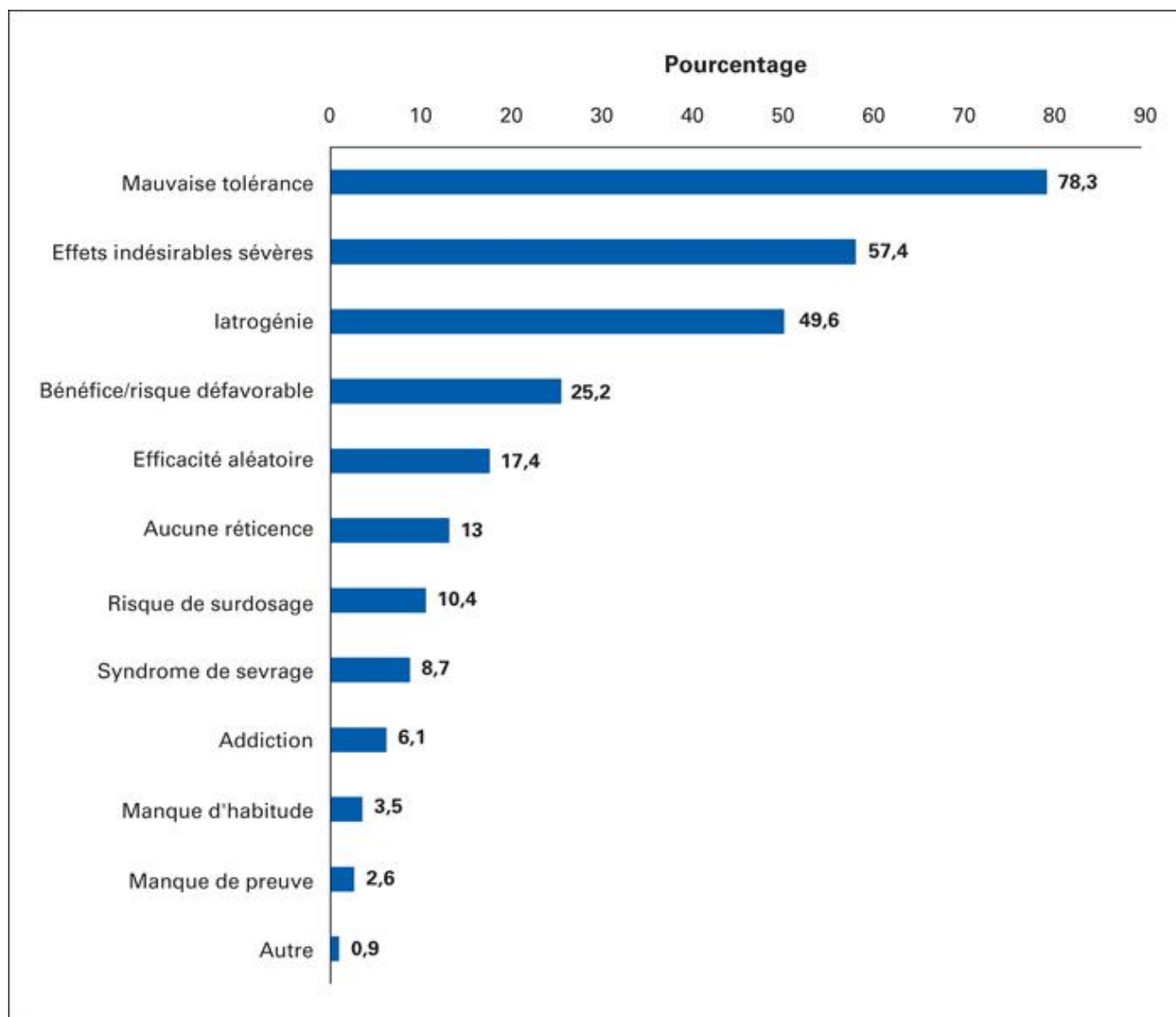
Le tramadol n'est pas un dérivé de la morphine, mais issu d'une synthèse chimique.

Les spécialités à base de tramadol sont parfois associées au paracétamol (Iprim®, Izalgi®) ou retrouvé seul soit sous forme à libération immédiate (Topalgic®) ou forme à libération prolongée (Topalgic® LP.)

Le tramadol est un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . D'autre part, leur effets analgésiques sont associées à une inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et une augmentation de

la libération de sérotonine. Contrairement à la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépressur respiratoire. Il présente néanmoins, de nombreux effets indésirables : vertiges, nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, hyperhidrose, asthénie...

Il est retrouvé également une forme buvable en gouttes de tramadol, destinée à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. La posologie est déterminée en fonction du poids, pouvant aller jusqu'à 2 mg/kg/prise, renouvelé si besoin toutes les 6-8 heures.



***Fig.15 Motifs de réticence des médecins généralistes à un antalgique de palier 2 chez la personne âgée (13)***

En tenant compte des divers effets indésirables et interactions avec les médicaments du palier II, la prescription de ces derniers demande une prudence et une éducation thérapeutique afin de garantir un usage optimal de ces spécialités. Elles seront choisies qu'après une

évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient. Dans la majorité des cas, le choix des antalgiques du palier II chez le sujet âgé est remis en cause à cause de leur mauvaise tolérance.

A l'origine d'un syndrome sérotoninergique, le tramadol peut augmenter le potentiel épileptogène en association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine. Il sera également déconseillé toute association avec l'alcool, les agoniste-antagonistes morphiniques, la carbamazépine (inducteur enzymatique), les morphiniques antagonistes partiels...

De nombreuses associations médicamenteuses font l'objet de précautions d'emploi : médicaments sédatifs (majoration de la dépression centrale), autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, benzodiazépines et apparentés, barbituriques (majoration du risque de dépression respiratoire), les AVK (augmentation du risque hémorragique) venlafaxine, ondansétron (diminution de son effet) ...

## 4.3 Les antalgiques de palier 3

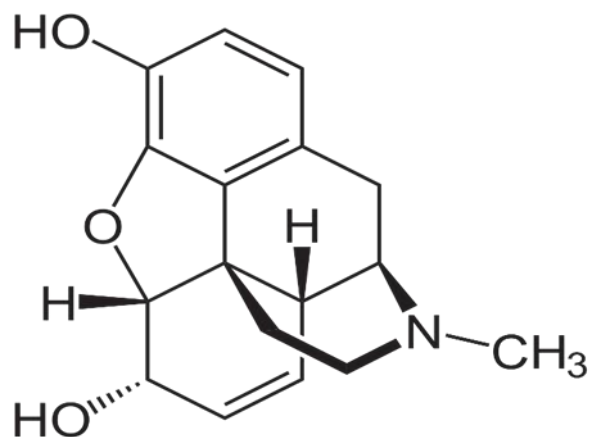
### 4.3.1 La morphine

Il s'agit des morphiniques forts, dont la morphine elle-même est son chef de file. La morphine est un antalgique de référence ayant un effet dose-dépendant et sans plafonnement de l'action antalgique (pas de dose maximale, tant qu'elle est tolérée par le patient).

La morphine, est extraite de la famille des plantes des Papavéracées dont plusieurs espèces en contiennent un pourcentage non négligeable. C'est le Pavot à Opium, *Papaver Somniferum*, variété *album*, qui présente la plus forte concentration en morphine, de 8 à 20 % dans son latex. Son extraction sous forme de sels, est due à un pharmacien allemand Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, en 1804, dont il donnera le nom de Morphinum, en référence à la déesse grecque du sommeil Morphée. Un siècle plus tard, le chimiste britannique Robert Robinson établit la structure moléculaire de la morphine, mais la méthode de synthèse n'est pas en mesure de concurrencer la morphine extractive, au niveau des coûts de production (20).

Au niveau médical, elle est utilisée sous forme de chlorhydrate ou de sulfate principalement, hydrosoluble contrairement à la morphine pure, peu soluble. D'autre part, nous retrouvons les dérivés synthétiques comme le fentanyl, bien plus puissant que les sels de morphine et également les opiacés synthétiques tels que la méthadone et la buprénorphine, utilisés dans le traitement de substitution destinés aux héroïnomanes.

La morphine, agoniste pur, présente une action centrale *via* les récepteurs opioïdes à différents niveaux. Au niveau médullaire, la morphine favorise le rôle physiologique des enképhalines et inhibe la libération de la substance P, et au niveau du bulbe rachidien, activation des systèmes descendants, empêchant l'action des neurones nociceptifs. Elle jouera aussi un rôle dans la composante émotionnelle de la douleur, au niveau des sites supra bulbaires. On notera par ailleurs, d'autres actions comme une hypothermie à forte dose, une augmentation de la production de prolactine et de l'hormone de croissance, une diminution de la sécrétion des hormones hypophysaires (LH, ACTH, FSH).

**Fig.16** Structure chimique de la morphine

❖ Relations structure activité de la morphine (21)

La morphine est un alcaloïde, avec une structure formée par un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique. Obtenus avec ses dérivés, essentiellement à partir de *Papaver Somniferum* (morphine, codéine, papavérine), de *Papaver Bracteatum* (thébaïne) et *Papaver Nigrum*.

L'activité est surtout assurée par :

- La fonction phénolique libre en 3, responsable de l'activité antalgique, dépressive respiratoire et toxicomanogène. Cette fonction donne la possibilité de liaisons hydrogènes avec le OH ou de liaisons de Van der Waals avec le cycle aromatique.
- La fonction amine tertiaire, responsable de l'effet dépresseur respiratoire. Cette fonction est chargée positivement au pH physiologique, permettant la formation de liaisons ioniques.

#### 4.3.1.1 *Mode d'action des morphiniques*

La morphine reproduit l'action des endorphines, sa ressemblance à ces dernières lui permet de se fixer sur les récepteurs opiacés  $\mu$  au niveau du cerveau,  $\kappa$  et  $\delta$  au niveau de la moëlle épinière, et par une action agoniste, inhibe ces récepteurs qui ne seront réceptifs aux influx nerveux.

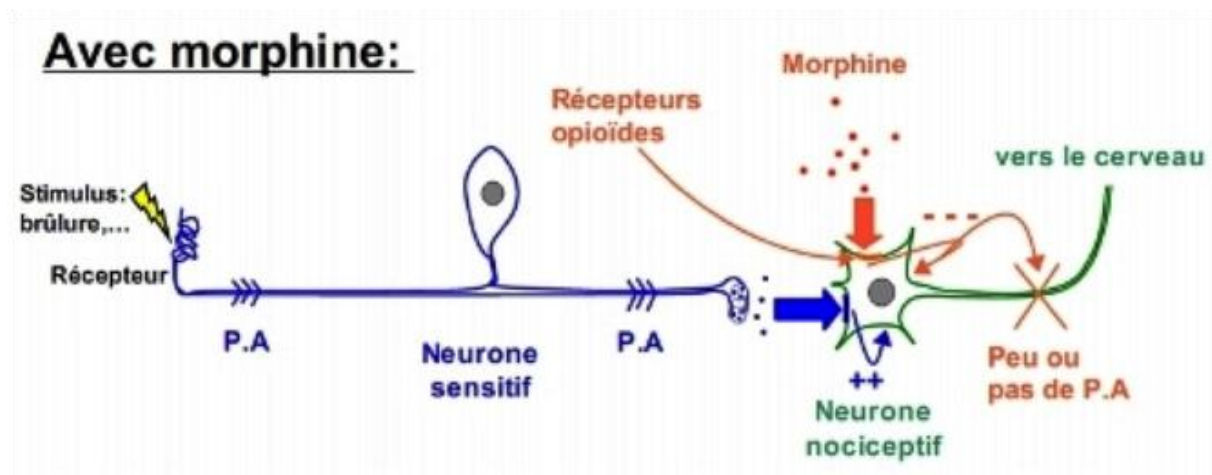
Elle provoque une analgésie spinale, sur les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$ , en diminuant la libération des neurotransmetteurs et en entraînant une hyperpolarisation neuronale, évitant toutes conditions d'apparition du potentiel d'action. Le signal douloureux se retrouve bloqué



et cette action de la morphine est d'autant plus durable, car sa dégradation est plus longue que les molécules d'endorphines.

Au niveau du cerveau, la fixation de la morphine sur les récepteurs  $\mu$  induit une libération de dopamine dans l'organisme, provoquant une sensation de plaisir ou d'euphorie, intéressants dans le traitement de la douleur. Elle joue ici un rôle dans la sensibilité émotionnelle de la douleur.

**Fig.17 Mode d'action de la morphine (22)**



**Fig.18 Tableau pratique de conversion des morphiniques de palier II et III (23)**

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'oxycodone orale => 10 mg de morphine orale 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 1.5 à 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100 (Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale /j

\* Facteur de conversion = dose de morphine orale / dose d'autres opioïdes de palier II et III

Les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs aiguës d'origine cancéreuse, se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique, celles-ci sont des médicaments de première intention dans les situations aiguës sévères ou utilisés dans les situations chroniques.

Selon la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (Septembre 2002) : « La morphine orale est le médicament fondamental du traitement des douleurs cancéreuses, quel que soit le stade évolutif de la maladie ».

A partir de la mise au point établie sur le bon usage des opioïdes forts, dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (d'après l'AFSSAPS 07/2004) « Seule la morphine est indiquée dans les douleurs persistantes ou rebelles aux antalgiques de niveau

plus faible. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphine et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse. Le recours aux opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses est un traitement de deuxième intention. ».

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 :

- Douleurs quotidiennes intenses et permanentes → Forme à libération prolongée.
- Douleurs intenses mais intermittentes → Forme à libération immédiate.

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

## 4.4 Les thérapies alternatives non médicamenteuses

### 4.4.1 Les soins physiques

Nous retrouvons les massages, réalisés par un professionnel de santé, tels que kinésithérapeutes (24), ergothérapeutes, ostéopathes...

Il importe de décentrer l'attention du patient sur l'amélioration de sa douleur, au bénéfice d'une amélioration fonctionnelle et de sa qualité de vie au quotidien, avec la marche, la montée et descente d'escaliers, station assise ou debout, conduite, port de charges, activités quotidiennes...qui contribueront à favoriser sa réinsertion sociale et professionnelle. Les premiers soins kinésithérapiques proposés auront pour objectif l'analgésie, afin de répondre aux premières attentes du patient, la diminution de la douleur. Cette approche analgésique aura pour objectif, de mettre en confiance le patient, pour lui permettre d'adhérer à la stratégie de soins globale proposée. Le kinésithérapeute a un rôle primordial, dans la prise en charge non médicamenteuse de la douleur, et il contribuera alors à atténuer les éventuels effets secondaires associés aux spécialités médicamenteuses pour un traitement chronique, comme les troubles du transit.

Les différentes techniques antalgiques apportées sont :

- **Le massage**, dont l'effet antalgique principal semble lié à son action sur les fibres nerveuses, avec un rythme et une fréquence des manœuvres variés, déclenchant des influx dans les fibres de gros calibre

A $\beta$ , intervenant dans le système Gate Control, avec un effet inhibiteur sur les nocicepteurs.

Le contact manuel avec la zone douloureuse, permettra en effet, de conforter le patient dans l'aspect relationnel et psychologique liés à la douleur. Cependant, le risque important dans ces massages, est de laisser le patient dans une position passive et d'attente, en réduisant la thérapie antalgique uniquement à ces seuls massages, parfois sur de très longues périodes.

- **La thermothérapie**, avec un but antalgique *via* l'utilisation d'une variation de température.

Le réchauffement cutané et profond implique le système Gate Control, et favoriserait la sécrétion des substances endogènes morphinomimétiques. La chaleur est bénéfique dans la réduction des contractures musculaires, l'amélioration de la circulation sanguine et une augmentation de la perception de la douleur.

Le froid, réduira les œdèmes et les réactions inflammatoires, en diminuant la vitesse de conduction des fibres nerveuses.

La thermothérapie sera une solution adéquate également pour le patient, dans le cas d'une prise en charge autonome et simple avec des systèmes pratiques, comme des poches chauffées au micro-ondes ou mis au réfrigérateur.

- **La neurostimulation** transcutanée Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), méthode souvent utilisée chez le patient ayant des douleurs chroniques. Le matériel comporte un générateur délivrant des courants de basse fréquence (entre 0 et 150 hertz), d'électrodes conductrices et de câbles reliant les électrodes fixées sur la peau du patient au générateur d'impulsions. Il existe divers modes de stimulation : un mode « conventionnel », dit en « en gate control », l'utilisation de courants de 30 à 100 Hz de fréquence, d'intensités de 10 à 40 mA pour des impulsions brèves (30 à 200 microsecondes), entraîne une inhibition de la transmission du message douloureux avec des stimuli à proximité de la zone douloureuse (stimulation homotypique) ; le mode « très basse fréquence » (2 à 5 Hz et intensité 50 à 100 mA) aura lui pour effet de reproduire l'action de la morphine en libérant des substances endogènes morphinomimétiques et le mode très intense impliquant le mécanisme de contrôle inhibiteur diffus de la nociception, en créant une douleur importante dans une zone éloignée de la zone

douloureuse (stimulation hétérotypique). Cela reste une thérapeutique complémentaire dans le traitement de la douleur, et permet une réduction de la prise de médicaments.

#### 4.4.2 Les thérapies cognitives et comportementales

##### 4.4.2.1 *La rééducation fonctionnelle*

Les étirements passifs ou actifs ont une part essentielle dans la prise en charge du patient ayant une douleur chronique, chez lequel des raideurs axiales ou périphériques se sont souvent installées. L'objectif de ces techniques est d'apporter une harmonie gestuelle et souplesse chez le patient, afin de lui permettre de retrouver un usage quotidien de ces fonctions musculaires et articulaires avec moins de difficulté. Ces méthodes seront d'un intérêt dans l'idée d'une auto-rééducation ultérieure du patient.

La rééducation fonctionnelle aura un rôle dans la prévention des douleurs dues à la sédentarité, et la conservation des fonctions motrices et autonome du patient.

##### 4.4.2.2 *Thérapeutiques « douces »*

L'approche de la douleur par des traitements non médicamenteux est de plus en plus sollicitée par les patients, dans l'idée d'éviter ou de réduire les effets secondaires liés aux médicaments. Cet abord peut être effectué par :

- **L'homéopathie**, science reposant sur un traitement à des doses infinitésimales de substances capables de reproduire les symptômes analogues à ceux des maux que l'on souhaite traiter. Il est proposé selon le type de douleur par exemple, l' *Actea Racemosa* de dilution 5 CH pour les cervicalgies, l' *Arnica* de dilution 9 CH pour les lombalgies, le *Causticum* de dilution 7 CH pour les tendinites...

- **La phytothérapie**, médecine basée sur l'utilisation de principes actifs naturels tels que l'Harpagophytum dans les douleurs articulaires, le saule blanc dans les douleurs névralgiques.
- **L'aromathérapie**, avec les huiles essentielles comme celle de giroflier pour les douleurs dentaires, l'huile essentielle de Gaulthérie reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires.
- **La nutrithérapie** (25), avec pour centre d'intérêt l'alimentation au cœur du traitement, avec sous forme de jus, de soupes ou de salades avec des aliments « anti-inflammatoires » comme la courge, le curcuma, la spiruline, le céleri cru, la carotte, le fenouil, le cassis, le radis noir...ou en jouant sur l'équilibre acido-basique du bol alimentaire, dont l'acidité favorise l'acidose inflammatoire, il sera incité alors une consommation d'aliments plus alcalinisant comme l'avocat, les poivrons, les épinards...
- **La réflexologie**, science reposant sur des points de pression situés sur les mains et les pieds, dans le but d'améliorer la circulation sanguine et l'établissement d'un équilibre.
- **L'hypnothérapie**, traitement des douleurs par l'induction d'un sommeil.
- **L'acupuncture**, méthode reposant sur la recherche d'un équilibre énergétique, pour soulager la douleur, en appliquant des aiguilles sur des points précis d'acupuncture.
- **La sophrologie** (26), techniques de « dé-focalisation » de l'attention portée par le patient de la zone douloureuse, ayant pour objectif de modifier la perception de la douleur ; ou de focalisation afin de dépasser la peur de la douleur ou une technique de réinterprétation de la douleur pour lui donner un autre sens et mieux la maîtriser.
- **L'art thérapie**, une alternative pour détourner l'attention de la douleur *via* des activités de détente avec la mise en place d'animations artistiques.

Les différentes alternatives proposées dans le cadre d'une thérapeutique « douce », restent cependant en complément d'autres traitements médicamenteux ou du moins, ne peut se substituer à un traitement médicamenteux sans un avis médical et en aucun cas, en automédication.

#### 4.4.3 Les aides physiques et les aides techniques

En effet, des dispositifs médicaux comme orthèses, ceintures de maintien lombaire, coussins, contention d'immobilisation...sont mis en place dans le but de pouvoir soulager le patient dans ses activités quotidiennes. D'autre part, il est mis à disposition du matériel médical comme cannes de marche, déambulateurs, fauteuils roulants, lits médicalisés, fauteuils coquilles, fauteuils roulants électriques...quelquefois associés à une formation auprès de professionnels pour le patient afin d'en avoir un usage optimal. L'usage de matériel médical par le patient pourrait lui apporter une certaine autonomie et une meilleure gestion de la douleur.

Il est également présenté aux patients selon leurs besoins, une aide physique que cela soit au sein d'une structure de santé ou à domicile avec des professionnels tels qu'aide-soignant, aide à domicile, infirmier...

Le point essentiel dans le traitement de la douleur, à travers ces aides techniques et physiques, reste le confort du patient qui est antalgique.

## Conclusion

La prise en charge de la douleur est un des objectifs majeurs des autorités de santé. Différents plans ont été mis en place sur plusieurs années, avec un rôle à chacun des professionnels de santé dont le pharmacien.

Le pharmacien est responsable de l'arsenal thérapeutique mis à disposition du patient pour soulager la douleur. L'OMS répertorie ces spécialités en 3 paliers I, II et III, selon l'indication et l'intensité de la douleur ressentie. Le degré de la douleur sera évalué avec des outils tels qu'une échelle numérique et une analyse du profil du patient.

Nous retrouvons les antalgiques de palier I, destinés aux douleurs faibles à modérées, les antalgiques de palier II indiqués pour les douleurs modérées à intenses et enfin les antalgiques de palier III qui auront pour but de soulager les douleurs fortes. Il sera nécessaire de passer au palier supérieur, si les douleurs ne sont pas soulagées par le palier précédent, tout en évaluant le rapport bénéfice/risque du patient.

Il existe de nombreux effets indésirables et interactions, à prendre en compte lors de la dispensation de ces spécialités, plus particulièrement avec les antalgiques de palier III, spécialités morphiniques.



**PARTIE II - LES TRAITEMENTS**  
**MEDICAMENTEUX MORPHINIQUES**

## Introduction

Le choix du traitement dépend :

- Du mécanisme algogène impliqué.
- De l'intensité de la douleur.
- Des contre-indications éventuelles de chacun des antalgiques.

Il sera attribué aux douleurs les plus intenses, selon l'OMS, les antalgiques de palier 3, avec pour chef de file de la classe thérapeutique des analgésiques centraux qui comporte de nombreuses molécules naturelles (sulfate de morphine) ou synthétiques, les morphinomimétiques (fentanyl, sufentanil...). La connaissance de leurs modes d'action pharmacologique permettra de pouvoir développer la synthèse de nouvelles molécules : des agonistes présentant moins d'effets indésirables (dépression respiratoire et dépendance entre autres) et des antagonistes pour supprimer les effets indésirables des morphinomimétiques en cas de surdosage.

# 1 Le sulfate de morphine

## 1.1 ACTISKENAN® (27)

Il s'agit d'une spécialité par voie orale de 14 gélules de 5, 10, 20 et 30 milligrammes de sulfate de morphine, à forme de libération immédiate (28), destinée à soulager des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier d'origine cancéreuses. La spécialité est réservée à l'adulte et enfant de plus de 6 mois.

### ❖ Adaptation posologique

Le patient devra être vu de manière fréquente, dès l'initiation du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée, afin de ne pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Dans ce cas, la dose unitaire de morphine sous forme de libération immédiate (LI) peut être augmentée de 25 à 30 % selon l'âge et l'état physiologique du patient.

En cas d'insuffisance de soulagement, le patient peut avoir recours à une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en quatre heures. Et si le patient a recours régulièrement à plus de 3 ou 4 interdoses réparties dans la journée, ces doses supplémentaires doivent être intégrées dans la posologie totale quotidienne de morphine LI sans attendre plus de 48 heures.

La posologie varie selon la voie d'administration. En effet, la posologie par voie intraveineuse sera divisée par 3 par rapport à la voie orale et divisée par 2 pour la voie sous cutanée. La posologie reste inchangée dans le cas d'un passage d'une forme orale à libération immédiate à une forme à libération prolongée.

### 1.1.1 Contre-indications :

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou l'un des constituants
- Enfant de moins de six mois
- Insuffisance rénale décompensée (en absence de ventilation artificielle)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie)
- Epilepsie non contrôlée
- Allaitement
- En traitement aigu, contre-indiqué en cas de traumatisme crânien et hypertension intracrânienne

- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.

### 1.1.2 Précautions d'emploi :

- Insuffisance rénale : adaptation de la posologie
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance respiratoire non décompensée
- Etiologie de la douleur traitée simultanément : adaptation de la posologie et la forme
- Personnes âgées : prise en compte de l'état de ses fonctions rénales et hépatiques
- Co-prescription de traitements psychotropes et dépresseurs du système nerveux central ou avec un effet anticholinergique.
- Constipation : attention au syndrome occlusif
- Hypertension intracrânienne
- Prise en compte de l'effet dopant de la spécialité concernant les sportifs

Chez un adulte, nous proposerons une dose journalière de 60 mg et de 1mg/kg chez l'enfant. Les doses sont réparties en 6 prises journalières. Les gélules pourront être ouvertes et le contenu dissous dans une alimentation semi-solide.

### 1.1.3 Interactions

#### 1.1.3.1 Médicamenteuses

Il existe des interactions avec la nalbuphine et la buprénorphine, entraînant une diminution de l'effet antalgique de la morphine, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Tout médicament contenant ces molécules-ci ne peut être associé à une spécialité morphinique en raison de l'effet agoniste/antagoniste retrouvé.

L'association avec la naltrexone est déconseillée en raison du risque de diminution de l'effet antalgique.

Une association avec la rifampicine, demande une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie, en raison d'une diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif.

Il faudra prendre en compte également, une prise concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes agonistes (codéine, fentanyl, oxycodone, tramadol...), les antitussifs morphine-like (dextrométophane, la noscapine, la pholcodine), les antitussifs morphiniques vrais (codéine, ethylmorphine), les barbituriques, les benzodiazépines et apparentés (majoration du risque de dépression respiratoire) et d'autres médicaments sédatifs (majoration de la dépression centrale).

#### 1.1.3.2 *Boissons*

Nous rappelons que l'association de cette spécialité avec des boissons alcoolisées est déconseillée, puisqu'il existe une majoration de l'effet sédatif de ces substances.

### 1.1.4 Grossesse et allaitement

#### 1.1.4.1 *Grossesse*

L'utilisation de la morphine et de ses dérivés ne doit être envisagée chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité, en effet :

Un risque d'insuffisance respiratoire chez le nouveau-né d'une mère traitée par des doses élevées peut apparaître, même si le traitement a été bref et s'il a précédé de peu l'accouchement.

Un syndrome de sevrage concerne les nouveau-nés dont la mère a bénéficié d'un traitement régulier à la morphine, à faible dose. L'enfant souffre alors d'irritabilité, de vomissements voire de convulsions.

L'obstétricien, devra être informé d'un traitement éventuel actuel de morphinique de sa patiente lors de sa grossesse, afin de pouvoir prévenir des risques par une surveillance accrue voire une réadaptation du traitement antalgique.

#### 1.1.4.2 *Allaitement*

Une prise unique apparaît sans risque pour le nouveau-né. En cas d'administration répétée sur quelques jours, il sera nécessaire de suspendre momentanément l'allaitement. Or en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre indiqué.

*1.1.5 Les effets indésirables*

- Somnolence, confusion
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Sédation, excitation, cauchemars plus spécialement chez le sujet âgé
- Dépression respiratoire
- Hypertension intracrânienne, à corriger dans un premier temps
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- Prurit, rougeur
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement déconseillé : anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies
- Chez les insuffisants rénaux ou sujets âgés : risque de surdosage ou augmentation rapide des doses entraînant l'apparition exceptionnelle de myoclonies

## 1.2 SKENAN® (29)

Une spécialité dont le principe actif est le sulfate de morphine (30), présentée sous forme de 14 gélules de micro granules à libération prolongée aux dosages de 10, 30, 60, 100 et 200 mg.

Classée parmi les antalgiques opioïdes forts, elle a pour indications thérapeutiques les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, à l'adulte et l'enfant de plus de six mois.

Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée.

### ❖ Adaptation posologique

Il sera proposé d'augmenter la posologie antérieure de morphine de forme libération prolongée (LP) de 50 %, si la douleur n'est pas contrôlée. L'adaptation posologique sera efficace avec l'usage des interdoses de morphine de forme libération immédiate (LI). Chaque interdose correspond à 10 % de la dose journalière en morphine LP. Ces interdoses seront intégrées à la posologie journalière suivante de morphine, dans le cas où le patient utilisera plus de 3 à 4 interdoses par jour de manière régulière. Il n'existera pas de limite supérieure de dosage tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

La posologie varie selon la voie d'administration. En effet, la posologie par voie intraveineuse sera divisée par 3 par rapport à la voie orale et divisée par 2 pour la voie sous cutanée. La posologie reste inchangée dans le cas d'un passage d'une forme orale à libération immédiate à une forme à libération prolongée.

### 1.2.1 Contre-indications :

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou à l'un des constituants.
- Enfant de moins de six mois (pour les formes à libération prolongée)
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle)
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie)
- Epilepsie non contrôlée
- En aigu ; traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée

- Allaitement : en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours.
- En association avec la buprénorphine, la nalbuphine.

### 1.2.2 Précautions d'emploi :

- Personnes âgées
- Nourrisson
- Insuffisance respiratoire non décompensée
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Hypovolémie
- Troubles mictionnels (risque de dysurie ou de rétention d'urine)
- Hypertension intracrânienne
- Grossesse possible mais surveillance de l'enfant car passage transplacentaire.
- Allaitement si dose unique nécessaire et si cure de plusieurs jours, suspendre l'allaitement provisoirement.
- Constipation au long cours, risque d'occlusion.
- Déconseillé en association avec l'alcool.
- A prendre en compte lors d'utilisation de machines ou de conduite de véhicule.
- Listé dans les produits dopants pour les sportifs.

**Posologie :** Il s'agit de gélules par voie orale, à forme à libération prolongée, avec une dose journalière répartie en 2 prises, en général à intervalle de 12 heures. S'il existe une difficulté à avaler chez le patient, le contenu de la gélule peut être dissous dans une alimentation semi-solide telle que le yaourt, la compote...

Nous parlerons d'adaptation posologique, dans le cas où les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes pour répondre à la douleur. La fréquence d'évaluation de détermination de la posologie appropriée est de 24-48h, sur un palier qui s'avère inefficace. En pratique en début de traitement, une évaluation quotidienne est recommandée. Si la douleur est non contrôlée, il faudra augmenter les doses de morphine d'environ 50 %. Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. En règle générale, il sera attribué une dose quotidienne de



60 mg chez l'adulte et 1 mg/kg/jour pour l'enfant. Il faudra tenir compte de l'âge du patient et de ses fonctions rénales en adaptant la posologie, en cas d'insuffisance rénale. Par ailleurs, chez le patient recevant au préalable, une morphine *per os* à libération immédiate, la posologie quotidienne sera inchangée.

Il existe d'autres alternatives que la voie orale, comme la voie sous cutanée et la voie intraveineuse, par conséquent avec une posologie rééquilibrée soit diminuée de deux tiers pour la voie sous cutanée et divisée par 2 pour la voie intraveineuse.

### 1.2.3 Interactions

#### 1.2.3.1 Médicamenteuses

##### 1.2.3.1.1 Associations contre-indiquées

Les morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) induisant une baisse de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

##### 1.2.3.1.2 Associations déconseillées

La naltrexone, provoquant la diminution de l'effet antalgique. On réadaptera si nécessaire, alors le traitement morphinique, en augmentant les doses.

##### 1.2.3.1.3 Précautions d'emploi

La rifampicine induit une baisse des concentrations plasmatiques de la morphine et de son métabolite actif, donc de l'efficacité du traitement. Par ailleurs, il faudra être vigilant, en cas d'associations avec les autres analgésiques morphiniques agonistes (codéine, dihydrocodéine, fentanyl, oxycodone, tramadol...), les antitussifs morphine-like (pholcodine, noscapine, dextrométorphane), les antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), les barbituriques, benzodiazépines et apparentés qui entraînent un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

D'autre part, il faudra prendre en compte toute interaction avec les autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques tels qu'analgésiques, antitussifs et

traitements de substitution, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, hypnotiques, neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1, antihypertenseurs centraux, le baclofène, qui augmenteront l'effet dépresseur du système nerveux central (altération de la vigilance).

- L'alcool majorera l'effet sédatif de la morphine.

#### *1.2.4 Grossesse et allaitement*

##### *1.2.4.1 Grossesse*

L'utilisation de la morphine est possible, uniquement si nécessaire. Le traitement sera soumis alors à une surveillance rigoureuse de l'enfant, à cause du passage transplacentaire de ce médicament. Une dépression respiratoire chez le nouveau-né peut apparaître, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, à des posologies élevées ; ou en fin de grossesse avec une prise chronique de morphine, quelle que soit la dose.

##### *1.2.4.2 Allaitement*

Il sera indispensable de suspendre momentanément l'allaitement, si l'administration de morphine est répétée sur plusieurs jours. L'allaitement sera alors proscrit, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours. Alors qu'une dose unique apparaît sans risque pour le nouveau-né.

#### *1.2.5 Les effets indésirables*

- Somnolence, confusion
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Sédation, excitation, cauchemars plus spécialement chez le sujet âgé
- Dépression respiratoire
- Hypertension intracrânienne
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- Prurit, rougeur
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement déconseillé : anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée,

nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies

- Chez les insuffisants rénaux ou sujets âgés, risque de surdosage ou augmentation rapide des doses entraînant l'apparition exceptionnelle de myoclonies

### 1.3 ORAMORPH® (31)

Médicament dont le principe actif est le sulfate de morphine (32), il se présente sous forme de solution buvable en 10 récipients unidoses aux dosages équivalents de 10mg/5mL, 30mg/5mL, 100mg/5mL ou flacon compte-gouttes en 20mg/mL, dont la libération est immédiate.

Cette spécialité est adaptée à des situations cliniques particulières d'urgence, grâce à une équilibration rapide des douleurs très intenses, douleurs instables, troubles métaboliques (insuffisance rénale), personnes âgées.

L'Oramorph® est un stupéfiant indiqué dans les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, plus particulièrement celles d'origines cancéreuse, chez l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois.

#### Posologie recommandée :

- Chez l'adulte : elle est de 10 mg par prise, réparties en 6 prises/j, le plus souvent équivalentes, à 4 heures d'intervalle, soit 60 mg/jour
- Chez les patients fragiles ou insuffisants rénaux : les doses sont réduites de moitié et/ou espacées de 6 à 8h. Cette forme peut être utilisée comme dose supplémentaire en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond, tel que de la morphine à libération prolongée.
- Chez l'enfant : la dose journalière de départ est de 1mg/kg/j.

Chez les patients ne pouvant avaler la solution buvable, on peut administrer le contenu des ampoules directement dans une alimentation semi-solide (purée, yaourt...) ou dans des sondes gastriques ou de gastrostomie.

#### ❖ Adaptation posologique

Le patient devra être vu de manière fréquente, dès l'initiation du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée, afin de ne pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Dans ce cas, la dose unitaire de morphine sous forme de libération immédiate (LI) peut être augmentée de 25 à 50 % selon l'âge et l'état physiologique du patient.

En cas d'insuffisance de soulagement ou en cas d'accès douloureux chez un patient recevant déjà un traitement morphinique, le patient peut avoir recours à une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en quatre heures. Et si le patient a recours régulièrement à plus de 3 ou 4 interdoses réparties dans la journée, ces doses supplémentaires

doivent être intégrées dans la posologie totale quotidienne de morphine LI sans attendre plus de 48 heures.

La posologie varie selon la voie d'administration. En effet, la posologie par voie intraveineuse sera divisée par 3 par rapport à la voie orale et divisée par 2 pour la voie sous cutanée. La posologie reste inchangée dans le cas d'un passage d'une forme orale à libération immédiate à une forme à libération prolongée.

### 1.3.1 Contre-indications :

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou à l'un des excipients.
- Enfant de moins de 6 mois.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie)
- Epilepsie non contrôlée.
- En aigu : Traumatisme crânien récent et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée
- Allaitement (en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours).
- En association avec la buprénorphine (Subutex®), la nalbuphine.

### 1.3.2 Précautions d'emploi :

- Chez le sujet âgé et très âgé
- Chez le nourrisson, surtout avant 3 mois (du fait du défaut de maturation de son métabolisme, les doses initiales de morphine doivent être réduites, avec une surveillance clinique)
- L'insuffisant respiratoire non décompensé
- L'insuffisant rénal
- L'insuffisant hépatique
- Hypertension intracrânienne
- En cas d'hypovolémie
- Troubles mictionnels

- Ce médicament contenant du sodium (0,0115 mg/goutte ou 0,46 mg/pipette de 2,5 ml), il faudra en tenir compte pour les personnes suivant un régime pauvre en sel.

Nous devons tenir compte des risques de troubles de la conscience induits par l'Oramorph® pour la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### *1.3.3 Interactions*

L'association avec des spécialités agonistes/antagonistes telles que la nalbuphine ou la buprénorphine est contre-indiquée puisque cela diminue l'effet antalgique de la morphine, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition de syndrome de sevrage.

En association avec la rifampicine, la concentration et l'efficacité de la morphine sont modifiées.

Il est fortement déconseillé d'associer l'Oramorph® avec l'alcool et la naltrexone en raison du risque de diminution de l'effet antalgique avec la naltrexone et une majoration de l'effet sédatif de la morphine avec l'alcool.

Il est nécessaire de prendre en compte l'association avec d'autres spécialités sédatives qui altéreront d'autant plus la vigilance, majoreront le phénomène de dépression respiratoire...comme les benzodiazépines et apparentés, barbituriques, antitussifs morphiniques vrais et les autres analgésiques morphiniques agonistes.

Une attention particulière sera portée aux sportifs étant donné que ce médicament est inscrit dans la liste des substances dopantes.

### *1.3.4 Grossesse et allaitement :*

Si nécessaire, l'utilisation de la morphine est possible ; cependant en raison de son passage dans la circulation sanguine du fœtus, une surveillance accrue de l'enfant est importante. Pour des posologies élevées, même en traitement bref juste avant ou pendant l'accouchement, peuvent induire une dépression respiratoire chez le nouveau-né, comme lors d'une prise chronique de morphine par la mère, en fin de grossesse, quelle que soit la dose.

Néanmoins, concernant l'allaitement :

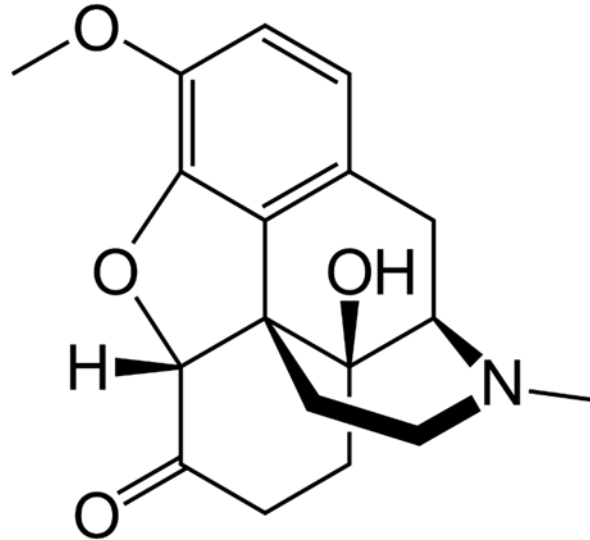
- Une dose unique est tolérée
- En cas de doses répétées, l'allaitement doit être provisoirement suspendu.
- En cas d'instauration ou de poursuite de traitement au long cours après la naissance, l'allaitement sera contre-indiqué

1.3.5 Les effets indésirables

- Somnolence, confusion
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Sédation, excitation, cauchemars plus spécialement chez le sujet âgé
- Dépression respiratoire avec au maximum apnée
- Hypertension intracrânienne, à corriger dans un premier temps
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- Prurit, rougeur
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement déconseillé : anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies
- Insuffisants rénaux ou sujets âgés, risque de surdosage ou augmentation rapide des doses entraînant l'apparition exceptionnelle de myoclonies

## 2 L'Oxycodone

*Fig.19 Structure chimique de l'oxycodone*



### 2.1 OXYNORM® (33)

Ce médicament antalgique, agoniste opioïde, se présente sous forme de 14 gélules de 5 mg, 10 mg ou de 20 mg, dont le principe actif est le chlorhydrate d'oxycodone, à libération immédiate (34). Il existe aussi en flacon de 30 mL avec une seringue graduée, au dosage 10 mg/mL. Il existe également sous forme orodispersible, l'Oxynormo®.

Indiqué en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse, sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, chez l'adulte à partir de 18 ans, l'Oxynorm® est un antalgique de palier III.

#### 2.1.1 Posologie :

Pour les patients recevant des opioïdes forts pour la première fois, nous utiliserons le dosage le plus faible soit 5 mg toutes les 4-6 heures. Cependant il ne faudra pas s'attarder sur une posologie inefficace, tant que la douleur n'est pas contrôlée, il conviendra d'augmenter les doses de 25 à 50%. Il n'existe pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont suivis.



L'augmentation des doses se fera selon la chronologie des douleurs, si elles ne sont soulagées à aucun moment entre les prises, on conviendra d'augmenter le dosage à chaque prise ; or si elles sont contrôlées uniquement pendant un délai limité après la prise du médicament, on préférera réduire l'intervalle entre chaque prise.

Nous tiendrons compte de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement, chez les patients déjà traités par de la morphine, la dose d'oxycodone sera environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment. A titre indicatif et en absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est pour 10 mg d'oxycodone par voie orale correspondent à 20 mg de morphine orale.

Chez les patients âgés, l'administration d'oxycodone sera minutieuse, en débutant le traitement à la dose la plus faible, afin de minimiser l'incidence des effets indésirables.

Chez les insuffisants hépatiques et rénaux, la posologie initiale recommandée chez l'adulte doit être réduite de 50 %, et chaque patient devra faire l'objet d'une titration permettant une évaluation analgésique optimale, conforme à sa situation clinique.

### 2.1.2 Contre-indications :

- Chez l'enfant de moins de 18 ans
- Hypersensibilité au chlorhydrate d'oxycodone ou à l'un des excipients.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère
- Asthme bronchique sévère
- Dépression respiratoire sévère avec hypoxie
- Taux élevé de dioxyde carbone élevé dans le sang
- Iléus paralytique (hypomotricité intestinale d'origine fonctionnelle)
- Cœur pulmonaire chronique (hypertrophie-dilatation du ventricule droit avec ou sans insuffisance cardiaque, consécutive à des affections de l'appareil respiratoire ou de la circulation pulmonaire)
- Troubles hépatiques.
- En cas d'allaitement.
- En cas de traitement associé avec la buprénorphine (Subutex®), la nalbuphine et le nalméfène.

### 2.1.3 Précautions d'emploi :

- Chez les sujets âgés ou fragilisés.
- S'il existe une insuffisance en hormones thyroïdiennes.
- Traumatisme crânien.
- En cas d'hypovolémie.
- Insuffisance respiratoire.
- Insuffisant hépatique
- Insuffisance rénale.
- Chez les patients présentant une atteinte du tractus biliaire, une pancréatite, des troubles inflammatoires intestinaux, un myxoedème, une hypothyroïdie, une insuffisance adrénocorticale, une maladie d'Addison (insuffisance des glandes surrénales), une hypotension, une psychose toxique, un *delirium tremens*, un alcoolisme, une hypertrophie de la prostate.
- Troubles mictionnels
- En cas de constipation, un traitement adéquat sera proposé.
- Une hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'oxycodone peut exceptionnellement apparaître, en particulier à hautes doses (réduction de la dose ou changement d'opioïde)

### 2.1.4 Interactions :

#### 2.1.4.1 *Alimentation et boisson*

La consommation d'alcool ou de produits en contenant, avec l'Oxynorm® est déconseillée fortement, car peut provoquer un effet sédatif important.

#### 2.1.4.2 *Médicamenteuses*

##### 2.1.4.2.1 Les associations à prendre en compte

Les médicaments agissant sur le système nerveux central ou pouvant entraîner un effet sédatif, associée à la prise d'oxycodone tels que :

- Les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

- Les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines
- Les anxiolytiques autres que les benzodiazépines (ex l'hydroxyzine)
- Les hypnotiques
- Les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine)
- Antihistaminiques H1 sédatifs
- Les antihypertenseurs centraux
- Les IMAO
- Le baclofène
- Le Thalidomide

#### 2.1.4.2.2 Les associations contre-indiquées

- Les morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine)
- Les morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

#### 2.1.4.2.3 Les associations déconseillées

- L'alcool (majoration de l'effet sédatif)
- L'oxybate de sodium (majoration de la dépression centrale)
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine) azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) et inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ou cobicistat, bocéprévir ; entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone (surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie).
- Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4, augmentant également la concentration plasmatique de l'oxycodone.
- Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, enzalutamide, dabrafénib, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz...), conséquence d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de sa clairance, tout comme pour le millepertuis.

Par ailleurs, l'Oxynorm® étant inscrit dans la liste des substances dopantes, il faudra être vigilant avec les sportifs.

L'effet sédatif de l'oxycodone, principalement en début de traitement ou lors de l'augmentation des doses, sera à prendre en considération, pour la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### 2.1.5 Grossesse et allaitement :

Ce médicament reste déconseillé durant la grossesse, seul le médecin pourra juger la nécessité de la prise du traitement pendant la grossesse.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de chlorhydrate d'oxycodone par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né avec irritabilité, vomissements, convulsions et signes cliniques potentiellement létales.

L'oxycodone est contre-indiqué pendant l'allaitement, due à son excrétion dans le lait maternel et peut donc engendrer une dépression respiratoire du nouveau-né.

### 2.1.6 Effets indésirables :

#### *2.1.6.1 Les plus fréquents :*

- Constipation (à traiter)
- Somnolence, confusion, anxiété, dépression, insomnie, nervosité, troubles de la pensée, cauchemars spécialement chez le sujet âgé
- Sensations vertigineuses, céphalées
- Nausées et vomissements qui diminuent avec le temps
- Tremblements, augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps
- Diminution de l'appétit
- Dyspnée
- Prurit
- Asthénie
- Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie
- Eruption cutanée, hyperhidrose.

2.1.6.2 *Moins couramment :*

- Sédation
- Déshydratation
- Agitation, labilité émotionnelle, troubles de l'humeur, hallucinations, diminution de la libido, pharmacodépendance
- Amnésie, convulsions, hypertonie, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, troubles du langage, syncope, paresthésies, dysgueusie
- Dépression respiratoire
- Troubles de la vision, myosis
- Vasodilatation
- Frissons, malaise, œdème, œdème périphérique, soif
- Dysphagie, flatulences, éructations, iléus
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Sécheresse cutanée
- Difficultés à uriner, principalement en cas de troubles de la prostate.
- Troubles de l'érection
- Exceptionnellement hypotension artérielle et bradycardie.

2.1.6.3 *Le syndrome de sevrage :*

Le syndrome de sevrage rencontré en cas d'arrêt brutal, du traitement par l'oxycodone, s'observe avec les symptômes suivants :

- Anxiété
- Irritabilité
- Frissons
- Mydriase
- Bouffées de chaleur
- Sueurs, larmoiements
- Rhinorrhées
- Nausées et vomissements
- Douleurs abdominales, diarrhées
- Douleurs articulaires

Un suivi du traitement, s'il est répété et prolongé, avec le médecin sera essentiel, afin d'éviter ce syndrome et procéder à un arrêt progressif du traitement si nécessaire.

Un mésusage de ce médicament, peut entraîner une dépendance physique et psychique. Néanmoins, une toxicomanie ou un alcoolisme antérieur ou actuel n'empêchent pas la prescription d'Oxynorm® si elle s'avère indispensable.

## 2.2 OXYCONTIN® (35)

Ce stupéfiant, dont le principe actif est le chlorhydrate d'oxycodone, se présente sous forme de comprimés pelliculés à libération prolongée. Les boîtes sont composées de 28 comprimés de 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 ou 120 mg. Il est exclusivement réservé aux adultes.

Il s'agit d'un analgésique opioïde, indiqué dans les douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par de analgésiques opioïdes forts, en particulier pour des douleurs d'origine cancéreuse.

### 2.2.1 Posologie :

La posologie chez l'adulte naïf d'opioïdes forts est de 10 mg toutes les 12 heures. C'est un comprimé pelliculé à libération prolongée, qui doit être avalé en entier sans être cassés, mâchés ou écrasés, car il y a risque d'effets indésirables graves d'issue fatale.

La posologie sera adaptée selon le patient et l'intensité de ses douleurs. Chez les patients antérieurement traités par des opioïdes forts, la dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise au préalable. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est de 10 mg d'oxycodone par voie orale équivalent à 20 mg de morphine orale.

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12 heures entre les prises. Il n'existe pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont contrôlés.

L'administration d'oxycodone doit être prudente chez les patients âgés et/ou amaigris, il sera essentiel de débiter le traitement à la dose la plus faible, 5 mg toutes les 12 heures afin de minimiser l'incidence des effets indésirables. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Tandis que chez les insuffisants rénaux et hépatiques, la posologie initiale recommandée chez l'adulte doit être réduite de 50 %, et chaque patient fera l'objet d'une titration permettant un contrôle analgésique adéquat en rapport avec sa situation clinique.

### 2.2.2 Contre-indications :

- Enfant de moins de 18 ans
- Hypersensibilité au chlorhydrate d'oxycodone ou l'un des excipients du comprimé
- BPCO sévère
- Asthme bronchique sévère
- Dépression respiratoire sévère avec hypoxie (iléus paralytique)
- Taux élevé de dioxyde de carbone dans le sang
- Iléus paralytique
- Cœur pulmonaire chronique
- Allaitement
- En cas d'association avec la buprénorphine (Subutex®), la nalbuphine, la pentazocine, la naltrexone et la nalméfène.

### 2.2.3 Précautions d'emploi :

- Chez les personnes âgées ou fragilisées (sensibilité accrue aux opioïdes forts)
- En cas de traumatisme crânien (risque d'hypertension intracrânienne)
- En cas d'hypovolémie
- En cas d'insuffisance respiratoire (surveillance de la fréquence respiratoire)
- Insuffisances hépatiques et/ou pancréatiques (surveillance clinique et adaptation posologique)
- Insuffisance rénale (adaptation posologique)
- En cas de constipation, il y a un risque d'occlusion intestinale. Il faudra anticiper avec un traitement
- Chez les patients présentant une atteinte du tractus biliaire, une pancréatite, des troubles inflammatoires intestinaux, un myxoedème, une hypothyroïdie, une insuffisance adrénocorticale, une maladie d'Addison, une hypotension, une psychose toxique, un delirium tremens, un alcoolisme, une hypertrophie de la prostate ; une surveillance clinique sera indispensable e pour l'administration d'oxycodone.
- En cas d'hypertrophie de la prostate et troubles mictionnels (rétention urinaire, dysurie)



- Dans le cas d'une hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation supplémentaire de la dose d'oxycodone, en particulier à hautes doses, il sera nécessaire de réduire la dose d'oxycodone ou de changer d'opioïde.

Un mésusage de l'oxycodone, pourra entraîner chez le patient une dépendance physique et psychique.

Une toxicomanie ou un alcoolisme antérieur ou actuel n'empêchent pas la prescription d'Oxycodone si cela est indispensable.

L'effet sédatif, surtout en début de traitement ou lors d'une augmentation de posologie, avec la prise d'Oxycodone, est à prendre en compte pour la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Notons par ailleurs, concernant les sportifs, que le chlorhydrate d'oxycodone est inscrit à la liste des substances dopantes

#### 2.2.4 Effets indésirables :

##### *2.2.4.1 Les plus fréquents :*

- Constipation (à traiter absolument)
- Somnolence, nausées et vomissements, au début essentiellement
- Céphalées, sensations vertigineuses
- Dyspnée
- Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie
- Prurit, éruption cutanée, hyperhidrose
- Asthénie
- Diminution de l'appétit
- Anxiété, état confusionnel, dépression, insomnie, nervosité, troubles de la pensée, cauchemars, particulièrement chez le sujet âgé avec éventuellement hallucinations.
- Tremblements

##### *2.2.4.2 Moins couramment :*

- Déshydratation
- Agitation, labilité émotionnelle, troubles de l'humeur, hallucinations, diminution de la libido, pharmacodépendance, agressivité

- Augmentation de la pression intracrânienne qu'il convient de traiter dans un premier temps
- Troubles de la vision, myosis
- Amnésie, convulsions, hypertonie, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, troubles du langage, syncope, paresthésies, dysgueusie
- Troubles de l'érection
- Sécheresse cutanée
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Dysphagie, flatulences, éructations, iléus
- Difficultés à uriner, surtout en cas de troubles de la prostate.
- Frissons, syndrome de sevrage, malaise, œdème périphérique, tolérance au médicament, soif
- Aménorrhée

#### 2.2.4.3 *Exceptionnellement :*

- Hypotension artérielle et bradycardie.

#### 2.2.5 Interactions :

##### 2.2.5.1 *Médicamenteuses*

La prise concomitante de l'Oxycodone avec la nalbuphine ou la buprénorphine est contre-indiquée avec les morphiniques agonistes/antagonistes et morphiniques antagonistes partiels (nalmifène et naltrexone).

Nous devons prendre en compte la prise récente ou en cours de médicaments agissant sur le système nerveux central et pouvant avoir un effet sédatif tel que :

- Hypnotiques, les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines
- Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution)
- Médicaments contre l'anxiété
- Anxiolytiques autres que les benzodiazépines (hydroxyzine)
- Les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine)
- Antihistaminiques H1 sédatifs

- Les antihypertenseurs centraux
- Les IMAO
- Le baclofène
- La thalidomide

Il est noté parmi les associations déconseillées :

- L'oxybate de sodium (majoration de la dépression centrale)
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télichromycine), azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) et inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ou cobicistat, bocéprévir ; entraîneront une augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone (surveillance clinique et adaptation posologique essentielle).
- Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz...) induisent une diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone, par augmentation de sa clairance.
- Le millepertuis, inducteur du CYP3A4, aura pour conséquence, une diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone.

#### 2.2.5.2 *Alimentation et boissons*

Toute consommation d'alcool ou de médicaments en contenant (comme les sirops antitussifs), est fortement déconseillée avec la prise d'Oxycontin®, majorant l'effet sédatif.

Le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4, augmentera les concentrations plasmatiques d'oxycodone.

#### 2.2.6 Grossesse et allaitement :

En évidence, l'Oxycontin® est déconseillé pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis d'effet tératogène, cependant nous avons relevé, qu'en fin de grossesse, à des posologies élevées, même en traitement bref, l'oxycodone est susceptible d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Or lors d'une prise chronique, au cours des trois derniers mois de la grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né avec irritabilité, vomissements, convulsions et

signes cliniques potentiellement létales. Seul le médecin décidera du caractère indispensable, de la prise d'oxycodone durant la grossesse de la patiente.

L'oxycodone est contre-indiqué chez la femme qui allaite, son excrétion dans le lait maternel avéré, engendre une dépression respiratoire du nouveau-né.

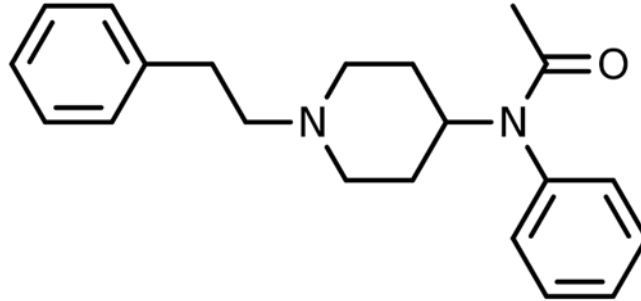
### 2.2.7 Syndrome de sevrage :

L'arrêt brutal du traitement entrainerait un syndrome de sevrage dont les symptômes sont :

- Anxiété
- Irritabilité
- Insomnie
- Frissons
- Mydriase
- Bouffées de chaleur
- Sueurs, larmoiements
- Rhinorrhées
- Nausées, vomissements
- Douleurs abdominales, diarrhée
- Perte d'appétit
- Douleurs musculaires ou articulaires

### 3 Le Fentanyl

*Fig.20 Structure chimique du fentanyl*



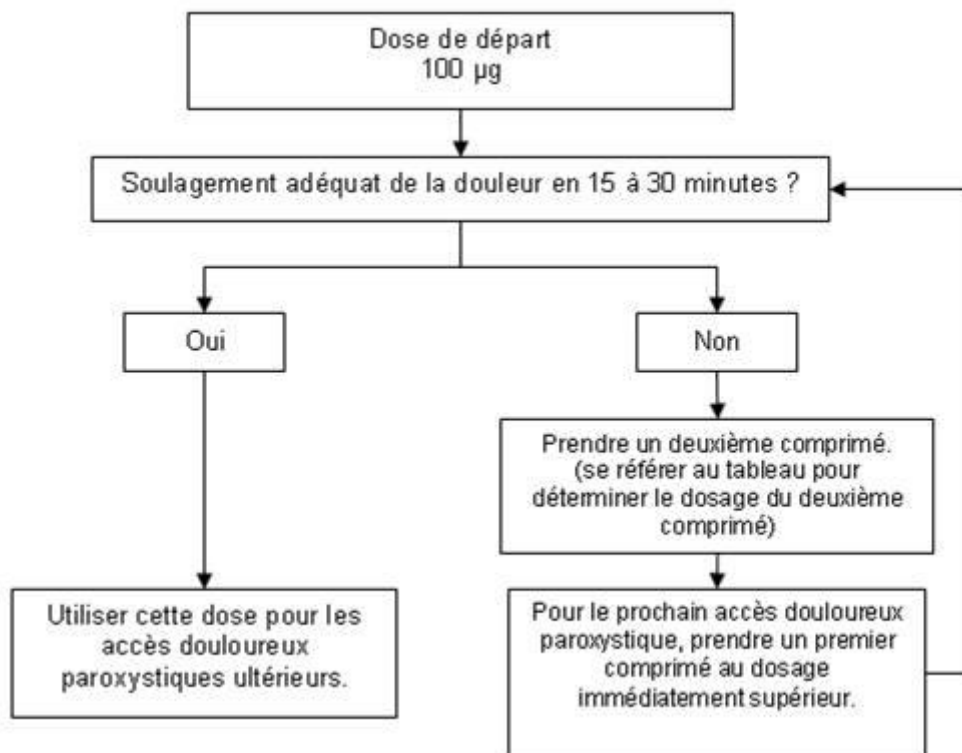
Le fentanyl est un dérivé de la pipéridine, issu d'une synthèse à partir du tosylate de phényléthyle ou du bromure de phénéthyle, grâce à la méthode de Siegfried.

#### 3.1 ABSTRAL® (36)

Il s'agit d'un analgésique opioïde fort pour les douleurs du palier III, dont la substance active est le fentanyl. Indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

L'accès douloureux paroxystique, fréquent chez ce type de patients, est une douleur soudaine qui survient même après la prise de l'analgésique morphinique habituel.

L'Abstral® propose des dosages en fentanyl de 100, 200, 300, 400, 500, 600 et 800 µg, avec des boîtes de 10 ou 30 comprimés sublinguaux.

**Fig.21 Procédure de titration de l'Abstral®**

Dosage (en µg) du premier comprimé sublingual par accès douloureux paroxystique	Dosage (en µg) du second comprimé sublingual, à administrer au besoin 15 à 30 minutes après le premier comprimé
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

(37)

Les comprimés sublinguaux d'Abstral® doivent être placés directement sous la langue. Ils ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Les patients sont informés de ne pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual. En cas de sécheresse buccale, il sera possible d'utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'Abstral®.

### 3.1.1 Contre-indications :

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients
- Dépression respiratoire sévère ou pathologies pulmonaires obstructives sévères
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques

### 3.1.2 Précautions d'emploi :

- En cas de traumatisme crânien récent, car peut gêner l'évaluation de la gravité de la lésion.
- A tenir hors de la portée et de la vue des enfants, en raison de la présence d'une substance active à une dose potentiellement mortelle pour un enfant.
- Insuffisance respiratoire (risque de dépression respiratoire)
- Troubles cardiaques (notamment une bradycardie)
- En cas de myasthénie grave
- Insuffisance rénale et/ou hépatique (augmentation de la biodisponibilité du fentanyl et réduire sa clairance systémique, pouvant induire une élévation et prolongation des effets morphiniques)
- En cas de lésions buccales et mucite
- En association avec des neuroleptiques
- Si le patient présente une tumeur cérébrale et/ou une hypertension intracrânienne
- Prendre en compte le syndrome serotoninergique, pouvant s'accompagner d'altérations de l'état mental (agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée).

L'Abstral® pouvant entraîner des effets de somnolence, altérant les fonctions mentales ou physiques du patient, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines lui seront déconseillées.

### 3.1.3 Interactions

#### 3.1.3.1 *Médicamenteuses*

Cette spécialité peut interagir avec :

- Les Inhibiteurs de la Mono Oxydase (IMAO) sélectifs ou non : un délai minimal de 15 jours doit séparer un traitement par IMAO de l'instauration du traitement antalgique, en raison de la potentialisation sévère et imprévisible des analgésiques morphiniques par les IMAO.
- Les médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que les autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs, anesthésiques généraux, myorelaxants, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les neuroleptiques...) pouvant accentuer les effets dépresseurs du système nerveux central (apparitions possibles d'une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde...)
- Les agonistes-antagonistes partiels morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) possédant une forte affinité pour les récepteurs morphiniques, avec une activité intrinsèque faible, ils antagonisent donc partiellement l'effet analgésique du fentanyl et entraînent alors une baisse de l'effet du fentanyl.
- Les inhibiteurs du CYP3A4 (le fentanyl étant métabolisé par le CYP 3A4) tels que les macrolides (clarithromycine, l'érythromycine), les antifongiques imidazolés (kétoconazole, itraconazole) et les antirétroviraux contenant du ritonavir, du nelfinavir ou de l'amprénavir ; ces différentes interactions provoquent une recrudescence des effets indésirables du médicament, en augmentant la biodisponibilité du fentanyl tout en diminuant sa clairance systémique.
- Le jus de pamplemousse est déconseillé pendant le traitement puisque, en tant qu'inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYP3A4), il interfèrera dans l'absorption de l'Abstral® et entraînera une augmentation de cette dernière, soit un accroissement ou prolongation des effets morphiniques.
- Les inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 tels que les anti-épileptiques (carbamazépine, phénobarbital, topiramate...), les antiviraux (efavirenz, elvitravir...), la rifampicine...diminuent alors l'efficacité du fentanyl.
- Les agents sérotoninergiques, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline



(IRSN), les triptans ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent augmenter le risque de syndrome serotoninergique.

### 3.1.3.2 *Boissons et alimentation*

L'alcool potentialise les effets sédatifs des analgésiques morphiniques.

### 3.1.3.3 *Grossesse et allaitement :*

En cas de grossesse, l'Abstral® est proscrit sauf avis contraire du médecin qui jugera lui-même du besoin formel de la spécialité. Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Durant l'allaitement, le Fentanyl est contre-indiqué puisque passant dans le lait maternel, il entraînerait une dépression respiratoire et une sédation chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

## 3.1.4 Les effets indésirables

### 3.1.4.1 *Les plus fréquents*

- Nausées
- Vertiges, céphalées, somnolence
- Dyspnée
- Stomatite
- Vomissements
- Constipation
- Sécheresse buccale
- Hyperhidrose
- Fatigue

### 3.1.4.2 *Les moins fréquents*

- Hypersensibilité
- Anorexie, diminution de l'appétit

- Dépression, paranoïa, état confusionnel, désorientation
- Anxiété, modifications de l'état mental
- Euphorie, dysphorie, labilité émotionnelle
- Troubles de l'attention
- Insomnie
- Amnésie
- Parosmie, dysgueusie
- Tremblements, léthargie, hypoesthésie
- Convulsions
- Troubles du sommeil
- Vision floue
- Tachycardie, bradycardie
- Hypotension
- Douleur oropharyngée
- Sensation de constriction de la gorge
- Ulcération buccale, gingivale, labiale
- Dépression respiratoire
- Vidange gastrique retardée
- Douleur abdominale
- Dyspepsie
- Gêne gastrique
- Affection de la langue, stomatite aphteuse
- Lésion cutanée, rash, prurit allergique, prurit, tendance accrue aux ecchymoses
- Sueurs nocturnes
- Arthralgies
- Raideur musculosquelettique, raideur articulaire
- Dysfonction érectile
- Malaise
- Surdosage accidentel lié à la procédure
- Syndrome de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation)
- Bouffée vasomotrice et bouffée de chaleur

### 3.2 DUROGESIC® (38)

Stupéfiant de la classe des opioïdes forts, il est indiqué chez l'adulte, dans le traitement des douleurs sévères et chroniques qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts au long cours. Chez l'enfant à partir de 2 ans, il sera indiqué pour un traitement au long cours des douleurs chroniques sévères, recevant un traitement par opioïdes. Sa prescription est limitée à 28 jours et sa dispensation fractionnée en 14 jours.

La spécialité se présente sous forme de cinq dispositifs transdermiques aux dosages identiques, de 12, 25, 50, 75 ou 100 µg/h. Selon le dosage, une bordure colorée les distingue afin d'améliorer la visibilité :

- Orange pour le 12 µg/h.
- Rouge pour le 25 µg/h.
- Verte pour le 50 µg/h.
- Bleue pour le 75 µg/h.
- Grise pour le 100 µg/h.

***Fig.22 Les différentes couleurs des dispositifs transdermiques de Durogesic®(39)***



(39)

Le dispositif transdermique Durogesic® doit être appliqué sur une peau parfaitement sèche, non irritée et non irradiée, sur une partie plane du haut du corps ou sur la partie supérieure du bras.

Le patch devra être appliqué immédiatement après avoir été extrait de l'emballage scellé. Pour enlever le patch de son sachet protecteur, il sera recommandé d'utiliser l'encoche prédécoupée située au bord du scellage, de plier le sachet au niveau de l'encoche puis de le déchirer. Ensuite ouvrir le sachet sur deux côtés en le dépliant comme un livre, la pellicule protectrice du patch est découpée. Il faudra éviter de toucher le côté adhésif du patch. Pour finir, l'application du patch sur la peau s'effectuera en appuyant légèrement avec la paume de la main environ 30 secondes. Après le retrait du précédent patch transdermique, le nouveau

devra être appliqué à un endroit différent et il sera indispensable d'attendre plusieurs jours avant d'appliquer un nouveau dispositif sur la même zone de la peau.

Le choix de la posologie initiale optimale de Durogesic® doit être basé sur le traitement opioïde actuel du patient. Il est recommandé que Durogesic® soit utilisé chez les patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes.

**Fig.23 Dose initiale recommandée de Durogésic® en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré)**

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de DUROGESIC (µg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

**Fig.24 Dose initiale recommandée de Durogésic® en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stable)**

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de DUROGESIC (µg/h)
<90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Pour remplacer un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par Durogesic®, il est nécessaire de se référer à la conversion des doses équi-analgésiques.

**Fig.25 Tableau de conversion**

Opioïde précédent	Voie d'administration	Facteur de multiplication
<b>morphine</b>	orale	1 <sup>a</sup>
	parentérale	3
<b>buprénorphine</b>	sublinguale	75
	parentérale	100
<b>codéine</b>	orale	0,15
	parentérale	0,23 <sup>b</sup>
<b>diamorphine</b>	orale	0,5
	parentérale	6 <sup>b</sup>
<b>fentanyl</b>	orale	-
	parentérale	300
<b>hydromorphone</b>	orale	4
	parentérale	20 <sup>b</sup>
<b>kétobémidone</b>	orale	1
	parentérale	3
<b>lévorphanol</b>	orale	7,5
	parentérale	15 <sup>b</sup>
<b>méthadone</b>	orale	1,5
	parentérale	3 <sup>b</sup>
<b>oxycodone</b>	orale	1,5
	parentérale	3
<b>oxymorphone</b>	rectale	3
	parentérale	30 <sup>b</sup>
<b>péthidine</b>	orale	-
	parentérale	0,4 <sup>b</sup>
<b>tapentadol</b>	orale	0,4
	parentérale	-
<b>tramadol</b>	orale	0,25
	parentérale	0,3

<sup>a</sup> La puissance de la morphine par voie orale/IM est basée sur l'expérience clinique chez les patients présentant une douleur chronique.

<sup>b</sup> Basé sur des études à dose unique dans lesquelles une dose en IM de chaque substance active listée a été comparée à la morphine pour établir la puissance relative. Les doses orales sont celles recommandées lors du passage d'une voie parentérale à une voie orale.

Référence : Adapté de 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 et 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. Dans : Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

(40)

### 3.2.1 Contre-indications :

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans le produit.
- Douleur aiguë ou post-opératoire, car il n'y a aucune possibilité de titration de la dose lors d'une utilisation de courte durée.
- Dépression respiratoire grave

### 3.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi :

Le Durogesic® est un médicament détenant une quantité importante de Fentanyl, même après utilisation, peut être dangereuse voire fatale si elle est ingérée, en particulier par les enfants. La présentation de ce médicament pouvant les tenter, il est donc indispensable de replier le dispositif transdermique sur lui-même après tout retrait, le placer dans le système de récupération fourni, et le maintenir hors de leur portée avant de le retourner à la pharmacie. Il sera alors impératif de conserver les patchs de Durogesic® hors de la vue et de la portée des enfants, que cela soit avant ou après utilisation.

Il convient également d'apporter une attention toute particulière aux patients naïfs d'opioïdes et intolérants aux opioïdes ou présentant :

- Une dépression respiratoire
- Une insuffisance hépatique (retardement de son élimination : surveillance clinique nécessaire)
- Une insuffisance rénale (possibilité d'une modification de l'élimination du fentanyl : une surveillance clinique recommandée)
- Une maladie pulmonaire chronique obstructive (diminution potentielle de l'activité respiratoire et augmentation de la résistance des voies aériennes)
- Une dépendance médicamenteuse et un risque d'abus (peut apparaître après une administration répétée d'opioïdes)
- Maladies cardiaques (risque de bradycardie)
- Un syndrome sérotoninergique, lors d'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et avec les substances actives altérant le métabolisme de la sérotonine (incluant les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (agitation, hallucinations, coma), une

instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, pression artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée).

- Hypotension (en particulier chez les patients présentant une hypovolémie sévère, à corriger avant l'initiation d'un traitement par fentanyl sous forme de patch transdermique)
- Troubles du système nerveux central comme une augmentation de la pression intracrânienne, une altération de la conscience, un coma, patients présentant une tumeur cérébrale
- Patients utilisant un inhibiteur du CYP3A4, il conviendra d'attendre au moins 2 jours après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 avant d'appliquer le premier dispositif transdermique de Durogesic®. Ce délai peut varier selon l'inhibiteur du CYP3A4 impliqué, en fonction de la demi-vie de la substance active (longue pour l'amiodarone et les inhibiteurs temps-dépendants tels que l'érythromycine, l'idélalisib, la nicardipine et le ritonavir). Un patient traité par Durogesic® devra attendre au moins une semaine après le retrait du dernier patch avant d'initier un traitement par un inhibiteur du CYP3A4. L'apparition de signes ou symptômes d'une augmentation ou d'une prolongation des effets thérapeutiques et des effets indésirables du fentanyl est à surveiller.
- Myasthénie.
- Chez les personnes âgées, une sensibilité accrue au fentanyl du fait du risque de la réduction de sa clairance et la prolongation de sa demi-vie.
- En cas de fièvre ou d'exposition à la chaleur extérieure, l'augmentation de la température cutanée entraîne un passage excessif du médicament à travers la peau (surdosage, recrudescence des effets indésirables).

Il convient d'éviter d'exposer le dispositif collé sur la peau à la chaleur directe (couvertures électriques, bouillottes, sauna, solarium ou bains chauds). L'exposition au soleil en plein air est possible cependant avec protection du dispositif avec un vêtement pendant les journées d'été chaudes.

- Exposition accidentelle par transfert du patch, le transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une tierce personne non traitée (plus particulièrement un enfant) au cours du sommeil, ou lors de contacts physiques rapprochés avec une personne traitée peut entraîner un surdosage en opioïde chez cette personne non traitée. Il sera

nécessaire de retirer immédiatement le patch transféré de la peau de la personne non traitée.

- Tractus gastro-intestinal (les opioïdes augmentent le tonus et diminuent les contractions propulsives du muscle lisse du tractus gastro-intestinal, conséquence de constipation d'où l'importance d'un traitement prophylactique laxatif).

Il est déconseillé de découper les dispositifs en petits fragments car ni la qualité, ni l'efficacité, ni la tolérance de ces fragments n'ont pas été démontrées.

Nous notons qu'il existe une accoutumance et une dépendance physique ou psychique possible, après une longue utilisation.

❖ Cas particulier de l'enfant :

Le Durogesic® ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans ou naïf de tout traitement opioïde. Il est responsable d'une hypoventilation grave ou potentiellement fatale quelle que soit de la dose de Durogesic® dispositif transdermique administrée.

Le site d'application du dispositif doit être choisi avec prudence, et la bonne adhésion du dispositif doit être vérifiée attentivement. Chez le jeune enfant, le patch doit être appliqué préférentiellement au niveau de la partie supérieure du dos afin qu'il ne puisse le retirer.

### 3.2.3 Interactions :

#### 3.2.3.1 *Aliments et boissons :*

L'alcool augmente le risque de réactions indésirables sévères telles qu'une hypoventilation, une dépression du système nerveux centrale, une diminution de la pression artérielle, une profonde sédation et un coma.

#### 3.2.3.2 *Médicamenteuses :*

Le Durogesic® ne peut être utilisé en association avec les médicaments ci-dessous, sauf en cas de nécessité absolue avec surveillance étroite du médecin :

- Association agonistes/antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine), présentant une affinité importante pour les récepteurs aux opioïdes avec une faible activité intrinsèque, ils antagonisent partiellement alors l'effet analgésique du fentanyl et induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants des opioïdes.



- Les médicaments dépresseurs du système nerveux central (opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques H1 sédatifs, les myorelaxants) peuvent entraîner l'apparition d'une hypoventilation, une hypotension, une sédation profonde, un coma voire un décès.
- Les inhibiteurs du CYP3A4 (le CYP3A4 intervient dans le métabolisme du fentanyl), pouvant entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl et alors accroître ou prolonger à la fois ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables, voire une dépression respiratoire grave. Parmi ces inhibiteurs du CYP3A4, il est retrouvé l'amiodarone, la cimétidine, les macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine), les azolés antifongiques (le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le néfazodone, le vérapamil, le diltiazem, le ritonavir...
- Les inducteurs du CYP3A4 entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du fentanyl et donc une diminution de l'effet thérapeutique. L'arrêt du traitement concomitant par un inducteur CYP3A4 demande une surveillance étroite, en effet, les effets de l'inducteur diminuant progressivement, il risque d'apparaître une hausse des concentrations plasmatiques du fentanyl. Parmi les inducteurs du CYP3A4, il y'aura la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine...
- Les IMAO (Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase), en utilisation concomitante, induisent des interactions sévères et imprévisibles, comportant une potentialisation des effets opiacés ou des effets sérotoninergiques. Ainsi le Durogesic® ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO.
- Les médicaments sérotoninergiques (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [ISRS], inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] ou inhibiteur de la monoamine oxydase [IMAO]) peuvent augmenter le risque de syndrome de sérotoninergique.

### 3.2.4 Grossesse et allaitement :

Le Durogesic® ne peut être utilisé durant la grossesse sauf nécessité absolue, entraînant un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, dont les mères avaient reçu un traitement prolongé par Durogesic® durant la grossesse. Le fentanyl traverse la barrière placentaire.

Le Fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables tels que sédation et dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Durogesic® et pendant au moins 72 heures après le retrait du patch.

L'utilisation du Durogesic® est déconseillée pendant le travail et l'accouchement (même césarienne), car le fentanyl peut provoquer des troubles respiratoires chez le nouveau-né.

### 3.2.5 Aptitude à la conduite de véhicules et utilisation de machines :

L'influence importante du Durogesic® sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est avérée. Cet effet est particulièrement élevé au début du traitement.

Pendant l'utilisation du Fentanyl, le patient ne devra pas conduire ou utiliser des machines.

### 3.2.6 Les effets indésirables

#### *3.2.6.1 Les plus fréquents*

- Somnolence, sensations vertigineuses, céphalées
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Hypersensibilité
- Anorexie
- Insomnie, dépression, anxiété, état confusionnel, hallucinations
- Tremblements, paresthésie
- Vertiges
- Palpitations, tachycardie
- Hypertension
- Dyspnée

- Diarrhées, douleurs abdominales
- Sécheresse buccale
- Dyspepsie
- Hyperhidrose
- Prurit, éruption cutanée, érythème
- Contractures musculaires
- Rétention urinaire
- Asthénie, malaise
- Sensation de froid
- Œdème périphérique

#### 3.2.6.2 *Les moins fréquents*

- Agitation, désorientation, humeur euphorique
- Hypoesthésie, convulsions
- Amnésie, diminution de niveau de conscience voire perte
- Vision floue, myosis
- Bradycardie
- Cyanose
- Hypotension
- Dépression respiratoire, détresse respiratoire, apnée, hypoventilation
- Iléus, subiléus
- Eczéma, dermatite allergique, dermatite de contact, troubles cutanés
- Dysfonctionnement érectile et sexuel
- Réaction au site d'application (hypersensibilité, eczéma, dermatite)
- Syndrome grippal
- Syndrome de sevrage

## Conclusion

Parmi les antalgiques du palier 3, nous retrouvons un arsenal thérapeutique destiné à soulager les douleurs les plus intenses, non soulagées par les paliers précédents. Il s'agit de spécialités dont le chef de file est la morphine.

Les médicaments morphiniques existent sous différentes formes galéniques (gélule, patch, solution buvable, orodispersible) afin de pouvoir répondre au mieux aux douleurs de tous les patients, sous forme de libération immédiate indiqué pour les douleurs rebelles non calmées par les formes morphiniques à libération prolongée.

La morphine et ses dérivés comptent de nombreuses interactions médicamenteuses ainsi que d'effets indésirables dont il faudra prendre compte.

Le patient devra être pleinement informé des interactions et des effets indésirables, d'autant plus que ces spécialités morphiniques ne présentent pas de surdosage tant que les douleurs ne sont pas soulagées et n'engendrent pas d'effets indésirables invalidants.

Un encadrement du patient par les professionnels de santé lors de l'usage de ses spécialités est indispensable afin d garantir un usage optimal du traitement morphinique. Une législation particulière est ainsi associée à ces antalgiques du palier 3, que nous développerons dans la partie suivante.

**PARTIE III - LÉGISLATION**

## Introduction

Les antalgiques du palier 3 sont considérés comme des spécialités stupéfiantes, par leur caractéristique de dépendance physique et psychique. Ils seront soumis à une législation particulière dans la prescription :

- Ordonnance sécurisée conforme (art. R 5132-5 du Code de la Santé Publique)
- Rédaction de l'ordonnance de façon manuscrite, en toutes lettres, intégralement tant par le nom de la spécialité que par la posologie et sa durée (art. R.5132-29 du Code de la Santé Publique).
- Inscription des coordonnées du médecin, associée à son tampon et sa signature.
- Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie sur l'ordonnance.

Un contrôle rigoureux à l'officine dans le circuit du Médicament stupéfiant est attendu de sa dispensation, en passant par son stockage et jusqu'à sa destruction.

# 1 Conformité de l'ordonnance sécurisée

Fig.26 Ordonnance sécurisée

**1**  
 Docteur DUPONT François Charles  
 Médecine générale  
 RPPS 10025215330  
 5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE  
 ☎ +33 1 44 49 43 49  
 ✉ françois.dupont@gmail.com

**2** 04 janvier 2015

**3** Mademoiselle Durand Léa Sophie  
 Femme  
 26/02/1990  
 Im69 65 kg

**4** Spécialité stupéfiant  
 Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

**5** Dupont

**6** 9812345

**7**

**1** Informations prescripteur  
 Noms et prénoms du prescripteur  
 Qualité, titre ou spécialité le cas échéant  
 N° identification (Adeli ou RPPS)  
 Adresse professionnelle précisant la mention « France »  
 Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »  
 Adresse électronique  
 Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant

**2** Date de rédaction de l'ordonnance

**3** Informations patient  
 Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade  
 Taille et poids si nécessaire

**4** Informations prescription  
 Dénomination du médicament et dénomination commune  
**En toutes lettres** : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise  
 - Nombre de prises  
 - Dosage  
 Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement

**5** Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription

**6** Numéro d'indentification du lot d'ordonnances sécurisées

**7** Nombre de spécialités prescrites

La rédaction de l'ordonnance sera faite sur une ordonnance originale de papier blanc naturel sans azurant optique et un numéro d'identification du lot d'ordonnanciers imprimé à l'encre bleue, en bas à gauche, permettant la traçabilité de la commande.

Un filigrane ombré du caducée devra être présent lors du jeu de lumière avec la feuille d'ordonnance.

Deux carrés l'un dans l'autre pré-imprimés en micro-lettres, la mention « ordonnance sécurisée » répétées à plusieurs reprises pour réaliser le contour des carrés, avec l'insertion d'un caducée entre chaque répétition, seront présents dans le coin inférieur droit de l'ordonnance. Dans ce double carré, le prescripteur fera apparaître le nombre de spécialités exigées.

## **2 Rédaction de la prescription**

Le professionnel de santé rédigera l'ordonnance de manière intégralement, manuscrite le nom de la spécialité, son dosage, le nombre d'unités thérapeutiques par prise ou de volume si préparation et le nombre de prises.

La durée du traitement prescrite également en toutes lettres, ne dépassera en aucun cas, 28 jours, et peut être restreinte à 7 ou 14 jours selon la spécialité (art. R 5132-30 du Code de la Santé Publique). La dispensation tiendra compte de l'application de la réglementation liée au produit, sur le nombre d'unités délivrées à fréquence fixée ; sauf cas contraire où le prescripteur précisera sur l'ordonnance, le désir sur la fréquence de la dispensation (par exemple, la mention « délivrance en une seule fois »).

La date de la prescription sera bien visible, car elle influera la dispensation des produits.

Sur l'ordonnance, le médecin pourra prescrire les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants ainsi que d'autres médicaments non concernés par cette réglementation.

Par ailleurs, il sera transcrit le nom, prénom, sexe et âge du patient, voire son poids et sa taille si nécessaire (patient de moins de 15 ans).



### **3 Identification du médecin prescripteur**

Nous identifierons de façon nominative le professionnel de santé engageant la prescription, son nom, adresse et numéro de téléphone figureront. Par ailleurs, sa qualification doit être renseignée afin de déterminer son droit de prescription des stupéfiants concernés.

S'il s'agit d'un établissement de santé, la personnalisation de la prescription doit faire figurer le nom de l'établissement ainsi que celui du responsable de l'unité de soins. Une zone sera destinée pour chaque professionnel de santé prescripteur afin d'indiquer son nom et sa qualité.

La signature du praticien doit être apposée directement après la dernière ligne de la prescription, dans le but d'éviter toute tentative de falsification de l'ordonnance.

**Cas de la prescription vétérinaire** : - le nom, prénom et adresse du détenteur de l'animal ainsi que les moyens d'identification de celui-ci (espèce, poids, âge, sexe, numéro matricule).

Les professionnels de santé autorisés à la prescription des stupéfiants sont :

- Médecins
- Chirurgien-dentiste dans la limite de l'art dentaire
- Sage-femme (uniquement chlorhydrate de morphine, ampoules injectables dosées à 10 milligrammes dans la limite de deux ampoules par patient)
- Vétérinaire

## **4 La dispensation**

Les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants seront dispensés par un pharmacien ou un étudiant de cinquième année hospitalo-universitaire ou un préparateur sous le contrôle effectif d'un pharmacien. (Article 4 art. L.5126-1).

Nous vérifierons alors qu'il n'existe pas de chevauchement avec une autre prescription de médicaments de la même spécialité soumise à la réglementation des stupéfiants, pour le même patient. En effet, la durée maximale pour la délivrance des stupéfiants est de 28 jours, mais l'exécution de l'ordonnance dans sa totalité ou la totalité de la fraction du traitement, ne peut être assurée si la prescription est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente. Si elle est présentée au-delà de ce délai, la dispensation ne pourra être garantie que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir. Exceptionnellement, ce délai n'influencera pas la délivrance des stupéfiants, si uniquement le prescripteur fait mentionner sur l'ordonnance « chevauchement autorisé », dans la mesure du raisonnable (art. R 5132-33, 2ème alinéa du Code de la Santé Publique).

Dans le cas, où le délai est à prendre en considération, nous devons déconditionner la spécialité, si nécessaire. Ce déconditionnement sera bien retranscrit sur l'ordonnance, avec le nombre d'unités exactes délivrées ainsi que la date de l'exécution.

Au sein de la pharmacie, le déconditionnement des spécialités sera fait de manière rigoureuse, avec inscription sur le conditionnement du nombre d'unités restantes dans la boîte entamée ainsi que la date de la dernière délivrance du produit.

### **4.1 Transcription sur l'ordonnancier ou enregistrement**

La dispensation des ordonnances comportant des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants (Art. R 5132-3 du code de la santé publique) doit faire l'objet :

- Soit d'une transcription aussitôt à la suite, à l'encre, sans blanc, rature ni surcharge sur un registre.

### PARTIE III - LÉGISLATION

- Soit d'un enregistrement immédiat par tout système approprié ne permettant aucune modification des données qu'il contient après validation de leur enregistrement.

Les transcriptions sur l'ordonnancier ou enregistrements comportent pour chaque médicament un numéro d'ordre différent et mentionnent :

- ✓ Nom et l'adresse du prescripteur.
- ✓ Nom et l'adresse du patient ou du détenteur des animaux.
- ✓ Date de délivrance.
- ✓ Dénomination du médicament.
- ✓ Quantités délivrées.
- ✓ Si le médicament est à prescription hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé, le nom du prescripteur ayant effectué la prescription.
- ✓ Si le médicament est à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé, le nom du prescripteur ayant effectué la prescription initiale hospitalière.
- ✓ Si la prescription du médicament est réservée à un médecin spécialiste, la qualification du prescripteur.

Il sera demandé le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade. De plus, si le porteur de l'ordonnance est inconnu du pharmacien, celui-ci est tenu de demander une justification d'identité dont il reporte les références sur l'ordonnancier.

Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande de toute autorité de contrôle des mentions ci-dessus, chaque page éditée devant comporter le nom et l'adresse de l'officine. Ces enregistrements doivent pouvoir être édités sur papier et être classés par patient, par médicament et par ordre chronologique. Les données qu'ils contiennent doivent figurer sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité. Elles doivent en outre être dupliquées sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle, le second étant gardé en réserve. Les données archivées doivent pouvoir être accessibles, consultées et exploitées pendant la durée de leur conservation.

Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de dix ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

Les mentions obligatoires sont à apposer sur l'original et le duplicata de l'ordonnance, ainsi que sur la photocopie de cette dernière.

L'ordonnance originale, et éventuellement son duplicata, doivent ensuite être obligatoirement remis au client.

La photocopie de l'ordonnance est conservée pendant trois ans par le pharmacien.

Mentions obligatoires à apposer sur l'ordonnance :

- ✓ Timbre de l'officine.
- ✓ Le ou les numéros d'enregistrement à l'ordonnancier papier ou informatique.
- ✓ Date d'exécution.
- ✓ Quantités délivrées.
- ✓ Mentions obligatoires lors d'une substitution par un générique (nom du médicament délivré, forme pharmaceutique si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit, nombre d'unités de prise s'il diffère de celui du médicament prescrit).

## 4.2 Balance des stupéfiants

Toute entrée et toute sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites sans blanc, ni rature, ni surcharge sur un registre comptable des stupéfiants ou enregistrées par un système informatique spécifique ne permettant aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate des mentions ci-dessous à la demande de toute autorité de contrôle, chaque page éditée doit comporter le nom et l'adresse de l'établissement.

L'enregistrement ou l'inscription des entrées et des sorties se fait à chaque opération, en précisant la date à laquelle elle est établie :

L'inscription ou l'enregistrement des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçus (comptabilisées en unités de prise, et non en éléments de conditionnements).

L'inscription ou l'enregistrement des sorties comporte la désignation et la quantité de stupéfiants utilisés pour les préparations magistrales et officinales, et la quantité délivrée en unités de prise pour les spécialités pharmaceutiques.

Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée.

Le registre, les enregistrements informatiques et les éditions de ces enregistrements par période maximale d'un mois sont conservés dix ans à compter de leur dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.



## **5 Approvisionnement et stockage**

Chaque année, l'inventaire du stock doit être effectué par pesées et décomptes. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises à l'appréciation du pharmacien inspecteur de santé publique lors de la première visite qui suit l'établissement de l'inventaire.

Cet inventaire est porté sur le registre comptable des stupéfiants à l'encre, sans blanc, ni rature ou surcharge, ou par voie d'enregistrement électronique.

En cas de destruction ou de péremption, d'altération ou de retour, le pharmacien titulaire, procède à la dénaturation des substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants en présence d'un confrère, désigné dans des conditions excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt, par le Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens, ou pour les Pharmaciens d'Outre-Mer, du Conseil Central E.

Un mois avant l'opération envisagée, il en informe par écrit le pharmacien inspecteur régional de santé publique, en indiquant la date prévue, les noms, quantités et toutes précisions sur les formes et conditionnements des produits à détruire.

Ces dispositions s'appliquent également aux reliquats issus du déconditionnement de spécialités.

Les documents attestant la destruction sont conservés dix ans à compter de leur dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.

Tout vol ou détournement est signalé sans délai aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'ANSM. Les quantités volées ou détournées sont portées soit sur le registre, soit enregistrées électroniquement (Art. R. 5132-36 du code de la santé publique).

## **6 Détention**

Les substances ou préparations, et les plantes, ou parties de plantes classées comme stupéfiants sont détenues conservées dans des armoires ou locaux ne contenant rien d'autre. Les modalités matérielles de détention de ces substances et préparations sont fixées par arrêté ministériel (Art. R 5132-36 du code de la santé publique).

Ils ne doivent pas être directement accessibles au public. Elles sont impérativement conservées dans des armoires ou locaux réservés au stockage de ces médicaments, fermés à clef et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction.

Aucun texte réglementaire ou législatif n'oblige le pharmacien à détenir dans son officine des produits stupéfiants.

## **7 Destruction**

En cas d'altération, de péremption ou de retour, le pharmacien titulaire de l'officine procède à la dénaturation des substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants en présence d'un confrère désigné, dans des conditions excluant tout conflit ou toute réciprocité, par le Président du conseil régional de l'Ordre des pharmaciens, du conseil central de la section E. Un mois avant l'acte prévu, le pharmacien titulaire de l'officine en informera par écrit le pharmacien inspecteur de santé publique ou inspecteur de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) ayant statut de pharmacien, en mentionnant la date prévue, les noms, quantités et toutes précisions sur les formes et conditionnements des produits à détruire.

Ces spécialités amenées à la dénaturation, doivent être rangés dans une armoire ou local fermés à clef, dans une zone bien définie et isolée, différente de celle des médicaments stupéfiants destinés à être délivrés.

Après destruction des produits dénaturés, les documents certifiant la dénaturation sont conservés dix ans, et peuvent être présentés lors de toute justification auprès des autorités de contrôle. Une copie du document attestant cette destruction est adressée par le pharmacien titulaire de l'officine au pharmacien inspecteur régional de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien. Le modèle de document attestant la destruction est fixé par arrêté ministériel.

## Conclusion

Le pharmacien a une responsabilité essentielle dans le circuit du Médicament stupéfiant. Ces spécialités sont soumises à une réglementation stricte avec pour objectif, leurs bons usages

Lors de la dispensation, il devra s'assurer de l'intégrité de l'ordonnance, et que la prescription réunit bien tous les éléments nécessaires à sa conformité :

- ✓ Ordonnance sécurisée.
- ✓ Rédaction manuscrite de la spécialité et sa posologie exacte (fréquence et durée).
- ✓ Date conforme à la délivrance
- ✓ Tampon, identité complète et signature du prescripteur.

Le pharmacien tiendra à jour, lors de la dispensation, l'ordonnancier, dans lequel il inscrira le nom de la spécialité ainsi que la quantité délivrée à la date précise. Une balance des spécialités stupéfiantes sera conservé par le pharmacien, afin de garantir une traçabilité de ces produits accessible lors de tout contrôle d'un pharmacien inspecteur



**PARTIE IV : CAS PRATIQUES**

## Introduction

Lors de la dispensation de la prescription, il intervient dès lors le rôle primordial du pharmacien.

Il sera indispensable d'étudier la prescription dans son ensemble et d'y associer un commentaire adéquat.

En effet, après avoir considéré le caractère législatif de l'ordonnance (conformité de la prescription, chevauchement...), le pharmacien doit apporter ses connaissances et les partager avec le patient afin d'y proposer une observance optimale du traitement.


Selon le profil du patient, il pourra être proposer un entretien pharmaceutique avec ce dernier, voire un suivi.

Le patient a une attente essentielle de répondre à sa douleur, avec son traitement. Il sera du devoir du pharmacien de mener à bien afin d'atteindre cet objectif, en limitant les effets indésirables et d'adapter la posologie si nécessaire.

# 1 Dispensation d'ordonnances à l'officine

## 1.1 Cas pratique

**Fig.28 Ordonnance précédente de Mr D.F.**

  
Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

Centre Hospitalier Régional Universitaire

SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES ADULTES

Docteur :  
Fonction :  
N° RPPS :

oxycodone vingt milligrammes : vingt milligrammes tous les 6h  
sidéraux maximum 60x/jour

délivrance quatre ampoules  
d'oxycodone vingt mg.

HÔPITAL NORD

Urgences Adultes : Tél. 04 91 96 48 24 - 04 91 96 48 25 - 04 91 96 48 26  
Secrétariat : Tél. 04 91 96 47 86 - Accueil : Tél. 04 91 96 87 61  
Hospitalisation Adultes : Tél. 04 91 96 86 57  
Fax : 04 91 96 87 65

Pavillon de l'Etoile - Chemin des Bourrelly 13915 MARSEILLE Cedex 20 - Standard : 04 91 38 00 00

**Fig.29 Ordonnance Mr D.F.**



Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

~~delivrance vingt huit SUCENAN à 2 cent mg~~ 03/05/16  
~~SUCENAN 100-LP~~  
une gélule 60 mg matin pendant  
vingt-huit jours (à cent milligrammes)  
Acti SUCENAN 30 -  
trois gélules (trois) réparties dans  
la journée (à trente milligrammes)  
pendant vingt-huit jours -  
Changement de traitement  
A déléguer en une seule fois

delivrance quatre vingt quatre Acti SUCENAN Trente mg

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

3PO17191170010

LC2005 - éditions 10/09



S 3321 a

**Fig.30 Ordonnance complémentaire de Mr D.F.**

**Ordonnance bizonc**

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

n° 14465\*01

<p>Identification du prescripteur <i>(nom, prénom, nom d'identification)</i></p> <p style="text-align: center;">CONVENTIONNE</p>	<p>Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, PINESS ou SIRET)</i></p> <p style="text-align: right;">n°AM</p>
--	---

=>

<p>Identification du patient <i>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur))</i></p> <p>n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))</p>
--

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONÉRANTE)

le 07/06/2016

1) ALPARZOLAN 0,50  
un comprimé 3 fois par jour 1 mois

2) CLINDACTA 60  
un le matin 1 mois

*[Signature]*

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

S 3321b

### 1.1.1 Analyse réglementaire

Dans un premier temps, Mr D.F. présente une ordonnance sécurisée du service des urgences, conforme avec une rédaction manuscrite en toutes lettres de la spécialité ainsi que de la posologie souhaitée (le nombre d'unités thérapeutiques de prise, le nombre de prise ainsi que le dosage). L'ordonnance sécurisée est une feuille en papier filigrané blanc, avec les coordonnées complètes du prescripteur (nom, prénom, qualité du prescripteur adresse professionnelle, numéro d'identification Adéli ou RPPS) et en bas à gauche, figure le numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées. Le tampon ainsi que la signature du praticien sont bien présents. Le nombre de spécialité prescrite est mentionné dans le carré en bas à droite de l'ordonnance. Le nom du patient figure en toutes lettres, avec la date distincte. Cependant il manque la durée de la prescription, il sera accordé au patient une délivrance uniquement de quatre comprimés d'Oxynorm® 20 mg.

Quelques jours après, Mr D.F. présente une nouvelle ordonnance de son médecin rhumatologue, avec un changement de traitement, mentionné sur l'ordonnance. La prescription est sécurisée, avec une rédaction manuscrite du nouveau plan posologique intégrant deux spécialités. Le prescripteur a omis de remplir le cadre en spécifiant le nombre de spécialités inscrites sur l'ordonnance. La date est correcte malgré un chevauchement avec un précédent traitement de morphine, mais la mention « changement de traitement » permet une délivrance absolue de la prescription.

### 1.1.2 Histoire du patient

Mr D. F., patient de 42 ans, est victime de douleurs lombaires récurrentes, à la suite d'un accident de la route, survenu il y'a quinze ans. Il présente surtout une difficulté à marcher et à rester en position debout. Il utilise une canne de marche, pour se déplacer.

Depuis l'accident, pour palier ses douleurs, en plus de séances de rééducation de kinésithérapie, il poursuit un traitement de morphinique. Ce traitement aux opioïdes est nécessaire au soulagement de ses douleurs.

Après plus de dix années de traitement à base de morphinique au quotidien, il admet trouver son réconfort avec ces antalgiques et aucun autre, malgré les effets indésirables avec lesquels il vit, telle que la constipation, la somnolence...

Après plusieurs entretiens approfondis avec le patient, j'observe le caractère coutumier de ce dernier à se gérer avec ces spécialités morphiniques. Ses prescriptions sont toujours similaires avec son rhumatologue. Au fil des années, il s'est installé un certain confort avec ces stupéfiants antalgiques, dont il ne peut s'en passer. Un risque de dépendance me semble évident depuis son accident. Un suivi psychologique lui était proposé les premières années, mais absent aujourd'hui. Sans activité professionnelle, il subit au quotidien ses douleurs, dont l'unique réponse selon lui, sont ces morphiniques.

A l'officine, lors de la dispensation, à la suite de plusieurs discussions, il m'assure vivre difficilement cette accoutumance, entraînant une fracture sociale : difficultés dans ses activités quotidiennes, une somnolence pesante, une hypersudation... Avec une volonté de vouloir diminuer son traitement morphinique, il est suivi par un centre anti-douleur, où il suit des essais avec un protocole à base de kétamine.

Aujourd'hui, il semble satisfait par ce protocole de kétamine qui soulage ses douleurs durablement malgré des effets indésirables récurrents comme les vertiges et nausées.

Mr D.F. présente un contexte psychologique difficile, avec un sentiment de marginalisation, au sein de la société par une non activité due à ses douleurs. Le médecin rhumatologue lui prescrit également un traitement pour palier ses angoisses et cet état dépressif.

### 1.1.3 Prescription et plan de prise

Le Skenan® LP 100 mg, avec une prise unique le matin, il s'agit d'une forme à libération prolongée qui le soulage pour une durée moyenne de 8-10 heures. Ainsi pour répondre aux douleurs rebelles tout au long de la journée, il a également à disposition la spécialité Actiskenan® 30 mg, réparties en trois prises, une gélule toutes les 6 heures, c'est une forme à libération immédiate qui le soulage péniblement. En effet, son rhumatologue stipule bien le changement de traitement, car après une tentative échouée le mois précédent, d'un traitement plus léger avec la prescription d'Oxynorm® 20 mg par un praticien hospitalier, Mr D.F. est retourné consulter son médecin rhumatologue afin de lui faire part de l'inefficacité de ce traitement pour soulager ses douleurs. L'Oxynorm® est une forme morphinique à libération immédiate dont l'effet paraît éphémère surtout à ce dosage selon Mr D.F., qui ne peut admettre son action optimale.

En association à son traitement analgique, il lui est prescrit un traitement pour son état moral, avec une prise toutes 4h de l'anxiolytique alprazolam 0,50 mg et de l'antidépresseur duloxétine 60 mg en prise unique le matin.

#### *1.1.4 Analyse pharmacologique*

Mr D.F. est soumis à un traitement de :

- **Skenan® L.P. 100 mg**, micro granules à libération prolongée de sulfate de morphine en gélule. La prise prescrite est uniquement le matin. En règle générale, la dose journalière de départ est de 60 mg/jour mais le rhumatologue évalue la douleur du patient, nécessitant une posologie plus importante de morphine dès le début, et donc inutile de s'attarder sur une posologie minimale qui s'avérerait inefficace. Le sulfate de morphine présente de multiples précautions d'emploi telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la constipation, l'insuffisance respiratoire non décompensée... D'autre part, une vigilance accrue est sollicitée avec une prise concomitante d'autres médicaments. En effet, il est noté des associations déconseillées avec des antitussifs morphinique-like et morphiniques vrais, les barbituriques, les benzodiazépines et apparentés majorant le risque de dépression respiratoire et centrale, la rifampicine (diminuant les concentrations plasmatiques de la morphine et de son métabolite actif).
- **Actiskenan® 30 mg**, sulfate de morphine à libération immédiate en gélule. La dose journalière est répartie selon la prescription en 3 prises tout au long de la journée. Cette forme à libération immédiate est utilisée dans le traitement d'accès douloureux non contrôlés par le traitement de fond, de forme à libération prolongée. Si la douleur n'est pas contrôlée, la dose unitaire de morphine à libération immédiate pourra être augmentée de 25 à 50 % selon l'âge et l'état physiologique du patient. Et en cas d'insuffisance de soulagement, le patient peut avoir recours à une interdose toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures. Ainsi si le patient utilise fréquemment plus de 3 ou 4 interdosés réparties dans la journée, ces doses supplémentaires doivent être intégrées dans la posologie totale quotidienne de morphine de forme à libération immédiate sans attendre plus de 48h.



- **Oxynorm® 20 mg**, chlorhydrate d'oxycodone à libération immédiate en gélule. La dose journalière est répartie en 6 prises quotidiennes, toutes les 4 heures. Si la douleur n'est pas contrôlée, il conviendra d'augmenter les doses de 25 à 50 % ; soit en diminuant l'intervalle entre les prises (dans le cas où la douleur est contrôlée au début mais pas en fin d'intervalle) ou soit en augmentant la dose à chaque prise (si la douleur n'est contrôlée à aucun moment de l'intervalle entre 2 prises). Une attention particulière sera requise chez le patient insuffisant rénal, insuffisant respiratoire, insuffisant hépatique, en cas d'associations avec des médicaments sédatifs (neuroleptiques, benzodiazépines, antihistaminiques type H1 sédatifs, les IMAO...), les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine...), les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (certains macrolides comme la clarithromycine, l'érythromycine ; les azolés fongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole), le jus de pamplemousse, inhibiteur du CYP3A4.

Les co-prescriptions de traitements psychotropes augmentent la survenue d'effets indésirables.

- **Alprazolam 0,50 mg**, anxiolytique de la classe des 1-4 benzodiazépines avec des actions multiples (myorelaxante, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante). Ces effets sont liés à son action agoniste spécifique sur un récepteur du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », modulant l'ouverture du canal chlore. Il sera ainsi nécessaire de prendre en compte son association avec les médicaments sédatifs, additionnant alors leurs effets dépresseurs du système nerveux central et son usage concomitant avec les morphiniques majorant le risque de dépression respiratoire. La prise requise par le médecin est de 1,50 mg par jour, dont Mr D.F suit depuis de nombreuses années.

Tout traitement par les benzodiazépines prolongé, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique, d'autant plus avec des antécédents d'autres dépendances médicamenteuses comme les morphiniques. Il peut alors apparaître un rebond d'anxiété de façon exacerbée à l'arrêt du traitement. Le médecin devra procéder si besoin, à une réduction graduelle de la dose quotidienne, lors de l'arrêt souhaité du traitement.

Par ailleurs, il est utile de prendre en compte son association avec les morphiniques, car il existe un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant

être fatale en cas de surdosage ; et une accentuation de l'effet dépressif du système nerveux central ainsi qu'une diminution de la vigilance.

Parmi les effets indésirables fréquents, il est également retrouvé la constipation comme avec le traitement morphinique, dont il faudra porter une attention spécifique.

- **Cymbalta® 60mg, ou duloxétine**, antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, à raison d'une prise quotidienne. Son action sédatrice étant à prendre en compte, il est indispensable de surveiller son association avec des médicaments agissant sur le système nerveux central, accentuant alors l'effet sédatif comme les morphiniques et l'alprazolam dans ce cas. Parmi les effets indésirables du Cymbalta®, il est retrouvé la constipation (déjà retrouvée avec son traitement morphinique), les douleurs musculosquelettiques (dont le patient est entre autres traité initialement). Lors de l'initiation de traitement de Cymbalta®, il est vivement conseillé de débiter avec une faible posologie soit la forme existante de 30 mg, afin de trouver un équilibre bénéfice/risque.

La duloxétine, en raison du risque du syndrome sérotoninergique, ne devra pas être associée à des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni prescrite dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Compte tenu de la demi-vie de la duloxétine, un délai d'au moins 5 jours doit être respecté après l'arrêt du traitement de duloxétine. Le syndrome sérotoninergique se manifeste avec un tableau clinique défini par une agitation, confusion, hypomanie, tremblements, myoclonies, mydriase, sueurs profuses, hyperthermie, frissons, une augmentation de la pression artérielle, tachycardie, tachypnée, rigidité musculaire...

L'utilisation concomitante de tramadol (antalgique de palier 2) et de duloxétine favorise la survenue du syndrome sérotoninergique, en augmentant le potentiel épiléptogène, ce qui exclut catégoriquement, l'usage de spécialités à base de tramadol dans les douleurs modérées.

Au cours des premiers mois de traitement avec la duloxétine, il est demandé une surveillance hépatique accrue. En effet, il est noté dans la plupart des cas une augmentation sévère des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale). L'atteinte hépatique étant principalement de type cytolitique, la

duloxétine doit être utilisée avec la plus grande prudence en association avec le traitement morphinique, déjà associé à des atteintes hépatiques.

Par ailleurs, un syndrome de sevrage fréquent est retrouvé à l'arrêt brutal du traitement. Le risque de symptômes de sevrage dépend de la durée du traitement, de la posologie et du rythme de diminution de la posologie (au moins 2 semaines sont requises, pour une baisse progressive de la posologie). Un syndrome de sevrage déjà retrouvé avec les morphiniques.

Il existe une levée de l'inhibition (passage à l'acte) surtout en début de traitement, l'amélioration clinique pouvant même survenir qu'après plusieurs semaines. Il est essentiel d'instaurer un suivi étroit avec les professionnels de santé (médecin, pharmacien) et son entourage afin d'alerter dans le cas d'apparitions d'idées suicidaires ou d'auto-agression.

Parmi les précautions d'emploi de la duloxétine, il est noté le risque d'apparitions d'une hyponatrémie (troubles hydroélectrolytiques), une hypertension artérielle et/ou une tachycardie ; des caractéristiques déjà amplement retrouvées avec le traitement morphinique.

#### *1.1.5 Conseils au comptoir*

➤ Observance :

Après une prescription initiale du service des urgences, d'Oxynorm® vingt milligrammes avec 6 prises quotidiennes, Mr D.F. ne trouve pas le confort souhaité en réponse à ses douleurs. Il décide alors de s'orienter vers son médecin rhumatologue qui le suit habituellement, il sera alors mis en place un nouveau protocole de soins à base de morphine avec deux spécialités, une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée.

Lors de la dispensation, avec Mr D.F, il est établi un plan de prise de ses médicaments, afin de répondre au mieux à ses douleurs dans les conditions les plus optimales. Nous mettons en place un pilulier. Ce pilulier sera un repère pour lui, dans l'usage de son traitement, avec l'organisation de ses prises tout au long de la journée, d'avoir un recul sur le nombre de prise quotidienne et anticiper un éventuel renouvellement avant la fin de son traitement. Le plan de prise est aménagé selon sa journée type, avec une prise de Skenan® L.P. 100 mg au lever à 8h, et une prise d'Actiskenan® 30 mg à 10h, puis 16h et une dernière à 22h.

	8h	10h	16h	22h
Skenan® L.P. 100mg	1 gélule			
Actiskenan 30 mg		1 gélule	1 gélule	1 gélule

Skenan® L.P. 100 mg, sulfate de morphine sous forme de libération prolongée, est la première prise de la journée, avec une atteinte de sa concentration sérique maximale en 2-4 heures, et un délai d'action d'environ 30-60 minutes. L'Actiskenan® est quant à elle, une spécialité de sulfate de morphine, sous forme de libération immédiate, qui présente un délai d'action de 15-30 minutes. Cette forme de sulfate de morphine est intégrée au plan de prise, afin de soulager d'éventuels accès douloureux, avec une prise toutes les 6 heures.

Après quelques jours de traitement, Mr D.F. me fait part de l'insuffisance du soulagement de ses douleurs, et qu'il ressent la nécessité régulière de prendre une dose d'Actiskenan® dans les 3-4 heures maximum suivant la seconde prise, en fin de journée et lui faisant alors apparaître par la suite des douleurs nocturnes. Il sera proposé de revoir le plan posologique avec le médecin en rajoutant une prise de Skenan® L.P. 100 mg le soir pour palier ses douleurs nocturnes, et augmenter si besoin, la dose unitaire de morphine à libération immédiate de 25-50 % tant que les effets indésirables restent contrôlés, il n'y'aura pas de limite supérieure dans la dose journalière de morphine.

Par ailleurs, il évoque la difficulté d'avaler les gélules, il lui est alors soumis la possibilité d'administrer le contenu de la gélule de Skenan® L.P. 100 mg dans une alimentation semi-solide (purée, yaourt, confiture) au cours du petit déjeuner.

➤ La constipation :

La morphine diminuant le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales des muscles lisses, la constipation est fréquente. Après avoir rappelé les règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la constipation, un apport hydrique suffisant, un régime riche en fibre et dans la mesure du possible, la mobilité au quotidien sont les conseils indispensables avant toute instauration d'un traitement laxatif. Néanmoins ces règles ont certainement une efficacité modeste dans le traitement de la constipation induite par les opiacés.

Il sera donc proposé un traitement laxatif doux, type laxatifs osmotiques, comme les sachets de lactulose ou macrogol en prise unique le matin de 1-2 sachets durant quelques jours. Si la constipation persiste au-delà de cinq jours lui soumettre la solution du lavement rectal avec Normacol® ou Microlax®. Et dans le cas d'une constipation chronique, l'usage de suppositoires à la glycérine serait envisageable.

Il faudra être prudent et éviter les laxatifs stimulants tels que les spécialités contenant du bisacodyl ou du docusate sodique, les laxatifs anthraquinoniques (dragées Fuca®), les laxatifs salins (Lubentyl® à la magnésie). En effet, ces laxatifs augmentant la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines, entraînent ainsi une hypokaliémie. Une hypokaliémie sévère qui peut être responsable de troubles torsadogènes, déjà retrouvé avec les morphiniques.

### **Conseils pathologies intercurrentes**

#### ➤ La toux

Mr D.F se présente à la pharmacie quelques semaines plus tard, pour une toux sèche, il lui sera déconseillé les antitussifs opiacés tels qu'à base de Pholcodine (Biocalyptol®), de codéine (Neo-codion®, Euphon®) et de dextrométorphane (Pulmodexane®, Humex® toux sèche, Tussidane®).

Les antitussifs non opiacés de la classe des antihistaminiques H1 anticholinergiques avec l'oxoméazine (Toplexil®), l'alimémazine (Theralene®) et la prométhazine (Fluisédal®) sont déconseillés avec les morphiniques car peuvent accroître les effets dépresseurs respiratoire et du système nerveux central.

Il sera alors conseillé pour la toux sèche, l'Helicidine® un antitussif non opiacé et non antihistaminique H1, ou un sirop homéopathique tel que Drosetux®.

Quelques jours plus tard, il revient m'informer que sa toux est devenue productive, il sera proposé les mucolytiques à base d'acétylcystéine (Exomuc®, Fluimicil®), d'ambroxol (Surbronc®), de carbocistéine (Bronchokod®, Rhinathil®) et de guaïfénésine (Vicks®), dont la prise est à éviter après 17h, puisqu'ils ont pour but d'expectorer la journée. Je l'informe néanmoins, que si la toux évolue avec une fièvre, il devra consulter son médecin.

➤ Le rhume

Mr D.F. présente les symptômes d'un rhume, avec nez bouché, courbatures et fièvre. Il se présente à l'officine dans l'idée de se procurer un traitement. Il lui sera déconseillé toutes les spécialités à base de pseudoéphédrine (Actifed® rhume/jour et nuit, Rhinadvil®) favorisant les poussées hypertensives, effet indésirable fréquent avec la prise de duloxétine et à base de phéniramine (Fervex®) potentialisant l'effet dépresseur du système nerveux central. Il lui est donc proposé les spécialités homéopathiques telles que Coryzalia® (1 comprimé orodispersible toutes les 2 heures si besoin), associé à du paracétamol (anti-antalgique et antipyrétique) non effervescent pour ne pas potentialiser une hypertension (une prise toutes les 4 heures si besoin) avec de la vitamine C à croquer (1 prise de 500 mg 2 fois par jour). Pour le nez, je lui suggère un lavage nasal 3 à 5 fois par jour au sérum physiologique en association avec le Rhinotrophyl® (1 pulvérisation nasale 3 fois par jour), à visée antiseptique et décongestionnante. Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, il sera indispensable de consulter le médecin.

➤ L'allergie

Mr D.F. se présente à l'officine, en Juin, se plaignant de rhinorrhées, d'éternuements répétés, de larmolements...il m'évoque avoir un terrain allergique. Il faudra alors prendre en compte du caractère dépresseur du système nerveux central avec les spécialités antihistaminiques H1 plus ou moins important selon la molécule (importante avec la méquitazine (Primalan®)). Il sera noté qu'il n'existe pas d'interactions médicamenteuses avec la cétirizine (Zyrtecset®, Drill® allergie, Actifed® allergie).

Les antihistaminiques H1 regroupent diverses spécialités listées, qui présentent des effets différents à prendre en compte en association avec le traitement morphinique, lors de la prescription. Les spécialités à base de mizolastine (Mizollen®), fexofénadine (Telfast®) et d'ébastine (Kestin®) entraînant des torsades de pointes, sont contre indiqués.

➤ Problèmes gastriques

Mr D.F. est soumis quelques fois à des remontées gastriques. Il lui est alors proposé les topiques anti-acides, à prendre avec un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de

son traitement morphinique. Cependant il sera judicieux d'éviter les spécialités à base de phosphate d'aluminium (Phosphalugel®) qui peuvent accroître l'effet constipant déjà relevé avec le traitement opioïde.

Il prétend par ailleurs, être victime de nausées parfois, en conséquence de son traitement opiacé. Il lui sera proposé de la métopimazine (Vogalib®) avec prudence, puisqu'il majore la dépression centrale. Par ailleurs, l'orienter vers son médecin si les symptômes persistent et peut être revoir à la baisse le dosage quotidien de morphine. Il existe deux spécialités listées, anti-émétiques comme le Motilium® (à base de dompéridone), contre indiqué avec les médicaments torsadogènes (le Cymbalta®) et le Primperan® (à base de métoclopramide), dont l'association avec les médicaments sérotoninergiques (Cymbalta®) sollicitent la plus grande prudence.

➤ Les antalgiques de palier 2

Les spécialités analgésiques morphiniques agonistes, contenant codéine, tramadol... (Dafalgan codéiné®, Izalgi®, Lamaline®...) demandent des précautions d'emploi particulières en association avec le traitement morphinique de Mr D.F.. En effet, ces spécialités majorent les effets de dépression respiratoire et centrale. Il est préférable d'utiliser les antalgiques de palier 1 si suffisant, le paracétamol ou les AINS (Ibuprofène...).

## **2 Thérapeutiques correctrices**

### **2.1 La constipation**

La constipation (43) est définie comme un retard ou une difficulté dans la défécation et l'évacuation des selles. Les selles sont peu fréquentes et généralement compactes, sèches, dures et de petit volume. Au niveau médical, nous parlerons de patient constipé s'il présente moins de 3 selles par semaine.

Selon la localisation de la rétention des selles, au niveau de l'appareil digestif, il sera associé à la constipation, la notion de transit (ou de progression), si les selles progressent lentement et restent longtemps dans le colon et la notion de constipation terminale (ou d'évacuation, si les selles sont retenues et s'accumulent dans le rectum.

La constipation peut être occasionnelle si elle ne dure que quelques semaines au maximum, souvent due à un événement ponctuel particulier comme la grossesse, l'alimentation, un voyage... et elle sera dite chronique, si le problème de transit dure plus de 6 mois avec des symptômes plus ou moins visibles.

#### **❖ Règles hygiéno-diététiques (44):**

Les repas seront pris à heure fixe, lentement en accordant du temps à la mastication. La défécation aura lieu idéalement le matin, après avoir pris un grand verre d'eau froide (→ reflexe gastrocolique).

Une activité physique régulière sera sollicitée, tout en s'assurant qu'il n'y ait pas d'autres substances constipantes consommées.

Une eau riche en magnésium, a un rôle de laxatif naturel, en augmentant le volume d'eau dans le tube digestif, en stimulant le transit et avec une relaxation des muscles lisses de la paroi intestinale.

Un régime suivi à base d'aliments de "ballast" (légumes verts, fruits : pruneau, fibres : pain complet) augmentera le volume du bol fécal. L'intégration de fibres alimentaires et l'abondance de boissons (2L/jour dont 1,5L d'eau) iront dans le même sens. Il sera introduit les fibres alimentaires de façon progressive, afin de ne pas perturber le transit intestinal de façon brutale. Il existe deux types de fibres insolubles et solubles.

Concernant les médicaments, nous proposerons des laxatifs doux, dits osmotiques :



- Les polyols comme le lactulose, le lactitol...favorisant l'hydratation du bol fécal, en augmentant la diffusion de l'ammonium sanguin dans la lumière intestinale, soit une propriété hypoammoniémiante.
- Les laxatifs PEG (Polymères de Polyéthylène Glycol) type macrogol, polymères linéaires sur lesquels seront retenus de l'eau.

L'effet de ces laxatifs doux, osmotiques débute 24-48h après la prise médicamenteuse.

Il existe également par action mécanique, les laxatifs lubrifiants, qui lubrifient le tube digestif et ramollissent les selles, les spécialités proposées sont à base d'huile de paraffine (Lansoÿl®, Lubentyl®, Transitol®..). Cependant il faudra prendre en compte les interactions avec les vitamines liposolubles (A, D, E, K), en cas d'utilisation prolongée. L'effet débute 24 à 48h après la prise médicamenteuse.

Par ailleurs, nous retrouverons les laxatifs stimulants tels que les dérivés anthracéniques (Modane®), le bisacodyl (Dulcolax®, Contalax®), le docusate de sodium (Jamyline®), laxatif salin (Lubentyl® à la magnésie) ...à utiliser avec modération sur une courte période au risque de colopathie avec diarrhées, troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie entraînant un allongement de l'espace QT). Leurs modes d'action reposent sur une stimulation de la motricité colique et de la sécrétion intestinale d'eau. Les laxatifs salins par effet osmotique, provoquent l'hyperhydratation du contenu intestinal. Leur effet débute en 12-24h.

Par ailleurs, il existe aussi les laxatifs de lest, qui eux seront contre indiqués avec les morphiniques, car aggraveront la constipation dans ce contexte. Ce sont des polysaccharides ou fibres non digérés ayant des propriétés hydrophiles et agissantes en quelques jours, en hydratant le bol fécal. On distinguera les fibres alimentaires et mucilages comme la gomme de sterculia (Normacol®), le psyllium (Transilane®) et d'autre part, les fibres diététiques comme l'ispaghul (Spagulax®).

Nous pourrions proposer, également la trimébutine, pour son rôle dans la modulation de la motricité intestinale, stimulant supposément le transit.

En dernier recours, les laxatifs de contact administrés par voie rectale, tels les lavements à base citrate et laurylsulfoacétate de sodium (Microlax®) ou de dérivés de dihydrogénophosphate (Normacol), déclenchent la vidange en stimulant la muqueuse rectale, favorisant alors le réflexe d'exonération. L'effet débute en quelques minutes. Ils ne doivent

être utilisés que par courtes périodes, puisqu'en cas d'usage prolongé, ils risquent d'entraver le réflexe normal d'exonération.

## 2.2 Nausées et vomissements

Les nausées, avant tout définies de façon subjective, se caractérisent par une sensation d'inconfort avec des envies de vomir. Les vomissements sont eux définis par un rejet forcé du contenu digestif par la bouche avec pour origine des mouvements spasmodiques involontaires du diaphragme. Chez les patients traités par des opiacés, il a été relevé un état nauséux de façon plus courante que les vomissements.

Les nausées et vomissements résultent de l'activation de plusieurs centres de contrôle situés au niveau de la formation réticulée latérale du bulbe rachidien. En l'occurrence, les opiacés activent les chémorécepteurs (Trigger zone) localisés au niveau de l'*area postrema*, à proximité du plancher du quatrième ventricule.

Parmi les médicaments antiémétiques, nous préférons le métoclopramide (Pimpéran®) qui saura répondre aux nausées et vomissements rencontrés, lors de la prise d'opiacés, en général transitoires 8-10 jours au début du traitement. Si les nausées/vomissements persistent, il sera judicieux de rechercher une cause associée ou un surdosage.

Quelques conseils sur l'alimentation permettent de diminuer les nausées et les vomissements :

- ✓ Favoriser les aliments froids ou tièdes qui sont moins odorants que les aliments chauds.
- ✓ Privilégiez plusieurs petits repas afin d'étaler la digestion.
- ✓ Consommez des aliments blancs (purée, riz, poulet...) moins stimulant visuellement que les couleurs et provoquent moins de sensations de nausées.
- ✓ Mangez lentement afin de faciliter la digestion.
- ✓ Proscrire les aliments lourds, difficile à la digestion, comme les aliments frits, gras ou épicés.
- ✓ Evitez de boire pendant les repas, mais boire plutôt avant ou après. Les boissons fraîches gazeuses, à base de cola notamment, aident parfois à diminuer les nausées.

## 2.3 La sédation

Elle s'installe rapidement, mais il faudra faire preuve de patience, puisqu'elle diminue peu à peu. Les morphiniques sont de puissants déprimeurs du système nerveux central. Avant de prendre le volant ou d'entreprendre toute activité, il est indispensable de bien s'assurer d'être fonctionnel et bien éveillé.

Si la sédation persiste au-delà de cinq jours, nous essaierons de déterminer la cause comme une administration concomitante de sédatifs, une insuffisance rénale ou hépatique...il sera judicieux de réajuster la posologie adéquate.

La détermination de la sédation du patient est définie par une échelle de la sédation proposée par l'OMS. L'échelle de sédation (45) suit 4 paliers :

- S0 : Pas de sédation, patient bien éveillé.
- S1 : Patient somnolent, stimuable verbalement.
- S2 : Patient somnolent, stimuable tactilement.
- S3 : Patient non réveillable, comateux.

L'objectif recherché dans la plupart des cas, est de ne pas dépasser le niveau 1. Si le score de sédation dépasse ou équivaut à 1, une réévaluation du traitement par opioïdes est nécessaire, pouvant évoquer un surdosage en opioïde (menant à une surveillance accrue de la fréquence respiratoire).

## 2.4 La dépression respiratoire

La dépression respiratoire des morphiniques est l'effet indésirable le plus rare mais aussi le plus grave. La dose analgésique efficace est la dose la plus faible pour la durée la plus courte.

Les morphiniques diminuent de façon dose dépendante, la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Ils dépriment également les centres bulbaires, impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, ce qui induit une bradypnée (assurée à une augmentation compensatrice du volume courant insuffisant :

toutefois pour éviter une hypercapnie), une respiration irrégulière et périodique de type « Cheyne Stokes », voire une apnée.

Le pic de dépression respiratoire avec la morphine survient entre 5 et 10 minutes, après l'injection de morphine par voie intra-veineuse, toutefois une dépression respiratoire peut survenir jusqu'à une heure après l'injection de morphine par exemple, une surveillance accrue jusque-là sera nécessaire. Par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, le pic de dépression respiratoire apparaît bien plus tard, entre 30 et 90 minutes.

La sédation précède la dépression respiratoire dont l'apparition est, au même titre que l'analgésie, essentiellement médiée par l'interaction de la morphine avec les récepteurs  $\mu$ . Une sédation profonde peut évoluer vers une obstruction des voies ariennes, une hypercapnie et donc une dépression respiratoire.

Il faut cependant distinguer une bradypnée passagère, d'une désaturation ou d'une sédation profonde.

## Conclusion

Le pharmacien, acteur de santé de proximité, certifie la sécurité et la qualité du médicament qu'il dispense.

Lors de la dispensation il met au service du patient, ses connaissances afin de répondre au mieux à sa demande. Les stupéfiants regroupent des spécialités soumises à une réglementation stricte, expliquée par leur effet de dépendance psychique et physique.

Ces spécialités dénombrent de nombreuses interactions médicamenteuses et effets indésirables. Dans le but de garantir une observance optimale du traitement, le pharmacien accompagne le patient tout au long du parcours de soins, en associant conseils pour améliorer le quotidien du patient, avec une dose efficace dans le soulagement de la douleur sans être soumis à des effets indésirables invalidants.

Par ailleurs, les interactions étant nombreuses avec les médicaments morphiniques, une vigilance extrême est demandée pour soigner des pathologies intercurrentes car ces associations peuvent parfois être fatales.

Le pharmacien a un rôle indispensable dans l'éducation thérapeutique du patient. Il détient plusieurs outils différents qui lui permettent de l'assurer comme le DPC.

**PARTIE V :**  
**ACTUALITÉS/MÉSUSAGE**

## Introduction

Depuis la mise sur le marché, au début des années 1990, des traitements morphiniques, la recherche sur la prise en charge de la douleur a évolué et a dû satisfaire les différents contextes rencontrés comme le mésusage, les abus de consommation, le syndrome de sevrage...

Différents outils ont été mis à la disposition des professionnels de santé afin de contrôler les effets indésirables relevés, les éventuels mésusages, un trafic à la vente clandestine, les abus d'usage...

Le durcissement de la législation concernant la dispensation, l'instauration du Dossier Pharmaceutique, le registre des stupéfiants, voire même le retrait de certaines spécialités ont été étudiés pour pouvoir garantir le bon usage de ces thérapeutiques, avec un rôle primordial à chacun des professionnels de santé dans le circuit du médicament.

# **1 Prise en charge de la douleur**

Selon l'article L1110-5 du code de la santé publique, « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte... ».

Il est établi la notion de pharmacodépendance, définie selon l'OMS comme « Etat psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. ». Le patient perd toute liberté de s'abstenir à la poursuite de la prise de cette substance, en dépit de sa connaissance de ses conséquences néfastes.

Il est distingué une dépendance physique et psychique.

Il sera délicat de dissocier les difficultés liées à la douleur chronique de celles de l'addiction, telles que :

- Troubles du sommeil
- Problèmes physiques
- Mésusage de substances psychoactives
- Troubles fonctionnels
- Stress
- Dépression, anxiété

Les professionnels de santé, dont le pharmacien a un rôle primordial dans l'identification de la pharmacodépendance chez le patient :

- Escalade des doses (tolérance augmentée)
- Symptômes du syndrome de sevrage (rhinorrhée, larmoiements, hypersudation...)
- Accoutumance.
- Désir impérieux : demande insistante d'un médicament
- Problème de santé causé par la consommation (constipation, somnolence...) et poursuite de la consommation malgré tout.
- Comportement de transgression et indifférence aux risques (fraude, falsification d'ordonnance, vol d'ordonnance, nomadisme)



- Problèmes relationnels liés à la consommation (tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical, sentiment d'exclusion).

Les facteurs de risques de l'addiction selon Claude Olievenstein, psychiatre spécialisé dans le traitement de l'addiction, se retrouvent à plusieurs niveaux :

- ❖ Liés au produit : substance psychoactive, mode d'administration, statut social du produit.
- ❖ Liés au patient : sexe, âge, contexte psychologique et psychiatrique.
- ❖ Liés à l'environnement : contexte familial, éducation, environnement social (marginalité, entourage, délinquance, fréquentation), stress, perte de repères, milieu socio-économique.

## 1.1 Mode d'action

Les altérations neurobiologiques impliquées dans le phénomène d'addiction, sont celles du circuit du plaisir et de la gestion des émotions, situé dans le système dopaminergique mésocorticolimbique. La consommation de la substance entraîne une modification de la transmission dopaminergique, en stimulant la libération de dopamine, au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal.

Le seuil dopaminergique de base peut se retrouver alors augmenté par une ingestion chronique de produits provoquant de libérations répétées de dopamine.

## **2 Bon usage des stupéfiants antalgiques**

Il est établi le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) (46).

Le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement des DCNC doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait être peu efficace voire inefficace, soit provoquer des effets délétères, ou même jusqu'à entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique.

En effet, la prescription d'opioïdes forts dans les DCNC nécessite de respecter certains points proposés par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament :

- Tenir compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels du patient.
- La stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques.
- L'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC est en deuxième intention : les douleurs de type neuropathique (secondaires à des lésions ou à un dysfonctionnement du système nerveux) réagissent de manière imprévisible au traitement opioïde.
- Certaines douleurs chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication, notamment ceux dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi.
- Dans le doute sur l'indication, il sera sollicité un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur.
- Tenir compte des risques liés à l'usage des opioïdes forts (effets indésirables courant comme la constipation, nausées lors de l'instauration du traitement, dépression respiratoire...), être particulièrement vigilant chez le sujet âgé, possibilité de dépendance physique et/ou psychique ou un phénomène de tolérance, une utilisation au long cours peut provoquer un dérèglement endocrinien, une altération des réponses immunitaires, une potentielle génotoxicité...

Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un opioïde fort sera considéré comme favorable si l'effet antalgique est jugé significatif par le patient et le médecin, et les effets indésirables mineurs, en l'absence de dépendance ou d'abus.

❖ **Sensibiliser le patient :**

- Si le traitement ne permet pas de supprimer toute douleur, il doit apporter un soulagement significatif afin de permettre une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie, une reprise des activités familiales, sociales ou professionnelles.
- Un seul médecin devra centraliser et coordonner la prescription et il est souhaitable que le patient s'adresse au même pharmacien. Les règles de prescription et de délivrance particulières seront fournies au patient.
- Les doses et les horaires de prise prescrits doivent être respectés.
- La posologie et la durée du traitement doivent être adaptées en fonction de l'évolution de la douleur, de la survenue d'effets indésirables.
- Ne pas négliger le risque de dépendance : une dépendance physique conduisant à un risque de syndrome de sevrage en cas d'interruption trop rapide du traitement ; à différencier de la dépendance psychique (addiction) pouvant survenir chez tous les patients et particulièrement chez les sujets prédisposés.
- Surveillance primordiale de l'évolution du traitement, une augmentation anormalement rapide de la posologie peut traduire une tolérance ou une conduite addictive.
- Interruption du traitement en cas d'inefficacité du traitement, d'épuisement de l'effet en dehors de l'aggravation de la pathologie somatique responsable de l'état algique, d'effets indésirables importants et/ou non contrôlés par les médicaments appropriés, d'un mésusage itératif, d'une non observance du programme thérapeutique...

❖ **Instauration et suivi du traitement :**

La forme galénique choisie est déterminée 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 mais irrégulières peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI).

En ambulatoire, l'administration d'opioïdes forts par les voies parentérales est à proscrire sauf si la voie orale s'avère impossible.

❖ **Recherche de la posologie optimale :**

Nous commencerons souvent par une posologie faible, chez l'adulte la dose recommandée est de 10 à 30 mg de morphine orale LP, 1 à 2 fois par jour, en tenant compte du rythme des douleurs (diurne ou nocturne), d'associations médicamenteuses et d'éventuelles insuffisance rénale, respiratoire, hépatique...il faudra répartir la posologie quotidienne, 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 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.

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 recherche de la posologie optimale sera fonction de la cause des douleurs et de l'apparition d'effets indésirables importants et/ou contrôlés.

Chez l'adulte, une réponse insuffisante pour des posologies journalières supérieures à 120 mg de morphine doit obligatoirement mener une réévaluation des mécanismes de la douleur et à un questionnement sur l'intérêt du traitement en cours.

Chez le sujet très âgé, au terme de la période de titration par la forme LI, la dose quotidienne peut être convertie en morphine LP, si le soulagement des douleurs n'est pas validé.

❖ **Modalités d'arrêt du traitement :**

L'arrêt du traitement doit constamment se faire de façon progressive pour éviter un syndrome de sevrage.

La diminution de la posologie pourra être effectuée par une diminution maximale de 1/3 de la dose précédente chaque jour, au mieux chaque semaine pour un traitement prolongé.

Tout arrêt de traitement pour inefficacité, demande une réévaluation du syndrome douloureux chaque semaine, pendant la durée de la réduction du dosage morphinique

quotidien, avec idéalement l'assistance de praticiens expérimentés dans les domaines de la douleur chronique.

## 2.1 L'entretien pharmaceutique

Le pharmacien a un rôle crucial dans la dispensation du traitement prescrit ou non pour palier la douleur du patient. Il existe deux profils :

- Le patient sans ordonnance, recherchant une solution à ses douleurs avec une automédication. Le pharmacien s'assure avec un interrogatoire sur le type de douleurs dont le patient se plaint, si elles sont chroniques, la fréquence de ces douleurs et leurs intensités ; les antécédents du patient, sur un éventuel traitement chronique afin d'éviter les interactions ; les tentatives précédentes de traitement, s'il y'a pour soulager ses douleurs ; le contexte psychosocial du patient. Pour donner suite à cet interrogatoire, le pharmacien proposera une dispensation adéquate et pourra également l'accompagner de conseils hygiéno-diététiques voire l'orienter directement vers un médecin si nécessaire.
- Le patient présentant une prescription, après une analyse de la conformité de l'ordonnance tant au niveau législatif que médical (interactions, effets indésirables et contre-indications éventuels, conformité des posologies...), le pharmacien s'assure de la bonne compréhension du traitement par le patient afin de garantir une observance optimale. Il est de son ressort de questionner le patient sur la présence d'un traitement chronique ou l'omission d'une information médicale importante à énoncer au praticien, pour exclure toute interaction et également iatrogénie.

Cet entretien pharmaceutique a pour objectifs de favoriser l'observance du traitement par le patient et d'améliorer sa qualité de vie. L'accompagnement du patient tout au long de son traitement par le pharmacien, reste essentiel dans le parcours de soins. Un suivi régulier peut être proposé au patient, afin de relever un soulagement des douleurs, des effets indésirables avérés, une inefficacité du traitement, d'orienter le patient vers un professionnel ou structure spécialisé si besoin.

## 2.2 Programme de santé publique (47)

Il s'agit du programme national douleur (2013-2017), instaurant des objectifs opérationnels avec différents acteurs du système de santé. Les objectifs principaux sont :

1. Fixation des enjeux présents et futurs.
2. Tirer profit des évaluations réalisées dans le passé.
3. Définition des rôles des différents acteurs
4. Formulation d'objectifs généraux/stratégiques, en élaborant un calendrier des plans suivis.
5. Définition du cadre national avec les différents acteurs.
6. Partage d'informations, d'expériences, de stratégies mises en place au niveau régional.
7. Etablissement d'un guide national des recommandations opérationnelles à partir des résultats obtenus par les acteurs en région.
8. Accompagner les objectifs des indicateurs de suivi et d'évaluation.

Ces différents plans douleur, mis en place depuis 1998, ont pour but d'améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques à des structures spécialisées, de proposer une formation adéquate aux professionnels de santé et sensibiliser les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur.

## **3 Actualités**

### 3.1 La codéine

Son accoutumance est expliquée par la transformation de la codéine en morphine, lors de son métabolisme. La codéine est retrouvée dans de nombreuses spécialités, dont les indications sont différentes comme la toux avec (Tussipax®, Polery®, Néo-codion®, Euphon®...) et la douleur (Migralgine®, Prontalgine®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Claradol codéiné®, Antaréne codéiné®...).

Par arrêté en date du 12 Juillet 2017, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées.(48)

Les spécialités présentant ces substances, sont alors soumis à des conditions de prescription et de délivrance, des médicaments de liste II pour les sirops à base de codéine ou d'éthylmorphine, et les médicaments de liste I pour toutes les autres formes pharmaceutiques autres que sirops.

#### Cas du « Purple drank »

Il s'agit d'une boisson, composée de sirops à base de codéine, de prométhazine (anti-histaminique H1) et de soda, qui a fait l'objet de signalements par l'ANSM d'abus et d'usage détourné, plus particulièrement chez les jeunes. Les symptômes décrits sont les troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.(49)

### 3.2 Le zolpidem

Le zolpidem est l'hypnotique le plus fréquemment utilisé de manière abusive. L'abus est alors défini par une consommation excessive par rapport à la posologie recommandée, et/ou pendant une période plus longue que celle indiquée. Les conséquences de cet abus sont alors néfastes sur la santé, avec une forte baisse de la vigilance voire somnolence.

Depuis le 10 Avril 2017, toutes les spécialités contenant du zolpidem sont soumises à la réglementation de prescription des stupéfiants, avec une ordonnance sécurisée dont la rédaction sera en toutes lettres, pour une dispensation toujours limitée à 28 jours. Cependant il n'est pas obligé de présenter l'ordonnance à l'officine, dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité du traitement. Et le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

Cette décision fait suite à une rétrospection d'enquêtes nationales mises en place depuis 1993, mettant en évidence une hausse du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem.(50)

## **4 Les outils**

Il sera mis à la portée du pharmacien, différents outils pour lutter contre le mésusage, l'abus ou le dopage de certaines spécialités.

Le mésusage est défini comme un détournement de l'usage du médicament, une utilisation en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévue (déterminée par le résumé des caractéristiques du produit).

L'abus est l'utilisation volontaire et en quantité excessive d'une substance pharmaceutique, dans une recherche de sensations et d'évasion.

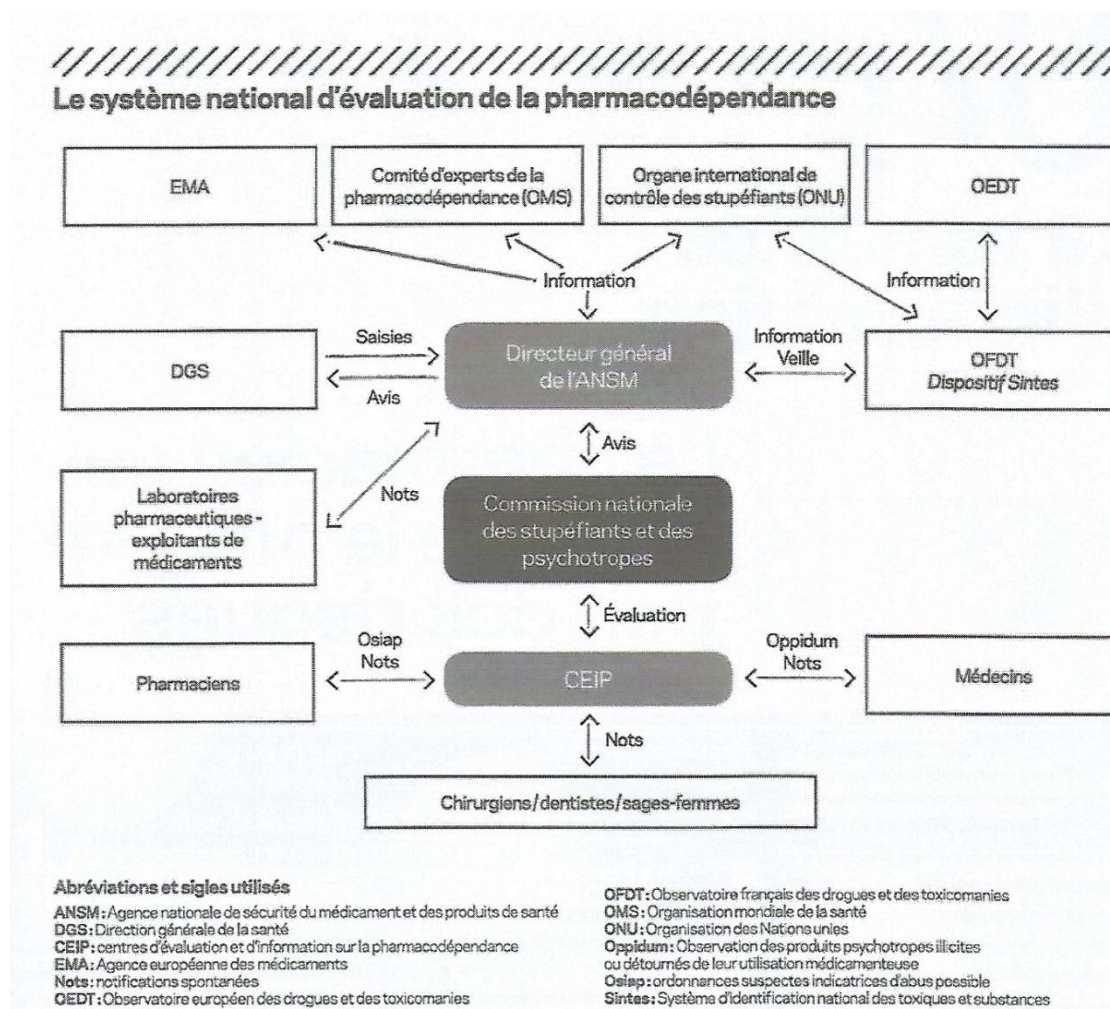
Le dopage est une consommation de produits à des fins de performances physiques ou intellectuelles.

Le pharmacien « s'assure dans son intégralité, l'acte de dispensation du Médicament, associant notamment à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe (art R. 4235-48 du CSP) ».

### **4.1 La surveillance de la pharmacodépendance**

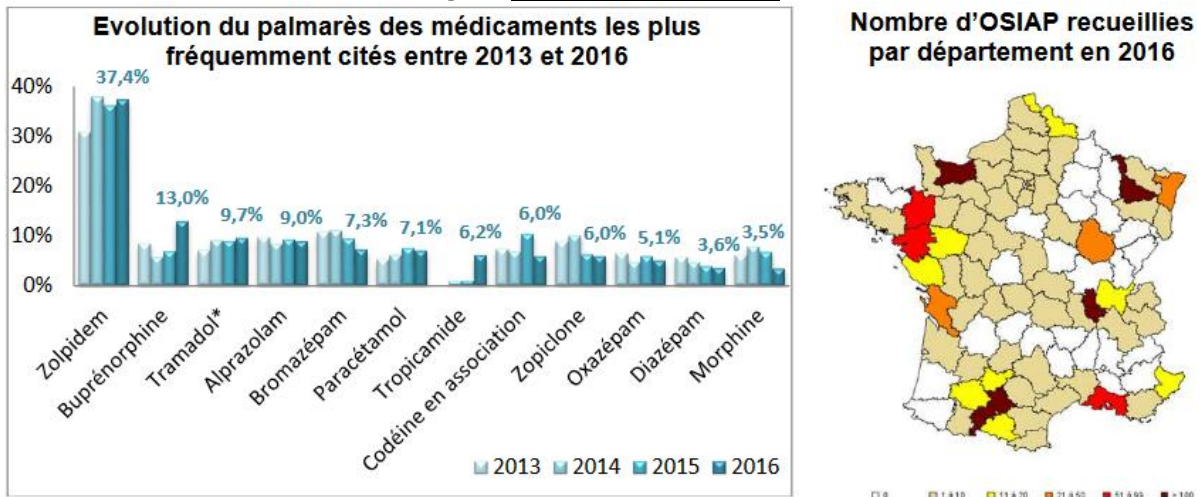
Une des missions majeures du pharmacien s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la Santé Publique, de prévention et de réduction des risques. Il sera un acteur dans la déclaration de substances mises sur le marché détournées de leur usage et abusées. Cette déclaration sera adressée au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Elle a pour but de mieux connaître le potentiel addictogène et nocif de ces substances, pour mieux informer les usagers.



**Fig.31 Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance**

(51)

Le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible), est un système de recueil d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées présentées en officine, alimenté par des réseaux de pharmaciens sentinelles. La collecte des informations est faite au cours de deux périodes annuelles de quatre semaines chacune (Mai et Novembre). L'interprétation du taux de détournement des spécialités impliquées, à partir des chiffres de vente, permet de calculer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national. Il permet notamment de comparer et de surveiller l'évolution de leur potentiel de détournement d'une région à l'autre, d'alerter les autorités sanitaires sur leur usage détourné et de pouvoir déterminer l'impact des mesures de santé publique sur leur consommation.

**Fig.32 Etude OSIAP 2016**

(51)

Parmi les substances actives faisant l'objet d'ordonnances suspectes, il est retrouvé la morphine et loin en tête le zolpidem, dont la législation de sa dispensation s'est uniformisée à celle des stupéfiants (comme la morphine), afin d'en limiter sa consommation frauduleuse.

Les résultats au niveau national (51) pour l'année 2016, concernant les caractéristiques des ordonnances sont :

- Pour les types d'ordonnances : 44 % ordonnances étaient simples.  
15 % ordonnances étaient sécurisées.  
12 % ordonnances étaient bizones.  
4 % ordonnances étaient hospitalières.
- Pour les critères de suspicion : 58 % des ordonnances étaient falsifiées (scannées, fabriquées sur ordinateur, photocopiées).  
33 % étaient identifiées par un élément de contexte suspect (exemple de refus de présenter la carte vitale).  
14 % des ordonnances étaient volées.

A propos de l'étude des caractéristiques des demandeurs, pour l'année 2016 au niveau national, 47 % des demandeurs étaient des hommes pour 41 % des femmes lorsque c'était

signalé. Et pour 16 % des cas, le patient était connu dans l'officine recueillant l'ordonnance, expliquant alors le profil du demandeur nomade, vagant d'officine en officine.

#### Principes fondamentaux de l'acte de dispensation (art. R.4235-48 du CSP)

Le pharmacien doit s'assurer, lors de la délivrance :

- De l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe.
- De la préparation éventuelle des doses à administrer.
- De la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil, lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences participer au soutien apporté au patient.

Par ailleurs, le pharmacien a un devoir de vigilance, selon l'article R. 5219-3114 du CSP, avec la déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance lié à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est désormais obligatoire. Tout cas d'abus doit être déclaré auprès du CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) dont la pharmacie dépend.

## 4.2 Le dossier pharmaceutique

Créé par la loi du 30 Janvier 2007, le dossier pharmaceutique recense pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie, avec son accord, tous les médicaments dispensés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques). Il s'agit d'un outil essentiel permettant aux pharmaciens d'officine, d'optimiser la dispensation des médicaments en garantissant sécurité avec la limitation d'éventuelles interactions médicamenteuses et les traitements redondants. Ce dossier pharmaceutique est dorénavant accessible aux pharmaciens et médecins exerçant dans les établissements de santé (hôpitaux), assurant alors un décloisonnement ville-hôpital.(52).

Néanmoins même si le dossier pharmaceutique est un outil performant sécurisant la dispensation du médicament, sa création revient au patient, à lui seul

**Fig.33 Objectifs du Dossier Pharmaceutique**

(52)

### 4.3 La formation continue

Une enquête réalisée (53) auprès de médecins transporteurs de tous les SMUR métropolitains, dans le but d'évaluer la formation du médecin ainsi que ses modalités d'évaluation et sa définition d'une douleur aiguë sévère avec le traitement entrepris, a révélé plusieurs failles. 49 % des médecins ne connaissent pas les recommandations SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et 63 % n'ont pas de protocole antalgique local. La morphine était utilisée en première intention par 71 % des médecins, les posologies recommandées n'étaient citées que par 6 % des médecins et les délais de réinjections par 28 % des médecins. Cette évaluation démontre un déficit des connaissances, concernant la prise

en charge des douleurs aiguës sévères, concernant aussi bien l'évaluation de la douleur que la nature du traitement à entreprendre.

Il en est certain que la formation continue des professionnels de santé reste primordiale dans le bon fonctionnement du circuit du traitement des morphiniques, à partir du diagnostic émis jusqu'à la dispensation, et l'étude de l'observance du patient. Des outils sont mis à disposition à l'attention des pharmaciens, avec la disponibilité de dossiers sur des sites Cespharm.fr, ordre.pharmacien.fr par exemple, des structures spécialisées dans la formation continue dans le conseil associé aux douleurs du patient (décret n°2016-942) (54).

Doté d'une solide formation initiale, et afin d'être en accord avec leurs missions, le pharmacien suit les évolutions scientifiques, réglementaires et législatives de manière permanente à travers le développement professionnel continu. Il s'agit d'une obligation triennale, dont sa démarche comporte 3 actions :

- De formation
- D'évaluation et d'amélioration des pratiques
- Gestion des risques

Ces actions sont encadrées par des méthodes et modalités validées par la HAS. Les conseils nationaux professionnels ont pour rôle d'orienter chaque professionnel dans le but de satisfaire son obligation.

## **5 Alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur**

### **5.1 La kétamine(55)**

D'abord utilisée comme anesthésique général par voie parentérale, des études récentes ont démontrées les propriétés analgésiques du médicament, administré sous forme injectable ou en prise orale. Son efficacité antalgique a été mise en évidence dans le traitement des douleurs neuropathiques ou réfractaires aux opiacés.

La kétamine a une structure apparentée à celle de la phencyclidine, sous forme de poudre cristalline blanche soluble dans l'eau et l'alcool.

Son action pharmacologique est principalement due à son affinité pour le récepteur au glutamate du type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) de la corne dorsale de la moëlle épinière.

Par son rôle antagoniste des récepteurs NMDA, elle bloque l'ouverture des canaux calciques contrôlés par ces récepteurs et inhibe alors les effets excitants du glutamate et de l'aspartate. Au niveau clinique, cela se traduit par une atténuation des douleurs nociceptives.

La kétamine par voie systémique a une biodisponibilité de 16 % avec un délai d'action de 30 minutes pour une durée de 6-12 heures ; et par voie intra musculaire, une biodisponibilité de 90 % avec un délai d'action de 10-15 minutes pour une durée de 15-30 minutes. Chez certains patients, il a été révélé une action analgésique de la kétamine rémanente, dont l'effet a pu être encore constaté plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Les études actuelles expliqueraient cela par une supposée inhibition irréversible des récepteurs NMDA, pouvant alors modifier à long terme la sensibilité douloureuse.

Le dosage usuel *per os* journalier est de 30-1000 mg avec une moyenne de 200 mg en une ou plusieurs prises, et en administration parentérale les doses de kétamine à visée antalgique vont de 0,125 à 0,3mg/kg/h.

Cependant la kétamine présente des effets indésirables fréquents tels que nausées, sédation, vertiges, dysphories, troubles de la perception, sensations d'irréalité (*floating*), hypertension artérielle... Il est noté par ailleurs, des risques d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées (1-5 mois de traitement continu) et/ou à des doses élevées (100 mg/j en continu) sur plusieurs jours de kétamine, d'où une très grande prudence lors de son usage est requise. (56)

Suite à une recrudescence d'abus et de dépendance à la kétamine révélés par les données d'addictovigilance, le Ministère des Affaires sociales et de la Santé inscrit les préparations injectables de kétamine jusque-là classées liste I, sur la liste des substances classées comme stupéfiants par arrêté en date du 19 /01/2017, appliqué depuis le 24/04/2017.(57)

Il s'agit d'une spécialité réservée à l'usage hospitalier, utilisée initialement comme anesthésique et actuellement, proposée de façon de plus en plus en courante dans les centres du traitement de la douleur, afin de traiter les douleurs rebelles.

## 5.2 Les douleurs neuropathiques

Selon l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (IASP) (58), la douleur neuropathique est définie comme une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le

système somato-sensoriel. L'atteinte du système somato-sensoriel peut survenir dans un contexte neurologique évident (suite à un zona, neuropathie diabétique, douleur central après un accident vasculaire cérébral...) et également dans un contexte non neurologique (suites post-opératoires).

Sur le plan pharmacologique, la douleur neuropathique répond difficilement aux antalgiques et elle justifie en première intention l'usage de certains antiépileptiques et/ou de certains anti-dépresseurs.

En première intention, la prescription en monothérapie d'un antidépresseur tricyclique (amitriptyline 25—150 mg/j, clomipramine 25-150 mg/j, imipramine 25-300 mg/j)) ou d'un antiépileptique gabapentinoïde (gabapentine 1200-3600 mg/j ou prégabaline 150-600 mg/j) est recommandée. Le choix entre ces classes thérapeutiques sera déterminé, en fonction des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi. D'autre part, il est retrouvé aussi les antidépresseurs ISRNA comme la duloxétine (60-120 mg/j) indiqué en première intention pour la polyneuropathie douloureuse du diabète. (59)

### 5.3 Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux par voie péri médullaire sont indiqués en cas de douleurs rebelles aux morphiniques. La lidocaïne par voie intra veineuse peut être utilisée en dernière intention dans les douleurs rebelles après échec des traitements opioïdes et adjuvants adaptés (antidépresseurs, anticonvulsivants, kétamine).

Une surveillance sera recommandée avec l'apparition d'un goût métallique dans la bouche, d'engourdissement des lèvres et de la langue, de sensation de chaud et de froid, et de céphalées : signes précurseurs de toxicité et entraînant l'arrêt de la lidocaïne intraveineuse. Il existe des complications neurologiques (crise convulsive) et cardiaques (bradycardie sinusale).

### 5.4 Le MEOPA

Le MEOPA (Mélange Équimoléculaire Oxygène Protoxyde d'Azote) est utilisé dans l'analgésie des soins douloureux surtout dentaires. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et est réservé à l'usage professionnel. Il se présente sous forme de gaz incolore et

inodore administré par inhalation au masque. Il s'agit d'un analgésique destiné aux douleurs non chroniques.

## 5.5 La méthadone

La méthadone est un opioïde et suit des règles de prescription et de délivrance strictes. Sa prescription est limitée à 14 jours et sa délivrance à 7 jours. En cas de douleurs rebelles, la méthadone sera envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur). Elle ne devra être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits.

Pendant la première semaine, une réévaluation de la douleur et des effets indésirables (sommolence et fréquence respiratoire) devra être quotidienne, associé à un contrôle des paramètres cardiovasculaires (pouls, tension artérielle, électrocardiogramme). L'état d'équilibre lors de l'administration de méthadone, est obtenu tardivement avec particulièrement un risque de relargage des tissus entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour, d'où une prudence requise.

## 5.6 Le midazolam

Le midazolam n'a aucune action antalgique, mais sera utilisé dans la pratique de la sédation, compte tenu de son délai d'action rapide et de sa courte durée d'action. Il est surtout utilisé à l'occasion de soins douloureux, à cause de ses propriétés anxiolytiques et amnésiantes. Le traitement antalgique sera poursuivi et adapté. En cas d'échec du midazolam, le propofol (usage hospitalier) sera utilisé en dernier recours dans la sédation en phase terminale.(60)



# CONCLUSION

Le soulagement de la douleur est une préoccupation majeure de la patientèle officinale. Il en devient un des objectifs du pharmacien d'accompagner le patient dans le soulagement de ses douleurs. Une des classes pharmacologiques importantes retrouvées dans le traitement des douleurs sont les morphiniques.

Les morphiniques trouvent une place de plus en plus importante sur le marché pharmaceutique, mais non sans conséquence. Ces spécialités entraînent d'importants effets indésirables, selon le profil du patient, à prendre en compte comme la constipation, la somnolence, les vertiges...qui peuvent impacter le quotidien du malade. D'autre part, il est relevé une dépression respiratoire dont une surveillance accrue est nécessaire chez le patient à risque. Dans le circuit du traitement aux morphiniques, différents acteurs de santé entrent alors en jeu du prescripteur pour la surveillance au pharmacien pour la dispensation.

Le médecin prescripteur initie le traitement de son patient, tout en s'assurant de la correspondance du traitement face au diagnostic émis. Le pharmacien aura un rôle essentiel dans cette dispensation du traitement. Il s'assurera dans un premier temps de la conformité de la prescription, tant au niveau législatif (chevauchement, date de prescription et de dispensation...) qu'au niveau médical (interactions éventuelles avec d'autres médicaments pris par le patient). Avec un interrogatoire au comptoir, il garantira la compréhension du traitement par le patient, en comprenant son intérêt avec les formes proposées à libération prolongée ou libération immédiate ; les formes galéniques existantes comprimés, gélules, sublinguales ou dispositifs transdermiques et plus particulièrement porté une attention aux éventuels effets indésirables rencontrés avec les morphiniques. Le but de cet entretien au comptoir avec le patient, est de pouvoir assurer la meilleure observance de ses soins afin de répondre au mieux à ses douleurs. Le patient est à la recherche du soulagement de celles-ci avec un traitement adéquat, lui permettant de continuer ses activités au quotidien dans les meilleures conditions possibles. Les conseils associés par le pharmacien restent essentiels comme les règles hygiéno-diététiques, un traitement laxatif si besoin, la chronothérapie, une réorientation vers le médecin prescripteur ou une structure spécialisée si nécessaire.

Dans le cadre de la dispensation, il est également indispensable de sensibiliser le patient sur le caractère législatif de la délivrance des morphiniques, classés comme stupéfiants, avec l'exclusion du chevauchement du traitement sauf mention du médecin, du

respect des dates de prescription de délivrance, de la restriction de la délivrance selon les spécialités...

En effet, cette vigilance légiférée de la dispensation des morphiniques est due à une des limites de cette classe pharmacologique, la dépendance aux opiacés. Il existe un réel risque de dépendance entraînant un syndrome de sevrage, dont une importance de l'accompagnement des patients traités, par le pharmacien est de rigueur. Cette addiction est un des problèmes rencontrés avec les morphiniques, en perpétuelle croissance depuis des années, demandant alors un encadrement strict du patient traité. Des cas de mésusage et d'abus ont été recensés, devenant un problème de santé publique majeur.

Par leur accessibilité, leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel), leur formation scientifique et la relation de confiance instaurée avec le patient, le pharmacien est un protagoniste dans le circuit de santé.

Les missions du pharmacien sont multiples, et définies par l'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique, établies par la loi HPST (« Hôpital, Patients, Santé et Territoires ») du 21 juillet 2009 comme :

- ✓ Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.
- ✓ Proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.
- ✓ Intervenir dans la coopération entre professionnels de santé.
- ✓ Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise du traitement médicamenteux.
- ✓ Soutenir et accompagner les patients.
- ✓ Aider le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance.

L'éducation thérapeutique du patient par le pharmacien, de son traitement morphinique est ainsi primordiale. L'accompagnement du patient dans la quête du soulagement de ses douleurs est un des rôles du pharmacien, dans le cadre du plan douleurs de santé publique. Il en est de son ressort en tant que professionnel de santé de pouvoir garantir le bon usage des spécialités morphiniques. Différents outils sont mis en place afin d'assurer un service optimal et de qualité du pharmacien, auprès du patient, avec le DPC (Développement Professionnel Continu) permettant le maintien, l'actualisation des connaissances et compétences dans le but d'améliorer la pratique officinale. D'autre part, la

création du Dossier Pharmaceutique est également un dispositif, intervenant dans le progrès de la pratique, en agissant sur les risques d'interactions et de mésusage du traitement.

Les recherches actuelles dans le soulagement de la douleur continuent, et de nouvelles structures spécialisées ont été mises en place avec les centres anti-douleur afin d'accompagner au mieux les patients se plaignant de douleurs rebelles aux morphiniques ou ne tolérant pas le traitement. Il est proposé de nouveaux protocoles comme la kétamine ou des séances d'électrostimulation pour répondre à leurs douleurs.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Antalvite, L'échelle numérique. Disponible sur : [http://www.antalvite.fr/pdf/echelle\\_numerique.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_numerique.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://www.antalvite.fr/pdf/echelle\\_numerique.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_numerique.pdf)
2. Antalvite. L'échelle visuelle analogique [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://www.antalvite.fr/pdf/echelle\\_visuelle\\_analogique.htm](http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_visuelle_analogique.htm)
3. INSERM. Douleur [Internet]. Inserm. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
4. Legifrance, LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé | [Internet]. [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&categorieLien=id>
5. ANSM .pdf [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)
6. Haute Autorité de Santé, La douleur chronique : aspects organisationnels (Avril 2009). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese\\_douleur\\_chronique\\_aspects\\_organisationnels.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_douleur_chronique_aspects_organisationnels.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese\\_douleur\\_chronique\\_aspects\\_organisationnels.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_douleur_chronique_aspects_organisationnels.pdf)
7. Haute Autorité de Santé, Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient (Novembre 2002). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf)
8. Dr As. Fekraoui, La sensibilité douloureuse (2014-2015). Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/9029181/> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search?tbm=isch&q=sensibilit%C3%A9+douloureuse+disque+de+merkel&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwjL6tXE7azXAhUqBsAKHbLWBU4QvwUIligA&biw=1600&bih=791&dpr=1#imgrc=-pqwSVKqt86utM>
9. Jean François Riou, Physiologie de la Douleur. Disponible sur : [http://jeanfrancois.riou.free.fr/Site\\_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf](http://jeanfrancois.riou.free.fr/Site_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://jeanfrancois.riou.free.fr/Site\\_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf](http://jeanfrancois.riou.free.fr/Site_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf)

10. Frédéric Guirimand, Physiopathologie des douleurs induites et facteurs de passage à la chronicité. Disponible sur : [https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/DI\\_physiopatologie.pdf](https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/DI_physiopatologie.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/DI\\_physiopatologie.pdf](https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/DI_physiopatologie.pdf)
11. Dr Guy Chatap, La douleur : Physiologie et prise en charge pluridisciplinaire (Décembre 2009). Disponible sur : [http://www.antalvite.fr/pdf/Physiopathologie\\_de\\_la\\_douleur\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_pluridisciplinaire.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/Physiopathologie_de_la_douleur_et_prise_en_charge_pluridisciplinaire.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://www.antalvite.fr/pdf/Physiopathologie\\_de\\_la\\_douleur\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_pluridisciplinaire.pdf](http://www.antalvite.fr/pdf/Physiopathologie_de_la_douleur_et_prise_en_charge_pluridisciplinaire.pdf)
12. Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65) - [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm>
13. Libbey J. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement - Les bases neurales de la douleur [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/les\\_bases\\_neurales\\_de\\_la\\_douleur\\_268043/article.phtml?tab=images](http://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/les_bases_neurales_de_la_douleur_268043/article.phtml?tab=images)
14. Dr Batoz Hélène, Physiologie de la douleur. Disponible sur : <https://www.psychoactif.org/forum/t14659-p1-IZALGI-nouvelle-specialite-antalgique-palier.html> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Module-Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Physiologie-De-La-Douleur-\(Dr-Batoz\).pdf/](https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Module-Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Physiologie-De-La-Douleur-(Dr-Batoz).pdf/)
15. DUSP Lille, Jacques Debril (04/02/2016). Physiopathologie de la douleur. Disponible sur : <http://www.sfetd-douleur.org/definition> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
16. AFSOS Prise en charge de la douleur cancéreuse : Antalgie intrathécale - [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-en-charge-douleur-cancereuse-antalgie-intrathecale/>
17. Ministère de la santé et des sports, La loi HPST à l'hôpital : les clés pour comprendre (21/07/2009). Disponible sur : [https://www.google.fr/search?q=tableau+equivalence+morphinique&client=firefox-b&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwirir\\_-9rvWAhUCK1AKHSQWDhQQ\\_AUICigB&biw=1600&bih=791#imgrc=xjUXeztdrslF2M](https://www.google.fr/search?q=tableau+equivalence+morphinique&client=firefox-b&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwirir_-9rvWAhUCK1AKHSQWDhQQ_AUICigB&biw=1600&bih=791#imgrc=xjUXeztdrslF2M): [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum\\_loi\\_HPST.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf)

18. OMS, Paliers antalgiques. Disponible sur : <https://www.psychoactif.org/forum/t14659-p1-IZALGI-nouvelle-specialite-antalgique-palier.html> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=paliers+antalgiques+oms&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjo3OPA7KzXAhXFuRoKHXF8BmwQ\\_AUICigB&biw=1600&bih=791#imgrc=APoGvzkQdvdIoM](https://www.google.fr/search?q=paliers+antalgiques+oms&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjo3OPA7KzXAhXFuRoKHXF8BmwQ_AUICigB&biw=1600&bih=791#imgrc=APoGvzkQdvdIoM):
19. REACTION INFLAMMATOIRE [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>
20. 1) Présentation et Historique de la morphine (14/11/2012). Disponible sur <http://morphinestupefiant eklablog.net/1-presentation-et-historique-de-la-morphine-a62009741> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://morphinestupefiant eklablog.net/1-presentation-et-historique-de-la-morphine-a62009741>
21. Pharmaetudes. Les antalgiques opiacés. Disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/10-antalgiques-opiaces.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/10-antalgiques-opiaces.pdf>
22. Intra-science. Intra-science - Comment agissent les antidouleurs ? [Internet]. Intra-science. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://intra-science.anaisequey.com/biologie/categories-bio/48-neurobiologie/187-antidouleur>
23. Tableau de conversion des opiacés. Disponible sur : <http://recapide.blogspot.fr/2014/11/les-antalgiques.html> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=tableau+conversion+opiac%C3%A9s&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi1-Pl66zXAhVFORoKHawsCAcQ\\_AUICigB&biw=741&bih=769#imgrc=HfVuZX7D1OjYuM](https://www.google.fr/search?q=tableau+conversion+opiac%C3%A9s&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi1-Pl66zXAhVFORoKHawsCAcQ_AUICigB&biw=741&bih=769#imgrc=HfVuZX7D1OjYuM):
24. Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, CHU Nantes, Place du masseur-kinésithérapeute dans la prise en charge pluridisciplinaire des douloureux chroniques en centre de traitement de la douleur (2003). Disponible sur : <http://www.reseaudouleurouest.com/pdf/03.jadaud.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.reseaudouleurouest.com/pdf/03.jadaud.pdf>
25. ► Liste des épices, plantes et aliments anti-inflammatoires. Disponible sur <http://www.creer-son-bien-etre.org/liste-d-epices-plantes-et-aliments-anti-inflammatoires> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.creer-son-bien-etre.org/liste-d-epices-plantes-et-aliments-anti-inflammatoires>
26. Sabine Pernet, Douleur chronique et sophrologie : une approche non médicamenteuse. Disponible sur : <https://www.relaxationdynamique.fr/pratiquer/domaines-d-application-de-la-sophrologie/douleur-chronique-et-sophrologie/> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.relaxationdynamique.fr/pratiquer/domaines-d-application-de-la-sophrologie/douleur-chronique-et-sophrologie/>

27. ANSM. Notice ACTISKENAN 20 mg, gélule (24/11/2016) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69235748&typedoc=R>
28. Commission de la transparence (10/11/2004). Avis de la commission de la transparence sur Actiskenan. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_245322](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_245322) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_245322](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_245322)
29. L'ANSM (26/11/12). Notice Skenan L.P. 10 mg . Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61227030&typedoc=N&ref=N0216278.htm> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61227030&typedoc=N&ref=N0216278.htm>
30. Commission de la transparence, HAS (07/09/2005). Avis de la commission de la transparence sur Skenan. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032214.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032214.pdf>
31. L'ANSM (01/08/2016). Notice Oramorph 20 mg/1 ml, solution buvable. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66089989&typedoc=N> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66089989&typedoc=N>
32. Commission de la transparence (25 Mai 2005). Avis de la commission de la transparence sur Oramorph. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031849.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031849.pdf>
33. L'ANSM (08/12/2011). Notice Oxynorm 5 mg. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0201542.htm> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0201542.htm>
34. Commission de la transparence (26/11/2003). Avis de la commission de la transparence sur Oxynorm. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031482.pdf> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031482.pdf>
35. L'ANSM, ( 24/03/2017). Notice OXYCONTIN LP 60 mg, Base de données publique des médicaments Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65129174&typedoc=R> [Internet]. [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65129174&typedoc=R>

36. L'ANSM (09/12/2014). Notice Abstral 100 microgrammes. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0250726.htm> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0250726.htm>
37. L'ANSM[cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68336954&typedoc=R&ref=R0228097.htm>
38. L'ANSM (14/10/2011). Notice Durogesic 25 microgrammes/heure. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0197916.htm> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0197916.htm>
39. VIDAL - DUROGESIC (fentanyl) : nouveaux patches de couleur pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse - Actualités [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/20560/durogesic\\_fentanyl\\_nouveaux\\_patches\\_de\\_couleur\\_pour\\_limiter\\_les\\_risques\\_d\\_erreur\\_medicamenteuse/](https://www.vidal.fr/actualites/20560/durogesic_fentanyl_nouveaux_patches_de_couleur_pour_limiter_les_risques_d_erreur_medicamenteuse/)
40. Résumé des caractéristiques du produit - DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60616751&typedoc=R>
41. Meddispar. Ordonnance sécurisée [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
42. Guillard, Registre comptable des stupefiants. Disponible sur : <http://registre.guillard-publications.com/flipbook/PDF-1207499/registre-comptable-des-stupefiants.html> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://registre.guillard-publications.com/flipbook/PDF-1207499/registre-comptable-des-stupefiants.html>
43. Définition constipation - Qu'est-ce que la constipation ? [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://la-constipation.fr/97/definition-constipation-qu-est-ce-que-la-constipation/>
44. Dr Monica Eischer, Information aux patients : la morphine (Septembre 2011). Disponible sur : [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/morphine\\_09\\_11.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/morphine_09_11.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/morphine\\_09\\_11.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/morphine_09_11.pdf)
45. CHU-Toulouse, echelle\_de\_sedation.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/echelle\\_de\\_sedation.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/echelle_de_sedation.pdf)
46. L'ANSM, .Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf)



47. avis\_proj\_prog\_douleur\_1709\_env\_av\_260913\_rel\_jol.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_proj\\_prog\\_douleur\\_1709\\_env\\_av\\_260913\\_rel\\_jol.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_proj_prog_douleur_1709_env_av_260913_rel_jol.pdf)
48. ANSM. L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>
49. ANSM. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
50. ANSM. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>
51. OSIAP 2016.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume\\_osiap\\_2016\\_pdf.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_osiap_2016_pdf.pdf)
52. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
53. ScienceDirect, Prise en charge de la douleur aiguë sévère chez l'adulte en médecine extrahospitalière : enquête nationale auprès des médecins de Smur - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765804004290>
54. Legifrance , Décret n° 2016-942 du 8 juillet 2016 relatif à l'organisation du développement professionnel continu des professionnels de santé | [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032862648&categorieLien=id>
55. Cairn.info, Kétamine et soins palliatifs | [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-infokara1-2008-3-page-91.htm>
56. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur:

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ketamine-risque-d-atteintes-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Point-d-Information>

57. Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-sur-la-liste-des-stupefiants-des-preparations-injectables-a-base-de-ketamine-a-compter-du-24-avril-2017-Point-d-Information>
58. SFETD. La douleur neuropathique [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-neuropathique>
59. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* févr 2010;11(1):3- 21.
60. L'ANSM [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf)
61. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Réglementation des stupéfiants (11/04/2016). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/8](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8) [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/8](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8)
62. Orde national des pharmaciens, Procédure de traitement et d'élimination des produits stupéfiants périmés ou retournés (31/03/2010). Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction> [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction>

## **ANNEXES**

Annexe 1.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DISPENSATION DES STUPEFIANTS (61).....	I
Annexe 2.	QUESTIONNAIRE PATIENT.....	IV
Annexe 3.	LISTE STUPEFIANTS ANSM (61) .....	V
Annexe 4.	BORDEREAU DE DESTRUCTION DES STUPEFIANTS (62).....	XVI
Annexe 5.	PROCEDURES D'ELIMINATION ET DE DESTRUCTION DES STUPEFIANTS (62).....	XVIII

**Annexe 1. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DISPENSATION DES STUPEFIANTS  
(61)**

**Durée maximale de prescription des médicaments classés stupéfiants ou  
soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants**

DUREE DE PRESCRIPTION	D.C.I.	LISTE	FORMES PHARMACEUTIQUES	VOIE D'ADMINISTRATION
12 semaines	Clonazépam <sup>12</sup>	Liste I	Comprimé et solution buvable en gouttes	Orale
28 jours	Méthylphénidate <sup>1</sup>	Stupéfiant/PIH	Comprimé et comprimé à libération prolongée	Orale
	Morphine <sup>1</sup> sous forme de préparations à libération prolongée	Stupéfiant	Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Morphine <sup>7</sup> sous forme de préparations orales autres que les formes à libération prolongée	Stupéfiant	Solution buvable / Comprimé/ Gélule /	Orale
	Hydromorphone <sup>7</sup>	Stupéfiant	Gélule	Orale
	Oxycodone <sup>10</sup>	Stupéfiant	Comprimé pelliculé à libération prolongée / Comprimé orodispersible / Gélule / Solution buvable	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Oxybate de sodium	Stupéfiant	Solution buvable	Orale
	Clorazépate dipotassique <sup>9</sup>	Liste I	Comprimé	Orale
Tianeptine <sup>13</sup>	Liste I	Comprimé	Orale	
28 jours mais fractionnement pour 14 jours	Fentanyl <sup>11</sup>	Stupéfiant	Dispositif transdermique	Transdermique
28 jours mais fractionnement pour 7 jours	Buprénorphine <sup>3</sup>	Liste I	Comprimé	Orale
	Fentanyl <sup>11</sup>	Stupéfiant	Dispositif transmuqueux, préparations buccales et préparations nasales	Transmuqueux

	Méthadone <sup>14</sup>	Stupéfiant	Gélule	Orale
--	-------------------------	------------	--------	-------

DUREE DE PRESCRIPTION	D.C.I.	LISTE	FORMES PHARMACEUTIQUES	VOIE D'ADMINISTRATION
14 jours mais fractionnement pour 7 jours	Méthadone <sup>5 et 6</sup>	Stupéfiant	Sirop	Orale
	Flunitrazépam <sup>8</sup>	Liste I	Comprimé	Orale
7 jours	Alfentanyl <sup>2</sup>	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Dextromoramide	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
		Stupéfiant	Comprimé	Orale
	Fentanyl <sup>2</sup> sous forme de préparations injectables	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
			Solution injectable (Ampoule / Réserve hospitalière)	
	Morphine <sup>2</sup> sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Pentazocine <sup>2</sup> sous forme de préparations injectables	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Péthidine <sup>2</sup>	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Phénopéridine <sup>2</sup>	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Oxycodone <sup>10</sup> sous forme de préparations par voie rectale	Stupéfiant	Suppositoire	Rectale
Oxycodone <sup>10</sup> sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs pour perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable	
Rémifentanyl <sup>2</sup>	Stupéfiant / RH	Lyophilisat pour solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable	

	Sufentani <sup>2</sup>	Stupéfiant / RH	Solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable
--	------------------------	--------------------	---	------------

<sup>1</sup>Article R. 5132-30 du Code de la santé publique issu du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 (publié au J.O.R.F du 1<sup>er</sup> avril 1999)

<sup>2</sup> Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

<sup>3</sup> Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine

<sup>4</sup> Arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine

<sup>5</sup> Arrêté du 8 février 2000 (publié au J.O.R.F. du 16 février) modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

<sup>6</sup> Arrêté du 8 février 2000 (publié au J.O.R.F. du 16 février) relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone

<sup>7</sup> Arrêté du 20 octobre 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

<sup>8</sup> Arrêté du 1<sup>er</sup> février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale et arrêté du 1<sup>er</sup> février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale

<sup>9</sup> Arrêté du 7 avril 2005 (publié au J.O.R.F du 15 avril 2005) portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale

<sup>10</sup> Arrêté du 12 juin 2009 (publié au J.O.R.F. du 17 juin 2009) modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

<sup>11</sup> Arrêté du 25 janvier 2010 (publié au J.O.R.F. du 29 janvier 2010) relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de fentanyl

<sup>12</sup> Arrêté du 12 octobre 2010 (publié au J.O.R.F. du 19 octobre 2010) fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale

<sup>13</sup> Arrêté du 28 juin 2012 (publié au J.O.R.F du 27 juillet 2012) portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de tianeptine administrés par voie orale

<sup>14</sup> Arrêté du 13 octobre 2014 (publié au J.O.R.F du 17 octobre 2014) modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 modifié fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

## **Annexe 2. QUESTIONNAIRE PATIENT**

### **Entretien pharmaceutique avec patients**

1)Quelle(s) type(s) de douleur(s) rencontrez-vous ? Sont-elles chroniques ou aiguës ?

2)Quelle(s) spécialité(s) vous sont prescrite(s) ? A quelle(s) posologie(s) ? depuis quand l'instauration de ce traitement morphinique ?

3)Les douleurs sont-elles soulagées ?

4)Relevez-vous des effets indésirables ?

5)Etes-vous informé de la modalité de délivrance ? (Chevauchement, renouvellement interdit, durée limitée selon la spécialité, déconditionnement, délivrance effective dans les 3 jours suivant la date de prescription).

## Annexe 3. LISTE STUPEFIANTS ANSM (61)

« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »

### Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants

**(Version consolidée du 10 octobre 2017)**

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.826, L.827, R.5149 et suivants,

#### Article 1

Sont classées comme stupéfiants les substances et préparations mentionnées dans les annexes au présent arrêté.

#### Article 2

Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Fait à Paris, le 22 février 1990.

Pour le ministre et par délégation:  
Le directeur de la pharmacie  
et du médicament,  
M.-T. FUNEL

### ANNEXE I

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;
- les esters et éthers desdites substances ou isomères à moins qu'ils ne soient inscrits à une autre annexe, dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les sels desdites substances, de leurs isomères, de leurs esters et éthers dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les préparations renfermant les produits ci-dessus mentionnés à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous ;

Acétorphine

Acétylalphaméthylfentanyl

Acétylfentanyl (42)

Acétylméthadol

AH-7921 ou 3,4-dichloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclohexyl]méthyl]benzamide (41)

Alfentanil

Allyprodine

Alphacétylméthadol

Alphaméprodine

Alphaméthadol

Alphaméthylfentanyl

Alpha-méthylthiofentanyl

Alphaprodine

Aniléridine

Benzéthidine

Benzylmorphine



**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

Béta-hydroxyfentanyl  
Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl  
Bétacétylméthadol  
Bétaméprodine  
Bétaméthadol  
Bétaprodine  
Bezitramide  
Butyrate de dioxaphétyl  
Butyrfentanyl ou Butyrylfentanyl ou N-Phényl-N-[1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl]butanamide **(48)**  
Cannabis et résine de cannabis  
Cétobémidone  
Clonitazène  
Coca, feuille de  
Cocaïne  
Codoxime  
Concentré de paille de pavot ou matière obtenue lorsque la paille de pavot a subi un traitement en vue de la concentration de ses alcaloïdes (capsules, tiges)  
Désomorphine  
Dextromoramide  
Diampromide  
Diéthylthiambutène  
Difénoxine  
Dihydroétorphine **(13)**  
Dihydromorphine  
Diménoxadol  
Dimépheptanol  
Diméthylthiambutène  
Diphénoxylate, à l'exception des préparations orales en renfermant par dose unitaire, une quantité maximale de 2,5 mg calculés en base en association avec une quantité d'au moins 0,025 mg de sulfate d'atropine  
Dipipanone  
Drotébanol  
Ecgonine, ses esters et ses dérivés transformables en ecgonine et cocaïne  
Ethylméthylthiambutène  
Etonitazène  
Etorphine  
Etoxéridine  
Fentanyl  
Furéthidine  
Héroïne  
Hydrocodone  
Hydromorphinol  
Hydromorphone  
Hydroxypéthidine  
Isométhadone  
Lévométhorphane, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrométhorphane

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

Lévomoramide  
Lévophénacylmorphane  
Lévorphanol, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrorphan  
Métazocine  
Méthadone et son intermédiaire ou cyano-4 diméthylamino-2 diphenyl-4,4 butane  
Métyldésorphine  
Métyldihydromorphine  
Métyl-3-thiofentanyl  
Métyl-3-fentanyl  
Métopon  
Moramide (intermédiaire du) ou acide métyl-2 morpholino-3 diphenyl-1,1 propane carboxylique  
Morphéridine  
Morphine (y compris les préparations d'opium en renfermant plus de 20 p.100 exprimé en base anhydre et les dérivés morphiniques à azote pentavalent tel méthobromure, N-oxymorphine, N-oxycodéine), à l'exception des éthers nommément mentionnés à l'annexe II et des préparations relevant d'un autre classement  
MPPP ou propionate de métyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4  
MT-45 ou 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphényléthyl) pipérazine (42)  
Myrophine  
Nicomorphine  
Noracyméthadol  
Norlévorphanol  
Norméthadone  
Normorphine  
Norpipanone  
Opium (y compris les préparations d'opium et de papaver somniferum renfermant jusqu'à 20 p. 100 de morphine calculée en base anhydre, à l'exception des préparations relevant d'un autre classement)  
Oripavine (26)  
Oxycodone  
Oxymorphone  
Para-fluorofentanyl  
PEPAP ou acétate de phénéthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4  
Péthidine et ses intermédiaires A (cyano-4 métyl-1 phényl-4 pipéridine) B (ester éthylique de l'acide phényl-4 pipéridine carboxylique-4) et C (acide métyl-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4)  
Phénadoxone  
Phénampromide  
Phénazocine  
Phénomorphane  
Phénopéridine  
Piminodine  
Pirtramide  
Proheptazine  
Propéridine  
Racéméthorphan  
Racémoramide  
Racémorphane

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

Rémifentanyl, ses isomères, ses esters, éthers et sels dans tous les cas où ils peuvent exister (13)

Sufentanyl

Thébacone

Thébaïne

Thiofentanyl

Tilidine

Trimépéridine

U-47700 ou 3,4-dichloro-N-[2-(diméthylamino)cyclohexyl]-N-méthylbenzamide (48)

**ANNEXE II**

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;
- les sels desdites substances et de leurs isomères dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- leurs préparations nommément désignées ci-dessous ;

Acétyldihydrocodéine

Codéine

Dextropropoxyphène et ses préparations injectables

Dihydrocodéine

Ethylmorphine

Nicocodine

Nicodicodine

Norcodéine

Pholcodine

Propiram

**ANNEXE III**

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs stéréo-isomères, dans tous les cas où ils peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée, pour les substances précédées d'un astérisque (13) ;
- leurs sels dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les préparations de ces substances, à l'exception de celle nommément désignées ci-dessous ;

2-CB ou 4-bromo-2,5 diméthoxyphénéthylamine (8)

25B-NBOMe ou 2C-B-NBOMe ou 2-(4-bromo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine ou 4-Bromo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénéthylamine (41)

25C-NBOMe ou 2C-C-NBOMe ou 2-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine ou 4-Chloro-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénéthylamine (41)

25I-NBOMe ou 2C-I-NBOMe ou 4-iodo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénéthylamine (41)

4,4'-DMAR ou 4,4'-diméthylaminorex ou para-méthyl-4-méthylaminorex ou 4,5-dihydro-4-méthyl-5-(4-méthylphényl)-2-oxazolamine (42)

4-MEC ou 4-méthylethcathinone ou 2-éthylamino-1-(4-méthylphényl)-1-propanone (48)

4-MTA ou  $\nabla$ -méthyl-4-méthylthiophénéthylamine (8)

5F-APINACA ou 5F-AKB-48 ou N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide (48)

« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »

$\alpha$ -PVP ou alpha-pyrrolidinovalérophénone ou 1-phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (42)

Amphétamine, à l'exception de la préparation présentée en comprimés et renfermant par comprimé : sulfate d'amphétamine 0,005 g, phénobarbital 0,100 g

Amineptine (21)

Benzphétamine, à l'exception de ses préparations autres qu'injectables

\*Brolamfétamine

\*Cathinone

\*DET ou N,N-diéthyltryptamine

Dexamfétamine

\*DMA ou di-diméthoxy-2,5 -méthylphényléthylamine

\*DMHP ou hydroxy-1 (diméthyl-1,2 heptyl)-3 tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 6H-dibenzo(b,d) pyranne

\*DMT ou N,N-diméthyltryptamine

\*DOET ou di-diméthoxy-2,5 éthyl-4l l-méthylphényléthylamine

Ethylone ou bk-MDEA ou 3,4-méthylènedioxy-N-ethylcathinone (MDEC) ou 2-éthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) propan-1-one (48)

Ethylphénidate ou EPH (38) (48)

\*Eticyclidine ou PCE

Etilamfétamine

\*Etryptamine (3)

Fénétylline

GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique, à l'exception des préparations injectables (8)

Levamfétamine

Lévométhamphétamine

\*Lysergide ou LSD-25

\*MDMA ou d N, -diméthyl (méthylènedioxy)-3,4 phényléthylamine

MDMB-CHMICA ou MMB-CHMINACA ou methyl (2S)-2-[[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl]formamido]-3,3-dimethylbutanoate (48)

Mécloqualone

Méfénorex et ses sels, à l'exception des préparations autres qu'injectables

\*Mescaline

Méthamphétamine et son racémate

Méthaquealone

Méthiopropamine ou MPA ou 1-( $\alpha$ thiényl)-2-méthylaminopropane (48)

Méthoxétamine (37) (42)

Méthylphénidate

\*Méthyl-4 aminorex

\*MMDA ou méthoxy-2 -méthyl (méthylènedioxy)-4,5 phényléthylamine

\*N-hydroxyténamfétamine

\*N-éthylténamphétamine (MDEA)

\*Parahexyl

Pentazocine

Pentédronne ou  $\alpha$ -méthylamino-valérophénone ou 2-(méthylamino)-1-phényl-1-pentan-1-one (48)

Phencyclidine

Phendimétrazine

Phenmétrazine

Phentermine ou  $\alpha,\alpha$ -diméthylphénétylamine (32)

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

\*PMA ou p-méthoxy- $\alpha$ -méthylphényléthylamine

PMMA ou para-méthoxyméthamphétamine ou para-méthoxyméthylamphétamine (42)

\*Psilocine

\*Psilocybine

\*Rolicyclidine ou PHP ou PCPY

Sécobarbital

\*STP ou DOM ou amino-2(diméthoxy-2,5 méthyl-4)phényl-1 propane

\*Tenamféta mine ou MDA

\*Ténocyclidine ou TCP

\*TMA ou dl-triméthoxy-3,4,5- $\alpha$ -méthylphényléthylamine

XLR-11 ou 5F-UR-144 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone (48)

Zipéprol (3)

**ANNEXE IV**

Cette annexe comprend les produits ci-après désignés ainsi que leurs préparations à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous :

2-CI (22)

2-CT-2 ou 2,5-diméthoxy-4-éthylthiophényléthylamine (19)

2-CT-7 ou 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-thiophényléthylamine (20)

3-fluorofentanyl (46)

4-fluorobutyryl(fentanyl) (46)

4-fluoroamphétamine (31)

4-méthoxybutyryl(fentanyl) (46)

4-méthylamphétamine (35)

5-IT ou 5-(2-aminopropyl)indole (36)

Acide lysergique, ses dérivés halogénés, et leurs sels

Acryl(o)l(fentanyl) (46)

Amfépentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

«Ayahusca» Banisteteriopsis caapi, Peganum harmala, Psychotria viridis, Diplopterys cabrerana, Mimosa hostilis, Banisteriopsis rusbyana, harmine, harmaline, tétrahydroharmine (THH), harmol, harmalol » (24)

Béta hydroxy alpha, béta-diphényléthylamine, ses isomères, esters, éthers et leurs sels

Beta-hydroxythiofentanyl (46)

BZP ou benzylopipérazine (27)

« Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

- 5F-AB-FUPPYCA (ou AZ-037) ou N-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide ;
- A-836,339 ou N-[3-(2-méthoxyéthyl)-4,5-diméthyl-1,3-thiazol-2-ylidène]-2,2,3,3-tetramethylcyclopropane-1-carboxamide ;
- AB-CHFUPPYCA (ou AB-CHMFUPPYCA) ou N-[3-(2-méthoxyéthyl)-4,5-diméthyl-1,3-thiazol-2-ylidène]-2,2,3,3-tetramethylcyclopropane-1-carboxamide ;
- ADSB-FUB-187 ou 7-chloro-N-[(2S)-1-[2-(cyclopropylsulfonylamino)éthylamino]-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophenyl)méthyl]indazole-3-carboxamide ;
- CB-13 (ou CRA-13 ou SAB-378) ou naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)methanone ;
- EG-018 naphthalen-1-yl(9-pentyl-9H-carbazol-3-yl)methanone ;

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

- **HU-210** ou (6aR, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)- 6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7,10, 10a-tétrahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;
- **HU-243** ou (6aR, 9R, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7,8,9,10, 10a-hexahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;
- **FUBIMINA** (ou **BIM-2201** ou **BZ-2201** ou **FTHJ**) ou 1-(5-fluoropentyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)(naphthalen-1-yl)methanone ;
- **JTE-7-31** ou 2-[2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-5-méthoxy-4-(pentylamino)-2,3-dihydro-1H-isindol-1-one ;
- **WIN 55,212-2** ou (R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-méthyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-8-yl]-1-naphthalenylmethanone.

**Ainsi que toute molécule appartenant à la famille des :**

- **Indol-3-yl methanone**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau indole de type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur le carbone du pont méthanone de type naphthyl, benzyl, phényl, cyclopropyl, adamantyl.
- **Indazol-3-yl methanone**
  - avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole de type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur le carbone du pont méthanone de type naphthyl, benzyl, phényl, cyclopropyl, adamantyl.
- **Naphthoylpyrroles ou dérivés du pyrrole-3-yl(1-naphthyl) methanone**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau pyrrole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - que le noyau pyrrole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.
- **Naphthylméthylindoles ou dérivés du indol-3-yl(1-naphthyl) méthane**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.
- **Naphthylidèneindènes et Naphthylméthylindènes ou dérivés du 1-(1-naphthylméthylène) indène et dérivés du 1-(1-naphthylméthyl) indène**
  - avec un substitut en position 3 du noyau indène type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, methyl-oxane, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - que le noyau indène soit par ailleurs substitué ou non ;
  - que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.
- **Cyclohexylphénols ou dérivés du 2-(3-hydroxycyclohexyl) phénol**
  - avec un substitut en position 5 du noyau phénol type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - que le noyau cyclohexyl soit par ailleurs substitué ou non.
- **Dérivés du 3-carboxylate indole**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;
  - que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;



**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

- avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur l'oxygène du pont carboxylate de type 8-quinolinyli ou 1-naphtalenyli.
- **Dérivés du 3-carboxylate indazole**
  - avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényli, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyli) éthyl ;
  - que le noyau indazole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur l'oxygène du pont carboxylate de type 8-quinolinyli ou 1-naphtalenyli.
- **Dérivés du 3-carboxamide indole**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényli, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyli) éthyl ;
  - que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - avec l'azote du pont carboxamide intégré dans un cycle ou portant un substitut de type cumyl, naphtyl, adamantanyl, benzyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, ou portant un groupement de type 1-alkoxy-1-oxo-butan-2-yl, 1-amino-1-oxo-butan-2-yl, que ce groupement soit lui-même substitué ou non en position 3 par un ou deux substitués de type alkyl, cycloalkyl ou phenyl.
- **Dérivés du 3-carboxamide indazole**
  - avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényli, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyli) éthyl ;
  - que le noyau indazole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - avec l'azote du pont carboxamide intégré dans un cycle ou portant un substitut de type cumyl, naphtyl, adamantanyl, benzyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, ou portant un groupement de type 1-alkoxy-1-oxo-butan-2-yl, 1-amino-1-oxo-butan-2-yl, que ce groupement soit lui-même substitué ou non en position 3 par un ou deux substitués de type alkyl, cycloalkyl ou phenyl.
- **Carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridine ou dérivés du 3-carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridine**
  - avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau pyrrolo[3,2-c]pyridine type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényli, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyli) éthyl ;
  - que le noyau pyrrolo[3,2-c]pyridine soit par ailleurs substitué ou non ;
  - avec un substitut sur l'azote du pont carboxamide de type naphtyl, substitué ou non.
- **Thiazolyli indole ou dérivés du 3-(4-thiazolyli) indole**
  - avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényli, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyli) éthyl ;
  - que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;
  - que le noyau thiazole soit par ailleurs substitué ou non. » (39) (43) (48)

**Carfentanil ou carfentanyli (46)**

« Toute molécule dérivée de la cathinone, ses sels et ses stéréoisomères, avec :

- un substituant alkyl, phényli, alkoxy, alkylenedioxy, haloalkyl, halogéné sur le cycle phényli ;
- un substituant alkyl en position 3 ;
- un substituant alkyl ou dialkyl ou cyclique sur l'azote ; à l'exception du bupropion.

Toute structure dérivée du 2-amino-1-one propane par substitution en position 1 avec tout système monocyclique ou polycyclique, ainsi que ses sels et ses stéréoisomères. » (34) (42) (48)

Champignons hallucinogènes, notamment des genres Stropharia, Conocybes et Psilocybe

Chlorphentermine et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Despropionylfentanyli (46)

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

Despropionyl-2-fluorofentanyl (46)

Diphenidine ou 1- (1,2-diphenylethyl) piperidine ou 1,2-DEP ou DPD ou DND (47)

Ephedrine ou N-ethyl-1,2-diphenylethylamine ou NEDPA ou EPE (47)

Fenbutrazate et ses sels

Furanylfentanyl (46)

Isobutyryl(fentanyl) (46)

Kétamine, ainsi que ses sels et ses stéréoisomères (7) (44)

Khat (feuilles de *Catha edulis*, Celastracées) (2)

Lévophacétopérane et ses sels

Lisdexamphétamine et ses sels (33)

MBDB ou N-méthyl-1-(3,4- méthylènedioxyphényl)-2-butanamine et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister (6)

Methoxyacetylfentanyl (46)

Methoxyphenidine ou methoxyphenidine ou 1- [1- (2-methoxyphényl) -2-phenylethyl] piperidine ou 2-MeO-diphénidine ou methoxydiphénidine ou MXP (47)

Nabilone et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister (9)

Ocfentanil ou ocfentanyl (46)

Para-chloroisobutyrylfentanyl ou 4-chloroisobutyrylfentanyl (46)

Para-fluoroisobutyryl(fentanyl) ou 4-fluoroisobutyryl(fentanyl) ou 4F-iBF (46)

Pentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Peyotl ou peyote, ses principes actifs et leurs composés naturels et synthétiques autres que la mescaline (23)

«Toute molécule (à l'exception du 25B-NBOMe, du 25C-NBOMe et du 25I-NBOMe) dérivée des phénéthylamines et des alpha-méthylphénéthylamines:

- substituée sur le cycle phényl de quelque manière que ce soit,

et

- substituée sur le groupe amine par au moins un groupe benzyle, avec sur le cycle phényl un substituant alkoxy, alkylènedioxy, halogéné ou hydroxy. » (41)

Phénylacétone ou phényl-1 propanone-2

RH-34 ou 3-[2-(2-méthoxybenzylamino)éthyl]-1H-quinazoline-2,4-dione (41)

*Tabernanthe iboga*, *Tabernanthe manii*, ibogaïne, ses isomères, esters, éthers et leurs sels qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique ainsi que toutes préparations qui en contiennent (25)

Tapentadol et ses sels (29)

Tétrahydrocannabinols, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités

Tetrahydrofurfanylfentanyl ou THF-F (46)

Tilétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables (17)

TMA-2 ou 2,4,5-triméthoxyamphétamine (18)

Valerylfentanyl (46)



**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

- (2) Arrêté du 19/07/1995 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 29/07/1995
- (3) Arrêté du 11/10/1995 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 28/10/1995
- (7) Arrêté du 08/08/1997 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 20/08/1997 – Arrêté abrogé et remplacé par (44)
- (8) Arrêté du 15/07/2002 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 23/07/2002
- (6) Arrêté du 29/11/1996 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 11/12/1996
- (9) Arrêté du 09/11/1998 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 21/11/1998
- (13) Arrêté du 24/03/2000 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 18/04/2000
- (15) Arrêté du 23/04/2002 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/05/2002 – Arrêté abrogé et remplacé par (42)
- (17) Arrêté du 31/07/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/09/2003
- (18) Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 23/10/2003
- (19) Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 23/10/2003
- (20) Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 23/10/2003
- (21) Arrêté du 18/08/2004 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 15/09/2004
- (22) Arrêté du 18/08/2004 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 15/09/2004
- (23) Arrêté du 18/08/2004 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 15/09/2004
- (24) Arrêté du 20/04/2005 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/05/2005
- (25) Arrêté du 12/03/2007 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 25/03/2007
- (26) Arrêté du 28/02/2008 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 07/03/2008
- (27) Arrêté du 05/05/2008 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 15/05/2008
- (28) Arrêté du 24/02/2009 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 27/02/2009 – Arrêté abrogé et remplacé par (39)
- (29) Arrêté du 11/05/2010 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 26/05/2010
- (31) Arrêté du 07/03/2011 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 16/03/2011
- (32) Arrêté du 14/02/2012 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 21/02/2012
- (33) Arrêté du 01/06/2012 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 12/06/2012
- (34) Arrêté du 27/07/2012 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 02/08/2012 – Arrêté abrogé et remplacé par (42)
- (35) Arrêté du 10/09/2012 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/11/2012
- (36) Arrêté du 22/07/2013 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 26/07/2013
- (37) Arrêté du 05/08/2013 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 09/08/2013 – Arrêté abrogé et remplacé par (42)
- (38) Arrêté du 17/03/2015 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 26/03/2015
- (39) Arrêté du 19/05/2015 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 27/05/2015 – Arrêté abrogé et remplacé par (43)
- (40) Arrêté du 24/09/2015 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 29/09/2015 - Arrêté abrogé et remplacé par (41)
- (41) Arrêté du 06/11/2015 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 08/11/2015
- (42) Arrêté du 04/11/2016 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 09/11/2016
- (43) Arrêté du 31/03/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 06/04/2017
- (44) Arrêté du 19/01/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 26/01/2017 (application le 24 avril 2017) – Arrêté abrogé et remplacé par (45)
- (45) Arrêté du 22/05/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 15/06/2017
- (46) Arrêté du 05/09/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 08/09/2017
- (47) Arrêté du 03/10/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 06/10/2017

**« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »**

(48) Arrêté du 03/10/2017 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant - J.O. du 10/10/2017

## Annexe 4. BORDEREAU DE DESTRUCTION DES STUPEFIANTS (62)

Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de

ATTENTION établir en double exemplaire : envoyer un exemplaire au pharmacien inspecteur de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien et conserver l'autre pendant 10 ans  
(à scanner en pdf si enregistrement informatique)

<b>PV DE DESTRUCTION DES SUBSTANCES, PREPARATIONS OU MEDICAMENTS CLASSES COMME STUPEFIANTS PERIMES OU RETOURS (barrer la mention inutile)</b>
---

Date d'information du Pharmacien Inspecteur de santé publique ou à l'Inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien:

NOMS et prénoms du ou des pharmaciens titulaires :

NOM ET ADRESSE DE L'OFFICINE (Timbre de l'officine)

Cocher la case correspondante

Produit du stock	Produit retourné (Hors comptabilité stup)	Désignation du produit (nom et forme) et conditionnement	Quantité en unité ou en poids	Numéro de Lot	Date de péremption

Utiliser une ligne par lot et/ou date de péremption différente

Fait à

Le

Circuit destruction :

Signatures précédées des noms, prénoms et numéros RPPS:

Pharmacien titulaire

Pharmacien témoin

Nom :

Prénom :

<http://www.meddisoar.fr>

1/3

23/06/2010



## Annexe 5. PROCEDURES D'ELIMINATION ET DE DESTRUCTION DES STUPEFIANTS (62)

### ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS – Conseil Central « A »

#### PROCEDURE DE TRAITEMENT ET D'ELIMINATION DES PRODUITS STUPEFIANTS PERIMES OU RETOURNES

Application de l'article R.5132-36 du code de la santé (décret n°2007-157 du 5 février 2007 modifié par le décret n°2010-344 du 31 mars 2010-art.157)

#### 1. MODALITES DE DESIGNATION DU PHARMACIEN « TEMOIN » DES OPERATIONS DE DENATURATION

##### > Désignation

Le président du conseil régional de l'ordre des pharmaciens, en métropole, ou pour les pharmaciens d'outre mer le président du conseil central E de l'ordre dressent une liste des pharmaciens titulaires habilités à remplir la mission de surveillance des opérations de dénaturations des produits et substances classés comme stupéfiants et assimilés.

Les pharmaciens portés sur la liste sont compétents pour l'ensemble du territoire de la région concernée.

La liste fait l'objet d'une mise à jour et d'une publication annuelles. Elle est adressée à l'ARS<sup>1</sup>, aux inspecteurs visés à l'article L5127-1 du CSP<sup>2</sup> et à toutes les officines (y compris les officines du secteur mutualiste et des sociétés de secours minières) de la région.

##### > Choix des pharmaciens habilités

La liste établie par le conseil compétent de l'ordre des pharmaciens concerne au moins 10% de l'effectif total des pharmaciens titulaires de chaque département.

Elle comprend la totalité des membres élus (titulaires et suppléants) du conseil régional de l'ordre ou du conseil central E pour l'outre mer, ainsi que des pharmaciens choisis par le conseil en vue d'une répartition harmonieuse sur le territoire dont la circonscription administrative de référence est l'arrondissement.

##### > Information des autorités sur les opérations de dénaturation-destruction

Pour la programmation d'une opération d'élimination des produits stupéfiants périmés, altérés ou retournés, le pharmacien titulaire (ou le gérant d'une officine mutualiste ou minière) informe le conseil compétent de l'ordre des pharmaciens de l'opération envisagée et du pharmacien « témoin » qu'il a choisi sur la liste officielle pour l'assister.

Le président du conseil compétent de l'ordre vérifie la capacité du pharmacien proposé à remplir ladite mission, notamment l'absence de toute situation de réciprocité ou de conflit d'intérêt. Il valide la proposition ou, au besoin, désigne lui-même le confrère habilité à surveiller l'opération envisagée.

Un mois au moins avant l'opération, le pharmacien titulaire en informe par écrit le pharmacien inspecteur de santé publique ou l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien

conformément aux stipulations du 4<sup>e</sup> alinéa du 2° du c) de l'article R.5132-36 du code de la santé publique (date, nom, nature, forme et quantité des produits à éliminer).

➤ Situation juridique du pharmacien en mission de surveillance

Le pharmacien désigné pour assister à une opération de dénaturation-destruction de produits stupéfiants assure une prestation de service à caractère gratuit sous la responsabilité du confrère qui a requis son concours. La mission considérée, effectuée en application des obligations réglementaires auxquelles est soumis tout pharmacien titulaire, est couverte par l'assurance professionnelle du commanditaire. La prise en charge éventuelle des frais de déplacement est également à la charge du pharmacien commanditaire.

## 2. PROCEDE DE DENATURATION DES PRODUITS

### 2.1 Nature des produits concernés

Tous médicaments et substances classés comme stupéfiants sous toute forme galénique que ce soit.

### 2.2 Les opérations de dénaturation

➤ Dispositions pratiques

Le matériel nécessaire sera constitué d'un récipient robuste de type mortier et d'un objet contondant du type pilon, d'un récipient en plastique de type bac alimentaire de dimension moyenne (0,75 /1L) avec couvercle, d'un paquet de plâtre à prise rapide et d'eau, ou le cas échéant de pâte à durcissement rapide.

➤ Exécution

La dénaturation consistera à rendre les produits concernés définitivement inutilisables à quelques fins que ce soit du fait de la modification physique opérée.

A savoir :

- piler les spécialités à détruire dans le mortier, tout en se protégeant des projections de produit et de morceaux de verre
- transvaser le magma obtenu dans le récipient en plastique
- ajouter la quantité de plâtre et d'eau (ou de pâte) nécessaires et mélanger
- attendre dix à quinze minutes de manière à obtenir un durcissement optimal (rajouter plâtre ou eau si nécessaire)

- après durcissement refermer le récipient.

### 3. MODALITES DE DESTRUCTION DES PRODUITS

#### 3.1 Dispositions techniques

➤ Jusqu'à 5 kg par opération :

- mettre le récipient et son contenu dans le carton destiné aux médicaments A DETRUIRE

➤ Au-delà de 5 kg par opération :

- le porter dans un centre d'incinération pour ordures ménagères,
- le déposer dans un centre d'enfouissement qualifié pour les produits de déconstruction composites.

#### 3.2 Dispositions administratives

- remplir le PV de destruction<sup>3</sup> et le faire co-signer par le pharmacien témoin, en spécifiant le circuit de destruction choisi (voir 3.1)
- joindre ce PV au registre comptable des stupéfiants
- adresser une copie du PV au pharmacien inspecteur de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien.

<sup>1</sup> Agence Régionale de Santé

<sup>2</sup> Pharmaciens inspecteurs de santé publique et inspecteurs de l'ARS ayant qualité de pharmacien.

<sup>3</sup> Voir modèle de PV en annexe

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*