



HAL
open science

Traitement de la douleur par les médicaments opioïdes : rôle du pharmacien dans des cas d'addiction et lors de sevrage

Maya Devignes

► To cite this version:

Maya Devignes. Traitement de la douleur par les médicaments opioïdes : rôle du pharmacien dans des cas d'addiction et lors de sevrage. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02417882

HAL Id: dumas-02417882

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417882>

Submitted on 18 Dec 2019

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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 13

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 15 Novembre 2019

Par

Maya DEVIGNES

Née le 28 Mars 1994 à Paris

TRAITEMENT DE LA DOULEUR PAR LES MÉDICAMENTS OPIOÏDES :
RÔLE DU PHARMACIEN DANS DES CAS D'ADDICTION ET LORS DE
SEVRAGE

Directeur de thèse : M. Arnaud COURTOIS

JURY

Pr. Jean GUILLON : Président
Dr. Arnaud COURTOIS : Directeur
Dr. Laurent BENGOCHEA : Jury
Dr. Amandine STRIEBIG : Jury

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier tous les membres de mon jury de thèse...

Monsieur Arnaud Courtois – Docteur en Pharmacie

Je vous remercie chaleureusement pour avoir accepté d'être le directeur de ce travail, pour le temps que vous y avez consacré, pour votre bienveillance ainsi que votre sympathie. Vos cours et T.P. de toxicologie resteront pour moi parmi mes préférés de ces années de pharmacie.

Monsieur Jean Guillon – Docteur en Chimie

C'est un grand merci que je vous adresse. Si la jeune P1 que j'étais, qui essayait d'apprivoiser la chimie organique telle une autre langue, savait que vous présideriez sa thèse, elle n'en serait que bouche bée ! Merci également pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Madame Amandine Striebig – Docteur en Pharmacie

Comment te remercier de siéger dans ce jury ? C'est une réelle joie et une chance de t'avoir parmi ces membres. Merci aussi pour ces stages à l'officine, pour ta bonne humeur constante et tout le reste.

Monsieur Laurent Bengochéa – Docteur en Psychologie

Je vous remercie grandement d'être parmi les membres de ce jury. Merci pour tous les conseils, les encouragements et l'aide que vous avez pu me donner quant à la rédaction de cet écrit, dont j'espère que la lecture vous plaira.

...ainsi que mes amis...

Daphné, je crois que je n'ai pas les mots pour t'exprimer ma reconnaissance de te compter parmi mes proches. De la P1 jusqu'à maintenant, merci d'avoir été présente dans tous ces moments de la vie. Je te souhaite le meilleur pour la suite de tes aventures ! Loin des yeux, près du cœur.

Ornella, belette, merci pour tout. Les fous rires, le soutien, ta présence, ces années de pharmacie ensemble... tout ! Je ne peux en quelques phrases te résumer ma gratitude mais tu me connais. Merci pour cette belle amitié.

Océane, merci pour ces moments partagés ensemble, pour tes mots, tout simplement pour ta présence. Je garde un sacré souvenir de ces dimanches soirs post-révisions. Je suis fière d'avoir une amie comme toi.

Eliot, merci pour ta présence au quotidien, pour tes mots réconfortants, ton soutien et de toujours croire en moi. C'est une chance de t'avoir.

Martin, merci pour tes talents de graphiste, je ne pouvais espérer mieux pour ces schémas, ainsi que pour les moments partagés ensemble !

Je tiens également à remercier chaleureusement Caroline, Julie, Marion, mes coexternes de cardiologie, sans qui ces études n'auraient pas eu la même saveur, ainsi que le reste de mes amis, du Bassin, de Bordeaux et d'ailleurs pour toutes les joies que nous partageons et leur présence, sans t'oublier Martin L., merci pour ta pédagogie durant mes stages officinaux, ta bonne humeur et ta gentillesse.

... et ma famille...

Maman, Papa, merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi ainsi que de contribuer à mon bonheur. Merci pour la force et le soutien que vous m'avez insufflé dans les moments éprouvants. Merci pour le courage que vous m'avez donné durant ces années d'études. Merci tout simplement d'être les personnes que vous êtes, pour votre gaité, j'espère vous rendre fiers. Vous avez tout mon amour.

Merci frerot pour ce brainstorming qui m'a amenée à disserter sur ce sujet et plus généralement, merci pour tout, d'être mon frère mais aussi mon ami !

Merci ma sœurette pour ta douceur, ta gentillesse et pour le reste. J'ai beaucoup de pudeur mais sache que je t'aime et que je ne pouvais rêver mieux comme petite sœur.

Gee, merci d'avoir grandi avec moi et d'avoir partagé tous ces moments ensemble sans compter tous ceux à venir. Merci également pour ton aide et ces moments de folie. Love ya.

Mamita, Papito, merci d'être présents en ce jour particulier qui pour moi clos un grand chapitre. Merci également pour tout ce que vous avez fait pour moi et de toujours me recevoir aussi chaleureusement quand je vous rejoins.



Table des matières

Table des matières	4
Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : DU PHENOMENE DOULEUREUX A L'ADDICTION	14
CHAPITRE 1 : LA DOULEUR	14
I. SOMESTHESIE	14
II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA DOULEUR	14
A. Définition	14
B. Les différents types de douleur	15
C. Epidémiologie de la douleur pathogène.....	16
D. Voies de la douleur	16
III. LE PREMIER NEURONE NOCICEPTIF	17
A. Généralités	17
B. Dermatome.....	18
C. Capteurs de la douleur : nocicepteurs	19
D. Bases moléculaires	19
1. Canal de type TRPV1	20
2. Canal TRPM8.....	21
3. TRPA1.....	21
4. Récepteurs aux protons	22
IV. LE CIRCUIT SPINAL.....	23
A. Réflexe local	23
B. Voie ascendante	24
C. Transmissions chimiques	26
D. Voie descendante	27
E. Modulation de la douleur : théorie du portillon	29
V. PATHOLOGIE.....	30
A. Définition	30
B. Douleurs neuropathiques	30
1. Différentes possibilités	31
2. Modification de champs récepteurs.....	31

3.	Potentialisation à long terme	32
4.	Sensibilisation centrale.....	32
VI.	THERAPEUTIQUE.....	33
A.	Evaluation de la douleur	33
1.	Chez l'enfant	34
2.	Chez l'adulte	40
B.	Prise en charge de la douleur	42
1.	Objectifs	42
2.	Antalgiques de palier 1	44
3.	Antalgiques de palier 2.....	45
4.	Antalgiques de palier 3.....	46
5.	Rotation des opioïdes	48
	CHAPITRE 2 : L'ADDICTION – LA DEPENDANCE.....	49
I.	GENERALITES SUR LA DEPENDANCE	49
A.	Définitions	49
1.	La dépendance	49
2.	L'addiction.....	49
3.	Le mésusage	50
4.	L'abus	50
B.	Outils d'évaluation de la dépendance/addiction.....	50
1.	Les 11 critères diagnostic du DSM-V	51
2.	Les 6 critères de l'addiction de la CIM 10	51
C.	Description de la dépendance	52
1.	Mécanisme de la dépendance	52
2.	Circuit de la récompense	52
3.	Renforcements	54
4.	L'addiction est la résultante de plusieurs facteurs.....	55
5.	Les différentes dépendances	57
II.	PHARMACODEPENDANCE AUX OPIOIDES.....	57
A.	Historique des opioïdes.....	57
B.	Modèle spécifique de dépendance aux opioïdes.....	59
C.	Effets indésirables des opioïdes.....	59
1.	Généraux.....	60
2.	Syndrome de sevrage.....	62
3.	Cas de l'hyperalgésie induite.....	62

DEUXIEME PARTIE : DE LA PHARMACODEPENDANCE INDUITE A SON EVENTUELLE ET SOUHAITABLE LIBERATION	63
CHAPITRE 3 : LA QUESTION DE L’IATROGENIE D’UN TRAITEMENT ANTALGIQUE OPIOIDE	63
I. PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE ACTUEL	63
A. En quoi est-ce un problème ?	63
B. Quelles en sont les causes ?	64
1. L’évolution des prescriptions	64
2. La méconnaissance des traitements	64
3. La communication insuffisante / défaut de communication.....	64
4. Retrait du Dextropropoxyphène	65
II. CONTEXTE ACTUEL	65
A. Aux Etats-Unis d’Amérique	65
B. En France	68
III. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANCAISES CONCERNANT LA CONSUMMATION DE MEDICAMENTS ANALGESIQUES DANS LE CADRE DE TRAITEMENT	69
A. Prévalence du nombre de personnes soignées par antalgiques opioïdes.....	69
B. Incidence.....	70
C. Mortalité et surdosage aux antalgiques opioïdes	70
D. Autres chiffres / données	71
IV. ENJEUX, CONSEQUENCES DE CE PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE	73
A. Enjeux sociaux et économiques	73
B. Impacts sur le patient	74
1. Complications physiques	76
2. Complications psychologiques	77
CHAPITRE 4 : LES SOLUTIONS ACTUELLES ET PERSPECTIVES	79
I. UTILISATION D’OUTILS DE DIAGNOSTIC ET DE QUESTIONNAIRES	80
A. Echelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI)	80
B. Echelle Opioid Risk Tool (ORT).....	81
C. Questionnaire.....	82
II. PRISE EN CHARGE ET SUIVI MULTIDISCIPLINAIRE	83
A. Les différents praticiens impliqués.....	83
B. Les stratégies de sevrage et traitements de substitution	83
1. Conduite à tenir à l’arrêt du traitement.....	83
2. Traitements de Substitution aux Opioides.....	85

3. Prise en charge à adopter en cas de complication aiguë : la Naloxone	88
III. ROLE DU PHARMACIEN	90
A. Analyse d'ordonnance et règles de délivrance des antalgiques opioïdes	90
B. Accompagnement	91
1. Conseiller.....	91
2. Informer et orienter son patient	92
3. Médicaments de substitution et voyage.....	94
C. Détecter l'impact négatif des traitements antalgiques opioïdes et des TSO.....	95
D. Communiquer avec les autres professionnels de santé.....	96
IV. NOUVELLES PERSPECTIVES - HYPOTHESES.....	98
A. Nouvelles perspectives mises en place.....	98
1. Renforcer la formation des professionnels de santé	98
2. Amélioration du parcours de soin.....	99
3. Amélioration de la diffusion de l'information.....	99
4. Amélioration des connaissances	100
B. Hypothèses.....	101
CONCLUSION	102
Annexes :.....	104
Bibliographie :.....	108

Liste des figures

Figure 1 Voie de la douleur - schéma simplifié	17
Figure 2 Voie ascendante de la douleur - schéma simplifié.....	25
Figure 3 Fente synaptique entre le neurone périphérique et le neurone médullaire - schéma simplifié	27
Figure 4 Résumé des interactions entre neurones de la voie ascendante, descendante et l'interneurone, dans la substance gélatineuse, dans la transmission de l'information douloureuse ..	29
Figure 5 échelle DAN SFETD	35
Figure 6 échelle NFCS	35
Figure 7 Echelle FLACC SFETD.....	36
Figure 8 Echelle FLACC modifiée SFETD	37
Figure 9 Echelle EVENDOL - source PEDIADOL	37
Figure 10 Echelle Comfort - source PEDIADOL	38
Figure 11 EVA pédiatrique disponible par la SFETD	39
Figure 12 Pain face scale	39
Figure 13 Schéma corporel enfant	40
Figure 14 Echelle Algoplus - SFETD.....	40
Figure 15 Echelle BPS - SFETD	41
Figure 16 Echelle Verbale Simple - SFETD	42
Figure 17 Paliers antalgiques de l'OMS	43
Figure 18 Rotation des opioïdes.....	48
Figure 19 Schéma circuit de la récompense selon la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau ⁽³⁴⁾	53
Figure 20 - Structure chimique de la Morphine	58
Figure 21 Signes cliniques de surdosage aux opiacés selon CATIE.....	61
Figure 22 Les 3 vagues de la Crise des Opioïdes aux Etats-Unis	66
Figure 23 Nombre de décès par jour, aux Etats-Unis, dus aux opioïdes - Source CDC.....	67
Figure 24 Proportion de consommateurs d'antalgiques opioïdes dans la population Française	69
Figure 25 Nombre de surdosages aux opioïdes par 10 000 intoxications médicamenteuses	70
Figure 26 Données épidémiologiques des opioïdes faibles	72
Figure 27 Données épidémiologiques des opioïdes forts	72
Figure 28 Pourcentage d'imputabilité de décès par intoxication médicamenteuse pour chaque substance selon les résultats 2017 du CEIP-A dans l'étude Décès Toxiques par Antalgiques	73
Figure 29 Prévalences de mésusage et d'addiction chez les patients douloureux chroniques	74
Figure 30 Chronologie du sevrage aux opioïdes	77
Figure 31 Extrait plaquette information Bon usage des médicaments antalgiques de l'OFMA	93
Figure 32 Résumé des actions en place et à mettre en place - ANSM.....	100

Liste des tableaux

Tableau 1 Nomenclature des fibres de la douleur	18
Tableau 2 11 critères diagnostic du DSM-V	51
Tableau 3 6 critères de l'addiction selon la CIM-10	51
Tableau 4 "Les interactions des facteurs à l'origine de l'addiction" - Traité d'Addictologie.....	56
Tableau 5 Echelle POMI.....	80
Tableau 6 Echelle ORT	81
Tableau 7 Questionnaire pour les patients traités par antalgiques opioïdes	82
Tableau 8 Rappels règles de prescription et de délivrance des médicaments opioïdes	91
Tableau 9 Médicaments de substitution et voyage	95

Liste des abréviations

- AAE : acides aminés excitateurs
- ADP : accès douloureux paroxystiques
- AFVD : association francophone pour vaincre la douleur
- AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens
- AITC : isothiocyanate d'allyle
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- AMPA : amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
- ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ASIC : acid sensing ion channels
- ATV : aire tegmentale ventrale
- BHD : buprénorphine haut dosage
- BMO : bilan médicamenteux optimisé
- BNPV : banque nationale de pharmacovigilance
- BPM : bilans partagés de médication
- BPS : behavioral pain scale
- CAARUD : centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
- CaMKII :Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II
- CBD : cannabidiol
- CEIP-A : centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance
- CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} édition
- CLUD : comité de lutte contre la douleur
- CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance
- CSAPA : centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
- CSP : code la santé publique
- DA : dopamine
- DAN : douleur aiguë du nouveau-né
- DN4 : diagnostic douleur neuropathique 4
- DOP : dépendance des opioïdes de prescription
- DSM-V : diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5^{ème} édition
- DTA : décès toxiques par antalgiques
- ECPA : échelle comportementale pour personnes âgées
- ELSA : équipe de liaison et de soin en addictologie
- EN : échelle numérique
- EVA : échelle visuelle analogique
- EVENDOL : évaluation enfant douleur
- EVS : échelle visuelle simple
- FAR : fentanyl d'action rapide
- FLACC : face legs activity cry consolability
- GABA : acide gamma-aminobutyrique

- HPETE : acide hydroxyperoxyeicosatétraénoïque
- IASP : international association for the study of pain
- IM : intramusculaire
- IV : intraveineux
- LPS : lipopolysaccharide
- MOP : mésusage des opioïdes de prescription
- MSO : médicaments de substitution aux opioïdes
- NA : noyau accumbens
- NFCS : neonatal facial coding system
- NK1 : neurokinine 1
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- OFMA : observatoire français des médicaments antalgiques
- OMS : organisation mondiale de la santé
- ORT : opioid risk tool
- PA : potentiel d'action
- PCA : patient autocontrolled analgesia
- PKA : protéine kinase A
- PKC : protéine kinase C
- POMI : prescription opioids misuse index
- SDC : structure de prise en charge de la douleur chronique
- SP : substance P
- THC tétrahydrocannabinol
- TRP : transient receptor potential
- 4-HNE : 4-hydroxynonanal
- 5HT/NAd : sérotonine/noradrénaline

INTRODUCTION

L'addiction est aussi ancienne que l'histoire des Hommes. Son existence a toujours été et ses facettes effrayantes, que nous connaissons tous, aussi. L'humain est un être de vulnérabilité et ce trait explique que l'addiction ait pu s'immiscer en lui. Elle est un phénomène insidieux et souvent imprévu, qui une fois installée chez sa victime demandera un grand contrôle psychique et physique pour s'en défaire.

Nous connaissons tous l'addiction au tabac, plus exactement à la nicotine, au cannabis, à la cocaïne, à l'héroïne... il est souvent rassurant de se dire que cet événement est hors du commun, que nous en entendons parler mais que nous ne sommes pas concernés, de se dire que ça n'arrive qu'à autrui, que nous sommes inatteignables et que ça ne concerne que des substances dites « dures », dont l'accès est complexe, ou des comportements particuliers, tels que l'addiction aux jeux d'argent ou au sexe...

Or, l'addiction peut impacter tout quidam, sans même que l'individu ne s'en aperçoive. De plus, son objet de convoitise ne concerne pas forcément l'usage de drogues illicites.

Il est souvent surprenant pour des personnes d'entendre que des addictions à certains médicaments peuvent se déclarer et plongent des patients dans le cercle vicieux de la dépendance.

C'est pourtant le cas des médicaments antalgiques opioïdes utilisés dans le cadre du traitement de la douleur. Ce sont des substances dérivées de l'opium, puissante drogue psychoactive, très largement consommées en France, par près de 12 000 000 de personnes.

Comment une addiction, une dépendance peut-elle survenir sur prescription ? Et plus précisément, comment les antalgiques opioïdes ont-ils pu déclencher des phénomènes d'addiction, de mésusage, de dépendance et de surdosage chez des patients les consommant ? Quelles en sont les causes ?

Ce sont ces questions qui ont donné la genèse de cet écrit et qui l'ont guidé.

Ce travail a été divisé en deux grandes parties : la première concerne les données de physiopathologie de la douleur, ainsi que les thérapeutiques disponibles à ce jour, et resitue les notions d'addiction et de dépendance en expliquant les mécanismes impliqués.

La seconde décrit la situation actuelle du problème sanitaire qu'engendre les antalgiques opioïdes, en France et outre-Atlantique, son ampleur, ses enjeux, et expose les solutions actuelles mises en place pour y remédier, les éventuelles mesures à prendre pour améliorer l'usage des antalgiques opioïdes sans engendrer d'effets indésirables addictologiques, tout en décrivant le rôle que le pharmacien d'officine a et aura à jouer dans cette prise en charge médicamenteuse particulière.

PREMIERE PARTIE : DU PHENOMENE DOULEUREUX A L'ADDICTION

CHAPITRE 1 : LA DOULEUR

I. SOMESTHESIE

La somesthésie fait partie de la sensibilité du corps au même titre que les autres sens que sont l'audition, la vision, l'olfaction, la gustation et l'équilibration.

Cette somesthésie⁽¹⁾ est elle-même divisée en quatre versants :

- le toucher : tact épicrotique, taille, forme et texture des objets, leur mouvement sur la peau
- la proprioception : sensibilité profonde, position et mouvement des membres et du corps
- la nociception : **perception de la douleur**
- le sens thermique : permet de percevoir le chaud et le froid

Ces sensations permettent au corps d'apprécier l'environnement qui l'entoure et de savoir ce qu'il est en train de faire. Grâce à ces sensations, qui sont donc fondamentales, nous pouvons nous situer dans l'espace environnant et connaître notre corps par cœur sans même avoir besoin de le regarder ou de réfléchir à savoir où se trouve telle ou telle partie de ce dernier.

II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA DOULEUR

A. Définition

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP)⁽²⁾, "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes".

La douleur reposant donc avant tout sur le ressenti du patient, cela la rend difficile à quantifier et à qualifier. De plus, elle n'est pas systématiquement liée à une lésion, c'est une caractéristique qui complexifie encore son étude.

Elle est une perception, un ressenti qui est basé sur un ensemble d'informations appelé : nociception.

La nociception est un processus sensoriel à l'origine de signaux nerveux qui vont déclencher la douleur.

B. Les différents types de douleur

Une douleur peut être :

- **aiguë** ⁽³⁾ : elle est liée à une atteinte tissulaire brutale telle qu'un traumatisme, une lésion inflammatoire, une distension d'un viscère... Elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueurs, élévation de la pression artérielle) et à une anxiété.

C'est un **signal d'alarme** dont le but est d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité. Elle est normalement de **courte durée** et d'ordre **physiologique**. **L'information est proportionnelle au stimulus**, avec un but de **protection**.

- **chronique** ⁽³⁾ : c'est un **syndrome multidimensionnel** exprimé par la personne qui en est atteinte. Il y a douleur chronique, quelles que soient sa topographie et son intensité, 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 ; réponse insuffisante au traitement ;
- détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail.

On distingue différentes étiologies menant aux douleurs chroniques :

- douleur chronique par **excès de nociception** : le stimulus qui donne la douleur est surexprimé
- douleur chronique **neuropathique** : par lésion du système nerveux qui va fausser la transmission du stimulus (qui n'est pas forcément d'origine douloureuse)
- douleur chronique **psychogène** : à l'origine elle n'existe pas, c'est le cortex qui la crée

- douleur chronique **spontanée** : douleur importante qui apparaît subitement et sans raison apparente.

La douleur chronique est presque **insoignable**. Elle est **invalidante, autoentretenue**, avec souvent un impact émotionnel négatif important.

Cette douleur n'est **pas proportionnelle au stimulus**, si jamais il en existe un, et **sans rôle protecteur** pour l'organisme.

C. Epidémiologie de la douleur pathogène

En Europe⁽⁴⁾, une prévalence de 15% de la population générale est atteinte de douleur chronique d'une durée supérieure ou égale 6 mois et 17% de la population générale aura éprouvé une douleur au cours du dernier mois.

En France, la prévalence est d'environ 31,7% pour les douleurs chroniques d'une durée strictement supérieure à 3 mois et de 28% pour celles d'une durée supérieure ou égale à 12 mois.

D. Voies de la douleur

Dans ce paragraphe, je décrirai ces voies de façon globale puis de manière plus détaillée, segment par segment, dans les paragraphes suivants.

L'influx naît au niveau des récepteurs périphériques de la douleur, les nocicepteurs, et va engendrer un potentiel d'action (PA) qui sera transmis le long de la fibre nerveuse périphérique. Divers relais et modulations de ce PA vont se faire au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière puis, en remontant vers le cortex, une intégration se fera au niveau du cerveau qui transformera ce PA en message conscient, en sensation douloureuse (figure 1).

Il est important de préciser que cette sensation douloureuse sera perçue de façon plus ou moins intense selon les personnes compte tenu de la composante émotionnelle de chacun impliquée.

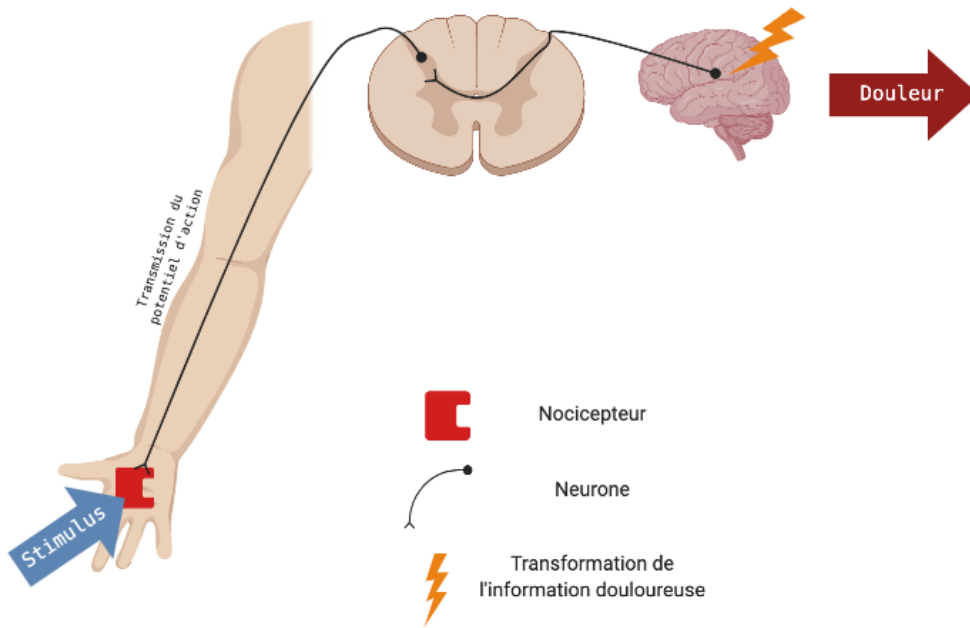


Figure 1 Voie de la douleur - schéma simplifié

III. LE PREMIER NEURONE NOCICEPTIF

A. Généralités

Les neurones peuvent être classés selon une nomenclature (voir tableau 1 ci-dessous).

Les neurones $A\alpha$, dits de type A, sont les plus gros neurones en terme de diamètre et sont ceux qui possèdent la gaine de myéline la plus importante.

Les neurones $A\beta$ et $A\delta$, qui sont également des neurones de type A, ont des gaines de myéline moins importantes et enfin les neurones de type C sont totalement dépourvus de gaine de myéline.

La présence ou non d'une gaine myéline a un impact sur la vitesse de transmission de l'information somesthésique.

En effet, plus un neurone est « gros », plus il a de gaine de myéline et par conséquent plus l'information va vite.

Inversement, plus un neurone est petit et dépourvu de gaine de myéline, plus l'information sera transmise lentement.





Nomenclature	A α	A β	A δ	C
Visuel de la fibre				
Vitesse m/s	100	55	15	1
Diamètre (μM)	13-20	6-12	1-5	< 1,5
Caractéristiques des récepteurs concernés	Propriocepteur	Mécanorécepteur	Douleur température	Douleur température

Tableau 1 Nomenclature des fibres de la douleur

Concernant la douleur, ce sont les fibres A δ et C qui sont en jeu :

- fibres A δ , petite gaine de myéline : la douleur est rapide, localisée, précise et prodigue un aspect discriminatif, une sensation douloureuse. Ces fibres vont, par exemple, permettre le retrait de la main si celle-ci se trouve sur une plaque de cuisson brûlante.

Par ailleurs, ces fibres sont résistantes aux antalgiques (traitements contre la douleur) mais sensibles aux anesthésiques (traitements qui suppriment toute sensation, douleur incluse, de façon locale ou générale).

- fibres C : donneront une douleur tardive, diffuse, lente et liée essentiellement à l'émotion, à la souffrance. Elles sont extrêmement sensibles aux antalgiques.

B. Dermatome

Un dermatome est une zone cutanée innervée par les fibres nerveuses sensibles d'une seule racine nerveuse⁽⁵⁾.

Autrement dit, un neurone d'une zone cutanée, ou partie du corps, donnée va arriver à un endroit précis de la moelle épinière pour transmettre l'influx nerveux et il y a une correspondance entre l'innervation cutané et l'organisation des nerfs spinaux.

On compte 31 paires de nerfs spinaux soit autant de dermatomes à la surface du corps.

Cependant, le recouvrement des dermatomes fait que l'information peut ne pas être précise, notamment si des dermatomes se chevauchent comme par exemple au niveau du dos où il sera difficile de préciser où se localise réellement la douleur.

C. Capteurs de la douleur : nocicepteurs

⁽⁶⁾Le plus souvent, il est admis qu'il n'existe pas de structure spécifique histologiquement individualisée, pour capter la douleur. Les messages nociceptifs naissent au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères. Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, classées en fibres myélinisées et non myélinisées comme cité précédemment.

Les caractéristiques communes aux nocicepteurs sont :

- qu'ils possèdent un seuil élevé de déclenchement de l'influx nerveux douloureux
- qu'ils ont une activité dont l'intensité est proportionnelle à celle de la stimulation
- qu'ils sont dotés d'une capacité de sensibilisation : c'est-à-dire que lors d'une répétition de stimulations nociceptives, le seuil de déclenchement sera abaissé et il y aura une augmentation de l'activité du nocicepteur. Autrement dit, une stimulation initialement non douloureuse peut devenir douloureuse selon cette capacité de sensibilisation
- qu'ils peuvent être « silencieux » normalement mais actifs dans des processus inflammatoires. C'est le cas des nocicepteurs articulaires et viscéraux, ils ne s'activeront uniquement en présence d'un environnement spécifique.

Il existe différents types de nocicepteurs⁽⁶⁾ :

- **nocicepteur unimodaux** ou dits mécanonocicepteurs : ils sont activés uniquement par des stimuli mécaniques intenses et mettent en jeu les fibres A δ
- **nocicepteurs polymodaux** : ce sont les plus nombreux, ils répondent à des stimuli aussi bien mécaniques, que thermiques ou chimiques... ils sont surtout associés aux fibres C.

D. Bases moléculaires

Divers canaux sont impliqués dans la douleur. La plupart d'entre eux appartiennent à la famille des TRP (Transient Receptor Potential) et sont des nocicepteurs.

Ils sont températures-dépendants, certains étant activés par le froid et d'autres par le chaud :

- TRPA1 et TRPM8 : détectent les brûlures par le froid
- TRPV1 et TRPV2 : détectent les brûlures par le chaud.

Ces différents récepteurs peuvent se trouver sur un même neurone et peuvent expliquer le fait qu'il est parfois impossible de distinguer une brûlure par le froid d'une par le chaud.

1. Canal de type TRPV1

Ce canal appartient à la famille des Transient Receptor Potential de type vanilloïde. Il est dit ionique non sélectif et, suite à un stimulus, induit un courant entrant de cations, calcium et sodium surtout, qui entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire.

C'est un homotétramère dont les sous-unités qui le composent possèdent plusieurs sites de phosphorylation : pour la CaMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II), pour la PKA (protéine kinase A) et la PKC (protéine kinase C)⁽⁷⁾.

Il possède aussi de nombreux sites de glycosylations et ces différents sites, de glycosylations et de phosphorylations, jouent un rôle majeur dans la régulation de l'activité de TRPV1.

On le retrouve exprimé par les neurones sensitifs des ganglions rachidiens dorsaux et trigéminaux et des afférences sensitives positives pour ce canal ont été identifiées dans la vessie, le tractus gastro-intestinal et la peau.

Sa conformation, ouverte ou fermée, est modulée par deux sortes de molécules : les agents activateurs, qui favoriseront son ouverture, et les agents inhibiteurs, qui déclencheront sa fermeture.

Les autres propriétés du canal TRPV1 sont :

- qu'il est sensible à la chaleur, au pH : c'est donc un **nocicepteur thermique**
- qu'il est sensible à des drogues ou autres substances comme la capsaïcine (molécule naturellement présente dans le piment)
- que divers médiateurs tels que les HPETE (acide hydroxyperoxyeicosatétraénoïque), qui sont des dérivés de l'acide arachidonique libérés lors de lésions cellulaires, et l'anandamide (analogue du THC) peuvent activer ce canal.

Ce canal a un rôle dans les processus inflammatoires ainsi que dans la transmission de la douleur et devient donc une cible thérapeutique d'intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Au vu de cet intérêt, une pharmacologie s'est développée pour trouver des agonistes ou des antagonistes, pour mimer ou enlever la douleur liée à la chaleur. Cela permettrait soit de

désensibiliser le récepteur de la douleur (action des agonistes) soit d'induire une forte augmentation de calcium dans la cellule, ce qui provoquerait une altération de la terminaison nerveuse et donc la mort cellulaire (action des antagonistes) ainsi qu'une perte de sensibilité à la douleur.

Les études à ce sujet restent en cours de développement.

2. Canal TRPM8

Ce canal appartient à la famille des Transient Receptor Potential de type mélastatine. C'est un canal cationique non sélectif perméable au Ca^{2+} , activé directement par des températures froides et des agonistes chimiques tels que le menthol. C'est un capteur bien établi des températures froides environnementales, présent dans les neurones sensoriels périphériques, où son activation évoque des potentiels de dépolarisation et d'action⁽⁸⁾. Ce canal est donc un **nocicepteur du froid** et est dit **polymodal** car il est sensible au froid ainsi qu'à certaines substances chimiques comme le menthol.

L'activité de TRPM8 est régulée par un certain nombre de voies de signalisation cellulaires, notamment par les phosphoinositides et l'activation de la phospholipase C. Ses activateurs, le froid et le menthol, sont utilisés depuis de nombreuses années comme analgésiques locaux.

Les corps cellulaires des neurones sensibles à la température sont situés dans les ganglions du trijumeau et dans les ganglions de la racine dorsale ; les processus périphériques de ces neurones sont principalement des fibres neuronales C et A δ .

Dans l'ensemble, TRPM8 joue un rôle majeur dans la perception des températures de refroidissement ambiantes nocives et inoffensives. Il agit comme médiateur de l'analgésie induite par le froid et joue un rôle dans l'hypersensibilité au froid dans des conditions physiopathologiques.

3. TRPA1

Le canal de récepteur transitoire d'ankyrine 1 (TRPA1) est un canal cationique non sélectif appartenant à la superfamille des canaux TRP. Il est principalement exprimé dans les neurones sensoriels et sert de capteur irritant pour beaucoup de composés électrophiles.

Ce canal TRPA1 est impliqué dans la douleur, les démangeaisons et les maladies respiratoires, et les antagonistes de TRPA1 ont été activement recherchés en tant qu'agents thérapeutiques. Les corps cellulaires des neurones de la sensibilité portant ce canal sont situés dans les ganglions du trijumeau et dans les ganglions de la racine dorsale.

Pour que TRPA1 soit considéré comme une bonne cible thérapeutique pour la douleur, il doit être actif dans le contexte de certains états pathologiques. Les activateurs les plus connus de TRPA1, cependant, sont le froid et un ensemble d'agonistes électrophiles exogènes qui forment des adduits covalents avec des résidus protéiques de ce canal (que je ne détaillerai pas dans ce travail). Des exemples de tels agonistes covalents, donc activateurs de ce canal, sont l'isothiocyanate d'allyle (AITC) du wasabi, le cinnamaldéhyde à partir d'extraits de cannelle, l'allicine à partir d'extrait d'ail, l'acroléine dans les gaz d'échappement de diesel et d'autres substances nocives telles que les gaz lacrymogènes. TRPA1 peut donc clairement fonctionner en tant que chimiosenseur nociceptif et peut avoir évolué en partie à cette fin⁽⁹⁾.

Ce canal est aussi activé par un métabolite du cyclophosphamide, médicament anticancéreux, qui s'appelle l'acroléine. Généralement, cet anticancéreux donne des douleurs très importantes dans la vessie induites par la stimulation de TRPA1 dans cet organe. Ce métabolite est hydrosoluble et va s'accumuler dans les urines, stagner dans la vessie et induire une douleur à ce niveau en activant ce canal.

Le 4-hydroxynonanal (4-HNE) active également ce canal et va induire de la douleur. C'est un métabolite membranaire libéré suite à un stress oxydatif qui peut être déclenché par un traitement anticancéreux, une inflammation ou autre. Cela explique que certains anticancéreux, qui induisent un stress oxydatif, puissent déclencher des douleurs.

Le lipopolysaccharide (LPS) membranaire des bactéries peut lui aussi activer ce canal TRPA1. L'exemple de l'infection dentaire (carie) par une bactérie est représentatif de l'activation de TRPA1 par le LPS bactérien. Il y aura dans ce cas une douleur à la pulpe dentaire, qui est un tissu riche en canaux TRPA1, car il y aura une prolifération bactérienne, et donc des LPS, qui activeront ces canaux.

4. Récepteurs aux protons

Ces récepteurs correspondent aux canaux ASIC (Acid Sensing Ion Channels). Ils sont directement activés par les protons, ions H^+ , qui induisent un courant principalement sodique, calcique et rapide. Autrement dit, ces canaux sont activés par l'acidité ($pH < 7$)⁽¹⁰⁾.

En cas d'inflammation ou d'ischémie, autour d'une tumeur, d'une fracture ou d'un œdème, lors d'une infection locale ou d'une blessure oculaire ou encore d'ulcère gastrique, le pH tissulaire diminue. Cette baisse de pH a plusieurs origines : production par le métabolisme et accumulation dans les tissus d'acides et de CO₂ durant une hypoxie et une ischémie, libération d'acides par les cellules lésées, sécrétion active d'acide lactique par les leucocytes présents au site de l'inflammation, dégranulation des contenus vésiculaires. Le pH peut alors descendre localement en dessous de 5. Cette acidose contribue directement à la genèse de la douleur et de l'hypersensibilité inflammatoire en activant ces canaux.

Ces canaux sont retrouvés sur des neurones polymodaux qui interviennent les douleurs inflammatoires et neuropathiques. La plupart des ASIC sont exprimés au niveau du système nerveux central, notamment dans le cortex, dans l'hippocampe et dans le cervelet mais on peut également les retrouver au niveau de la peau, des muscles (lorsque l'on ressent une crampe, ce sont ces canaux qui sont activés), du cœur et de l'estomac.

Leur inhibition par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'acide acétylsalicylique, le diclofénac et l'ibuprofène, souligne le potentiel que ces canaux représentent pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques à action analgésique.

IV. LE CIRCUIT SPINAL

Les **fibres Aδ et C** arrivent au niveau de la **moelle épinière et font leur premier relai**. Elles font des relais avec des centaines de neurones, et, à ce niveau-là, on a un **traitement de l'information**. Nous allons voir les différents traitements de l'information au niveau du premier relai.

A. Réflexe local

Au niveau local, il y a des boucles réflexes. Le réflexe local, qui entre autre, met en jeu les motoneurones, correspond au réflexe de retrait qui se déclenche suite à un stimulus sensoriel, le plus souvent douloureux⁽¹¹⁾.

Pour mieux comprendre ce réflexe, prenons l'exemple d'une personne qui marche pieds nus sur une punaise : le stimulus, qu'est la punaise sous le pied, va activer les capteurs mécaniques, par la pression de la pointe, et chimiques, par la destruction des tissus qui entraîne une libération de substances comme citées précédemment, et cela va générer une information douloureuse qui remonte jusqu'à la moelle épinière. C'est à ce niveau que la boucle réflexe va se mettre en place pour retirer la jambe.

Le fait de retirer la jambe est un réflexe complexe. C'est un réflexe polysynaptique, qui implique plusieurs neurones, car il faut contrôler différents groupes de muscles.

Dans le cas pris en exemple, il s'agira de ceux de la jambe qui touche la punaise et de ceux de l'autre jambe. En effet, quand la punaise se plante, les muscles fléchisseurs de la jambe touchant la punaise sont stimulés et les extenseurs sont inhibés, tout cela pour permettre à la jambe de se lever.

Pour éviter une chute suite à ce déséquilibre physique, il faut donc contrôler la jambe opposée pour qu'elle s'étende et fournisse un appui.

Ces circuits réflexes courts permettent des réactions « peu élaborées » mais rapides pour protéger l'organisme.

B. Voie ascendante

Il existe 3 grands neurones qui sont impliqués dans les voies de la nociception (voir figure 2) :

- le premier, **neurone périphérique** : part du capteur, nocicepteur, et va jusqu'à la moelle épinière où il décusse. La décussation correspond au passage de la fibre nerveuse d'un côté du corps, par exemple droit, à l'hémisphère controlatéral du cerveau, donc gauche ici. L'information perçue par le corps droit est traitée dans l'hémisphère cérébrale gauche et inversement
- le deuxième, **neurone médullaire** : fait relai entre la moelle épinière et le thalamus
- le troisième, **neurone thalamique** : relaie l'information entre le thalamus et le cortex.

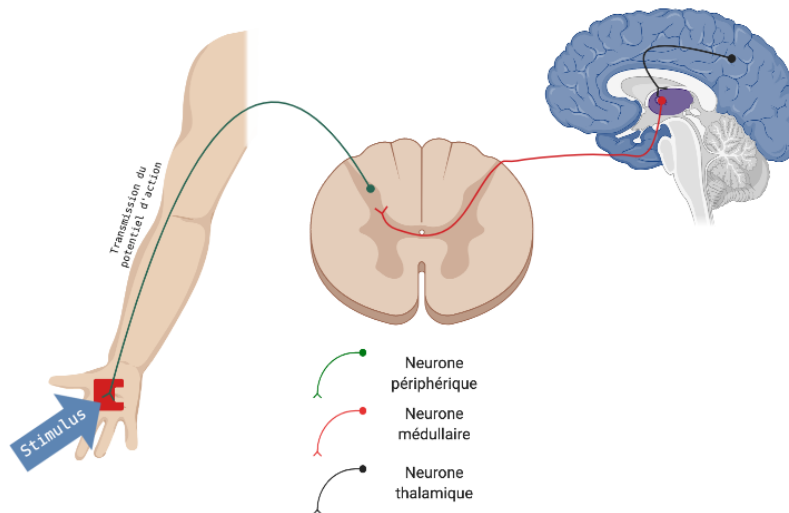


Figure 2 Voie ascendante de la douleur - schéma simplifié

Entre le message douloureux périphérique et la perception de la douleur, il existe ainsi une cascade électrique et chimique qui se divise en quatre étapes distinctes et qui constituent la voie ascendante de la douleur⁽¹²⁾ :

- la **transduction** : le message sensoriel est codé pour transmettre l'information nociceptive du nocicepteur vers la corne postérieure de la moelle épinière. Cette transduction est faite par des récepteurs canaux qui dépolarisent la terminaison libre des nocicepteurs, activant ainsi des canaux sodiques voltage-dépendant permettant la génération et la propagation d'un potentiel d'action. Au niveau de la terminaison centrale du nocicepteur dans la corne postérieure de la moelle, les potentiels d'action vont provoquer l'entrée de calcium qui permettra la libération de nombreux neuromodulateurs et molécules de signalisation dans la fente synaptique. Il existe à ce niveau une modulation du signal nociceptif de type excitateur ou inhibiteur

- la **transmission** : le potentiel d'action douloureux chemine dans le nocicepteur jusqu'à la corne dorsale de la moelle où il sera transmis au neurone médullaire, appelé spinothalamique. Ce deuxième neurone croise immédiatement dans la moelle en passant sous le canal de l'épendyme pour former la voie spinothalamique en position ventrolatérale de la moelle et conduit l'information jusqu'à différentes régions des complexes ventrobasal et centromédian du thalamus somatosensoriel où il fera un contact synaptique avec le troisième neurone

- la **modulation** : c'est l'ensemble des mécanismes par lesquels l'information nerveuse des nocicepteurs peut être modulée au niveau spinal mais aussi central. En particulier, il existe des contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs

- la **perception** : elle est effective lorsque l'information douloureuse atteint le cerveau par les voies thalamocorticales. Le troisième neurone, thalamocortical, conduit ensuite les informations nociceptives vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques. Les centres supérieurs de la douleur permettent de réaliser la complexité de l'équilibre entre les composantes sensorielles/discriminatives et affectives/émotionnelles de la douleur. L'activation du cortex préfrontal pourrait être en rapport avec les aspects cognitifs de la perception douloureuse.

C. Transmissions chimiques

Les neurotransmetteurs entre le premier et le deuxième neurone, donc au niveau de la moelle épinière, principalement responsables de la transmission des messages nociceptifs sont de deux groupes⁽⁶⁾ (la figure 3 ci-dessous illustre les propos suivants). Il y a :

- les **acides aminés excitateurs** (AAE) dont surtout le **glutamate** : il agit sur les récepteurs AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) post-synaptiques. Ce glutamate est libéré par exocytose par le neurone périphérique grâce au potentiel d'action (PA) qui parcourt ce dernier. Ce PA active des canaux calciques qui eux-mêmes permettront à des vésicules, présentes en pré-synaptique dans le neurone périphérique, de dégranuler, donc libérer le glutamate, dans la fente synaptique entre le neurone périphérique et le neurone médullaire

- les **neuropeptides** dont la **substance P** principalement : la substance P (SP) induit des potentiels post-synaptiques excitateurs qui sont lents. La dépolarisation du neurone étant lente, nous ne sommes pas en présence d'une transmission d'information mais d'une potentialisation de la transmission et d'une prolongation de l'action du glutamate. En effet, cette SP libérée va se fixer

sur récepteurs NK1 et entraîne suite à cela une activation supplémentaire des récepteurs NMDA renforçant ainsi l'action du glutamate.

Il existe donc une interaction entre le glutamate et la substance P et il s'en suit dès lors une cascade complexe d'évènements aboutissant à une **hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux** et à une **hyperalgésie**.

Il est à noter qu'il existe de nombreuses autres substances, dont des inhibitrices comme le GABA, les enképhalines et autres, sont également libérées dans ces fentes synaptiques.

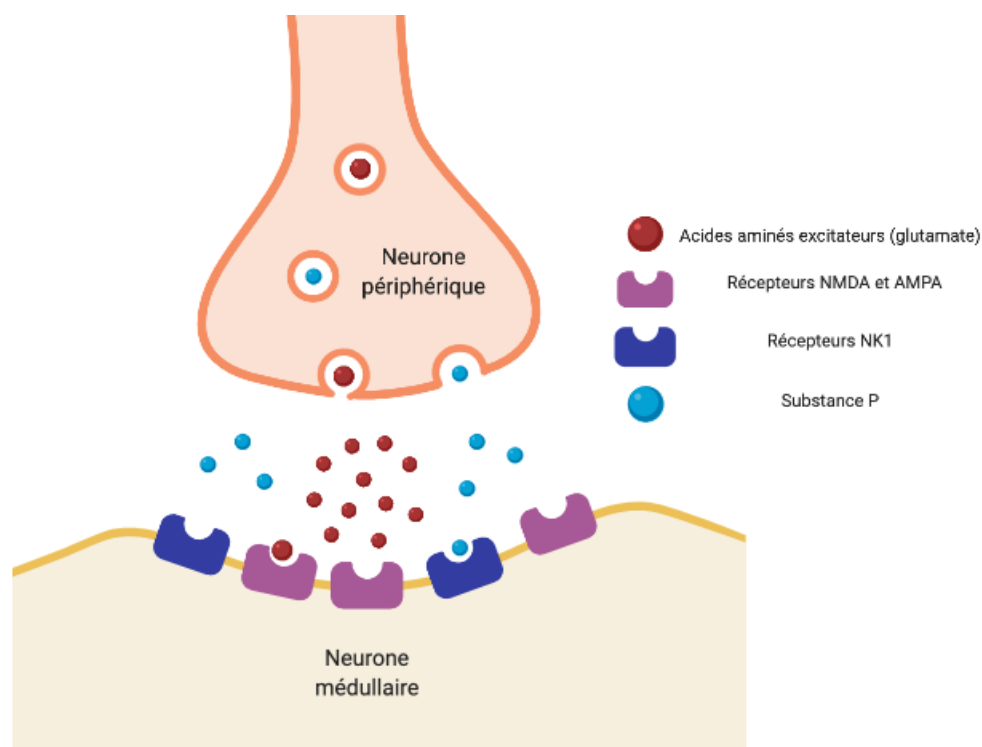


Figure 3 Fente synaptique entre le neurone périphérique et le neurone médullaire - schéma simplifié

D. Voie descendante

Alors que la voie ascendante est responsable de la transmission du signal de douleur jusqu'au cerveau, la voie descendante est essentiellement chargée de **contrôler** et **d'inhiber la voie ascendante**⁽¹³⁾.

Les zones importantes de la voie descendante comprennent la matière grise péri-aqueducule du tronc cérébral et le noyau raphé magnus de la moelle épinière. Lorsqu'ils ne sont pas inhibés, les

neurones émergent de la matière grise périaqueducule et vont descendre au noyau raphé magnus et à la synapse avec un deuxième neurone. Ce deuxième neurone est de type sérotoninergique/noradrénergique (5HT/NAd). Ce neurone se dirigera vers la corne dorsale de la moelle épinière et viendra se placer non loin de la fente synaptique constituée par les neurones périphérique et médullaire de la voie ascendante. Le rôle du neurone 5HT/NAd consiste à inhiber ou à contrôler la communication entre le neurone périphérique et le neurone médullaire de la voie ascendante, contribuant ainsi à contrôler les signaux de douleur qui montent.

Il exerce ce rôle en libérant de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces substances auront 2 conséquences :

- **inhibition** de la **libération de SP** par le neurone pré-synaptique (neurone périphérique) en se fixant sur des récepteurs pré-synaptiques
- **stimulation** d'un petit neurone, situé dans la corne dorsale de la moelle épinière et non loin de la fente synaptique décrite ci-dessus, appelé **interneurone**. Ce dernier est en fait un neurone à opioïdes car il va libérer des opioïdes endogènes, tels que les enképhalines, dans le but d'inhiber la voie ascendante de la douleur.

L'enképhaline, comme tous les opioïdes, fera deux choses au niveau de la fente synaptique. Premièrement, elle empêchera le neurone présynaptique de libérer la substance P, et deuxièmement, elle empêchera le neurone post-synaptique de se dépolariser et arrêtera ainsi la poursuite de l'impulsion de l'influx douloureux jusqu'au thalamus.

Dans l'ensemble, les opioïdes tels que les enképhalines inhiberont la voie ascendante de la douleur.

Chaque structure citée ayant un rôle dans la genèse ou la modulation de la douleur peut faire l'objet d'une cible thérapeutique.

La figure 4 ci-dessous résume les principaux mécanismes décrits dans ce paragraphe.

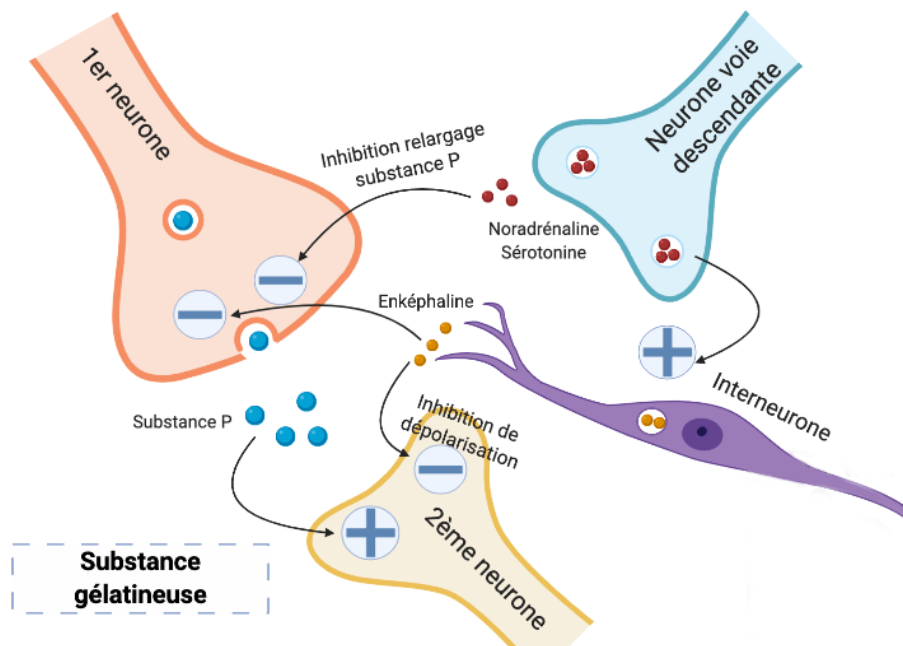


Figure 4 Résumé des interactions entre neurones de la voie ascendante, descendante et l'interneurone, dans la substance gélatineuse, dans la transmission de l'information douloureuse

E. Modulation de la douleur : théorie du portillon

La « théorie du portillon », ou gate control, modélisée par Melzack et Wall⁽¹⁴⁾, décrit qu'il existe un équilibre d'une balance entre deux activités exercées différemment sur les neurones nociceptifs non spécifiques spinaux, qui donnent les faisceaux ascendants de la douleur. Certaines sont activatrices d'origine segmentaire périphérique et sont véhiculées par les fibres A δ et C de la nociception, d'autres sont inhibitrices et à la fois d'origine segmentaire périphérique, véhiculées par les fibres non nociceptives, dites de sensibilité tactile légère, et supraspinales.

De ce fait, la douleur n'est ressentie uniquement si le neurone médullaire est activé et que l'équilibre va en faveur des activités excitatrices, soit par un excès de fibres nociceptives, soit par un déficit des contrôles inhibiteurs.

Dans le modèle de cette théorie, l'activation des fibres de la sensibilité tactile légère inhibe les réponses des neurones médullaires à des stimulations nociceptives grâce à des inhibitions exercées par l'intermédiaire de l'activation de l'interneurone présent dans la corne dorsale de la moelle épinière, et plus précisément dans la substance gélatineuse.

En conclusion, activer les fibres de la sensibilité tactile légère augmenterait l'activité de l'interneurone inhibiteur, fermerait le portillon et bloquerait ainsi la transmission de l'information nociceptive vers les structures supraspinales. A l'inverse, activer les fibres nociceptives A δ et C

inhiberait l'interneurone inhibiteur, ouvrirait le portillon et favoriserait la transmission de l'information douloureuse.

De façon plus globale, si la sensibilité tactile prédomine, par rapport aux fibres nociceptives, elle « ferme » le portillon et ne laisse pas passer l'information douloureuse et inversement.

Ce modèle explique le réflexe que nous avons de tenir ou frotter une zone douloureuse de notre corps. Cela permet d'atténuer la douleur de façon physiologique.

V. PATHOLOGIE

A. Définition

Il existe deux grandes catégories de douleur pathologiques⁽¹⁵⁾ :

- l'**hyperalgie** : est une augmentation de la douleur en réponse à un stimulus normalement responsable de douleurs. Cela est dû soit à un abaissement du seuil d'activation du potentiel d'action qui induit l'influx nerveux, soit à une intensité plus élevée de la réponse douloureuse que la normale
- l'**allodynie** : est une douleur en réponse à un stimulus qui normalement ne provoque pas de douleur. Autrement dit, une information sensorielle devient une information nociceptive.

B. Douleurs neuropathiques

Elles correspondent à une atteinte directe du système nerveux de la douleur.

Cette atteinte du système nerveux peut survenir dans un contexte neurologique évident (douleur suite à un zona, neuropathie diabétique douloureuse, douleur centrale post-accident vasculaire cérébral...). Elle peut apparaître aussi dans un contexte non neurologique comme les suites post-opératoires ou la chirurgie étant souvent responsable de lésions nerveuses.

En France, 30% de la population générale adulte est atteinte de douleurs chroniques et 7% de ces douleurs sont de type neuropathique, avec un pic d'apparition de ces dernières entre 50 et 64 ans⁽¹⁶⁾.

1. Différentes possibilités

En diagnostic, des questionnaires, tels que le DN4 (cf annexe 1), permettent de différencier les douleurs neuropathiques des autres types de douleurs.

Elles se caractérisent par des douleurs de types brûlures ou décharges électriques avec à l'examen clinique une hypoesthésie ou, au contraire, une allodynie. Ces douleurs sont souvent associées à des signes sensitifs non douloureux (paresthésies, engourdissement, prurit)⁽¹⁷⁾.

Plus généralement, les douleurs neuropathiques peuvent être dues à :

- une hyperexcitabilité neuronale
- des décharges spontanées des neurones (en pré ou post synaptique, sans aucune raison). On a alors des foyers de décharge ectopiques (zones le long du neurone qui se mettent à avoir des activités alors qu'il ne devrait pas y en avoir)
- une activité basale augmentée (tout neurone a une activité basale avec de petits PA)
- un élargissement du champ récepteur (on capte le stimulus sur une zone plus large donc le nocicepteur est plus facilement stimuable)
- une augmentation des connexions neuronales
- un mécanisme de plasticité (on a une modification anatomique, chimique ou fonctionnelle des neurones).

2. Modification de champs récepteurs

Le champ récepteur correspond à la zone où un neurone donné peut capter des stimuli. La hausse d'activité provenant du site sensoriel de la lésion entraîne une augmentation de l'excitation neuronale par l'intermédiaire des sites récepteurs NMDA. Cette excitation est facilitée par la libération de neuropeptides (substance P, ...). Suite à cela, une extension des champs récepteurs est créée et différents signes d'hyperexcitabilité neuronale induisant un accroissement de la douleur vont se déclencher. Une modification des champs récepteurs peut donc aboutir à une hyperalgie.

3. Potentialisation à long terme

La potentialisation à long terme fait partie des mécanismes de protection de l'organisme face à la douleur. Elle se caractérise par le fait que les neurones de la nociception vont garder « en mémoire » les événements douloureux qui les ont activés par le passé. Ces neurones nocicepteurs vont, suite à ces stimuli aversifs, abaisser leur seuil de déclenchement du potentiel d'action et donc devenir activables par des stimuli moins importants qu'à l'origine.

Par conséquent, face à un même stimulus, qui initialement était perçu comme « faible », le corps déclenchera une douleur « forte » via ce mécanisme de mémoire neuronale et cet abaissement de seuil.

La synapse neuronale concernée est devenue sur le long terme plus active par rapport à son activité originelle. Tout ce processus correspond à la potentialisation à long terme.

4. Sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale est une affection du système nerveux associée au développement et au maintien de la douleur chronique. Lorsque la sensibilisation centrale se produit, le système nerveux subit un processus appelé wind-up, qui signifie « amplification », et se régule dans un état persistant de haute réactivité. Cet état de réactivité persistant ou régulé abaisse le seuil de ce qui cause la douleur et finit par le maintenir, même après la guérison de la blessure initiale.

La sensibilisation centrale peut s'exprimer de deux façons principales. Les deux impliquent une sensibilité accrue à la douleur et la sensation de toucher. Ce sont l'allodynie et l'hyperalgésie.

La sensibilisation centrale est depuis longtemps reconnue comme une conséquence possible des accidents vasculaires cérébraux et des lésions de la moelle épinière.

Cependant, il est devenu de plus en plus évident que cette sensibilisation joue un rôle dans de nombreux troubles douloureux chroniques. Elle peut survenir avec des douleurs lombaires chroniques, des douleurs cervicales chroniques, des céphalées de tension chroniques, des migraines, de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrose du genou, de l'endométriose, des blessures subies lors d'un accident de la route et après une intervention chirurgicale...

Les traitements pour les syndromes douloureux chroniques impliquant une sensibilisation centrale ciblent généralement le système nerveux central ou l'inflammation correspondant à la

sensibilisation centrale. Ce sont les antidépresseurs et les anticonvulsivants, ainsi que la thérapie cognitivo-comportementale⁽¹⁸⁾.

VI. THERAPEUTIQUE

Quel que soit le type de douleur et quelle que soit l'intensité avec laquelle elle est ressentie, la douleur doit faire l'objet d'une prise en charge prioritaire.

En toutes circonstances, le médecin devra garder à l'esprit de soulager la douleur du patient par des moyens appropriés à son état⁽¹⁹⁾.

Les professionnels de santé ont donc le devoir d'évaluer et de contribuer à soulager la douleur.

Selon l'article L1110-5 du code de la santé publique (CSP) : « *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 et traitée* »⁽²⁰⁾.

Il y aura certains impératifs à respecter tels que la réévaluation systématique de l'efficacité et de la tolérance du traitement et ne pas utiliser de placebo.

A. Evaluation de la douleur

Mis à part le fait de reconnaître la douleur chez un patient, et peu importe son expression clinique, la première étape de la prise en charge de la douleur repose sur l'**évaluation** de la douleur en identifiant les composantes somatiques, psychologiques et sociales contribuant à l'expérience douloureuse.

En plus de l'écoute, qui est essentielle, l'évaluation de la douleur repose sur l'utilisation d'échelles et de questionnaires validés.

Il existe deux modes d'évaluation :

- l'**auto-évaluation** : elle est faite par le patient, qu'il soit adulte ou enfant de 4 ans et plus, capable de décrire l'intensité et les caractéristiques de leur douleur

- l'**hétéro-évaluation** : elle se fait par une personne autre que le patient, plus précisément par un soignant de la douleur des adultes non communicants (sujet âgé, patient en réanimation, patient polyhandicapé...) ou enfant de moins de 4 ans.

Chaque fois qu'il le sera permis, l'auto-évaluation sera à privilégier car elle offre un recueil d'informations plus fiable que l'hétéro-évaluation⁽²¹⁾.

1. Chez l'enfant

L'évaluation de la douleur est plus délicate chez l'enfant, entre autres, de par les difficultés de communication qui peuvent être rencontrées.

a. Hétéro-évaluation

L'hétéro-évaluation consiste en l'observation par une tierce personne, soignant, aidant ou proches du patient, des manifestations comportementales qui sont des indicateurs de la douleur (expression faciale, mouvements corporels, cris ou pleurs, état de veille ou sommeil).

- **Douleur Aiguë du Nouveau-né (DAN)** : elle permet d'évaluer la douleur aiguë chez le nouveau-né jusqu'à 3 mois (figure 5)

ECHELLE DAN : Echelle d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né

élaborée pour mesurer la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né à terme ou prématuré utilisable jusqu'à 3 mois score de 0 à 10

JOUR, HEURE			
	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
RÉPONSES FACIALES			
0 : calme 1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : 2 : - légers, intermittents avec retour au calme 3 : - modérés 4 : - très marqués, permanents			
MOUVEMENTS DES MEMBRES			
0 : calmes ou mouvements doux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait : 1 : - légers, intermittents avec retour au calme 2 : -modérés 3 : - très marqués, permanents			
EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR			
0 : absence de plainte 1 : gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet 2 : cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris intermittents 3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : mimique de cris constants			

CARBAJAL R., PAUPE A., HOENN E., LENCLEN R., OLIVIER MARTIN M. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Arch Pediatr* 1997, 4 : 623-628.

Figure 5 échelle DAN SFETD

- **Neonatal Facial Coding System (NFCS)** : elle permet l'évaluation de la douleur du nourrisson de sa naissance jusqu'à ses 18 mois (figure 6)

Elaborée et validée pour mesurer la douleur d'un soin invasif chez le nouveau-né.
Chaque item est coté absent (0) ou présent (1) au cours de l'acte douloureux.
Score maximum de 4.

JOUR																			
ACTE DE SOIN																			
HEURE																			
Sourcils froncés																			
Paupières serrées																			
Sillon naso-labial accentué																			
Ouverture des lèvres																			
SCORE																			

Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates : facial action and cry. *Pain* 1987, 28 : 395-410
 Grunau RVE, Craig KD, Drummond JE. Neonatal pain behaviour and perinatal events : implications for research observations. *Can J Nursing Research* 1989, 21 : 7-17
 Grunau RVE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonate. *Pain* 1998, 76 : 277-286.

Figure 6 échelle NFCS

- **Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC)** : c'est un outil qui permet d'évaluer la douleur en post-opératoire et la douleur liée aux soins chez l'enfant. On peut l'utiliser chez les patients de 0 à 18 ans (figure 7).

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour évaluer la douleur postopératoire chez des enfants de 2 mois à 7 ans – Utilisable de la naissance à 18 ans

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date							
		Heure							
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton								
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées								
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute								
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes								
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à réconforter								
SCORE TOTAL									
OBSERVATIONS									

Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC : a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nursing* 1997 ; 23 : 293-7.

Figure 7 Echelle FLACC SFETD

- **Face Legs Activity Cry Consolability modifiée (FLACC modifiée)** : c'est une version modifiée de la FLACC pour l'adapter aux enfants handicapés (figure 8).

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability
 Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – *[Items modifiés écrits en italique entre crochets]*
 Chaque item est coté de 0 à 2
 Score de 0 à 10

		Date					
		Heure					
VISAGE	0	Pas d'expression particulière ou sourire					
	1	Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i>					
JAMBES	0	Position habituelle ou détendue					
	1	Gêné, agité, tendu <i>[trémulations occasionnelles]</i>					
ACTIVITÉ	0	Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement					
	1	Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i>					
CRIS	0	Pas de cris (éveillé ou endormi)					
	1	Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i>					
CONSOLABILITÉ	0	Content, détendu					
	1	Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>					
SCORE TOTAL							
OBSERVATIONS							

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.
 Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.
 Contre-traduction par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Figure 8 Echelle FLACC modifiée SFETD

- **Evaluation ENfant DOuLeur (EVENDOL)** : elle est utilisée aux urgences pour évaluer la douleur chez les enfants de 0 à 7 ans (figure 9).

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes après antalgique ³				
					Antalgique		R		M		
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	R	M	R	M	
Expression vocale ou verbale											
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3							
Mimique											
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3							
Mouvements											
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3							
Positions											
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3							
Relation avec l'environnement											
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3							
Remarques	Score total /15										
	Date et heure										
	Initiales évaluateur										

Figure 9 Echelle EVENDOL - source Pediadol

- **Echelle Comfort et Comfort Behavior** : elle permet d'évaluer la détresse, la douleur et la sédation chez les enfants hospitalisés en réanimation, sous ventilation et sédation, de la naissance à l'adolescence (figure 10).

Excès de sédation : 8 à 16, score normal entre 17 et 23, douleur ou inconfort à partir de 24, score maximal à 40

		DATE					
		HEURE					
ITEM	PROPOSITIONS	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE
ÉVEIL	1 Profondément endormi 2 Légèrement endormi 3 Somnolent 4 Éveillé et vigilant 5 Hyper attentif						
CALME OU AGITATION	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué						
VENTILATION	1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux 2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur 3 Lutte contre le respirateur ou tousses occasionnelles 4 Lutte activement contre le respirateur ou tousses régulièrement 5 S'oppose au respirateur, tousses ou suffoque						
MOUVEMENTS	1 Absence de mouvement 2 Mouvements légers, occasionnels 3 Mouvements légers, fréquents 4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités 5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête						
PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE Valeur de base : observer 6 fois pendant 2 minutes	1 Pression artérielle en dessous de la valeur de base 2 Pression artérielle correspondant à la valeur de base 3 Augmentation occasionnelle de 15 % ou plus de la valeur de base (1 à 3 fois) 4 Augmentation fréquente de 15 % ou plus de la valeur de base (plus de 3 fois) 5 Augmentation prolongée de plus de 15 % de la valeur de base						
FRÉQUENCE CARDIAQUE Valeur de base : observer 6 fois pendant 2 minutes	1 Fréquence cardiaque en dessous de la valeur de base 2 Fréquence cardiaque correspondant à la valeur de base 3 Augmentation occasionnelle de 15 % ou plus de la valeur de base (1 à 3 fois) 4 Augmentation fréquente de 15 % ou plus de la valeur de base (plus de 3 fois) 5 Augmentation prolongée de plus de 15 % de la valeur de base						
TONUS MUSCULAIRE soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer	1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire 2 Tonus musculaire diminué 3 Tonus musculaire normal 4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils 5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils						
TENSION DU VISAGE	1 Muscles du visage totalement décontractés 2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible 3 Contracture évidente de quelques muscles du visage 4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage 5 Muscles du visage contracturés et grimaçants						
Score total							

Ambuel B, Hamlett RW, Marx CM. Assessing distress in pediatric intensive care environments : the Comfort Scale. *J Pediatr Psychol* 1992 ; 17 : 95-109
Van Dijk M, De Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3 years old infants. *Pain* 2000 ; 84 : 367-77

Figure 10 Echelle Comfort - source Pediadol

b. Auto-évaluation

Il est important d'adapter son vocabulaire à l'enfant pour être compris et qu'il puisse communiquer au mieux son ressenti.

- **Echelle visuelle analogique (EVA)** : elle mesure l'intensité douloureuse à l'aide d'une règlette, utilisable par les enfants à partir de 4-6 ans (figure 11)

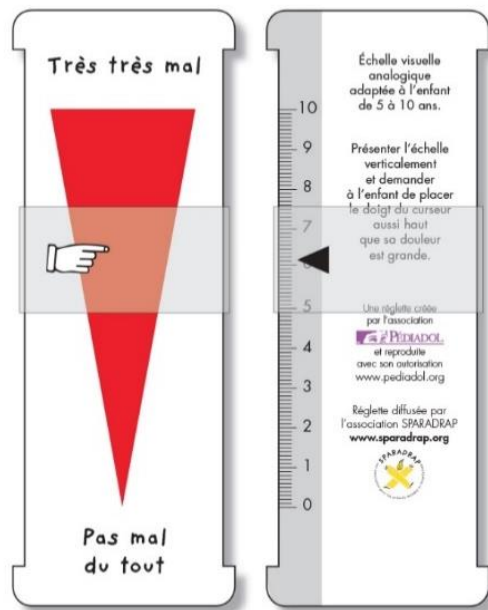


Figure 11 EVA pédiatrique disponible par la SFETD

- **Echelle numérique (EN)** : elle permet de mesurer l'intensité douloureuse en attribuant une note entre 0 et 10, 10 étant le ressenti maximal douloureux, utilisable à partir de 4-6 ans

- **Echelle des visages (pain face scale)** : elle permet de mesurer l'intensité douloureuse selon le visage montré par le patient. Elle peut être utilisée par les enfants dès 4 ans (figure 12)

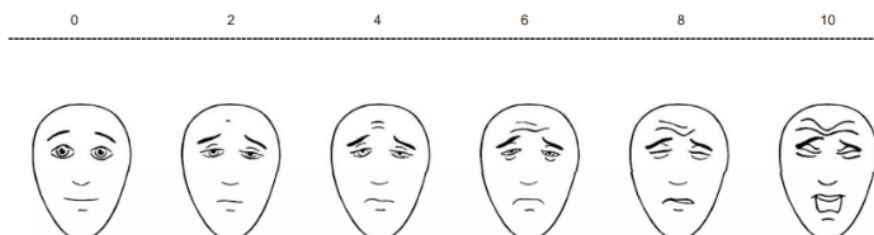


Figure 12 Pain face scale

- **Schéma corporel** (schéma du bonhomme) : elle permet de mesurer l'intensité douloureuse et aussi de localiser la douleur. Elle est également utilisable chez les enfants dès 4 ans (figure 13).

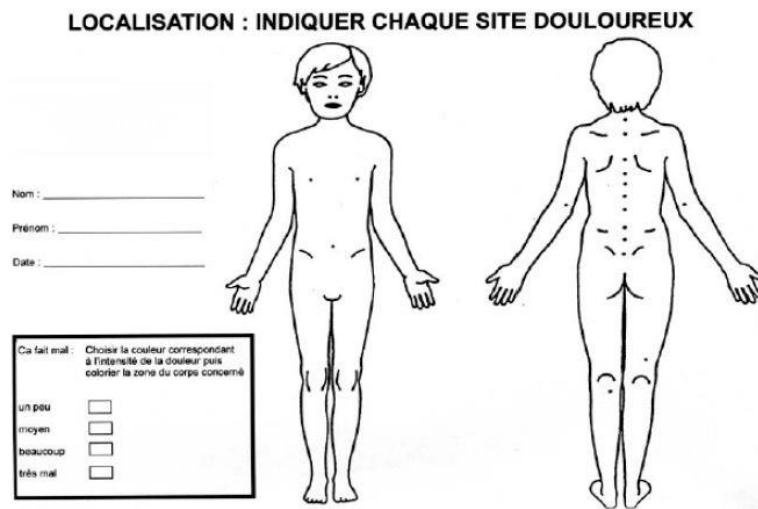


Figure 13 Schéma corporel enfant

2. Chez l'adulte

a. Hétéro-évaluation

- **Echelle Algoplus** : elle permet d'évaluer la douleur aiguë chez le sujet âgé ayant des troubles de la communication verbale (figure 14)

Date de l'évaluation de la douleur/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....						
Heurehhhhhh						
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5		■ /5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	

Figure 14 Echelle Algoplus - SFETD

- **Echelle Comportementale pour Personnes Agées (ECPA)** : elle permet d'évaluer la douleur procédurale chez le sujet âgé ayant des troubles de la communication verbale (cf annexe 2 en fin de document)

- **Behavioral Pain Scale (BPS)** : elle permet d'évaluer la douleur chez le sujet adulte intubé non communiquant en réanimation. La valeur minimale est de 3 et correspond à une absence de comportement douloureux observable. La valeur maximale est de 12 et correspond à une douleur maximale observable. Un résultat supérieur ou égal à 6 pose le diagnostic d'une douleur et doit mener à l'instauration d'une stratégie thérapeutique adaptée (figure 15).

EXPRESSION DU VISAGE	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
TONUS DES MEMBRES SUPERIEURS	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
ADAPTATION AU RESPIRATEUR	Adapté	1
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

Figure 15 Echelle BPS - SFETD

- **Echelle Doloplus** : elle permet d'évaluer la douleur chronique chez le sujet âgé ayant des difficultés d'expression, des troubles de cognition ou de mémoire (cf annexe 3 en fin de document).

b. Auto-évaluation

Tout comme chez l'enfant, et donc sur les mêmes principes, nous retrouvons :

- **Echelle Visuelle Analogique**
- **Echelle Numérique**
- **Schéma corporel**

L'**Echelle Verbale Simple** (EVS) sera un outil supplémentaire retrouvé chez l'adulte par rapport à l'enfant (figure 16).

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 16 Echelle Verbale Simple - SFETD

B. Prise en charge de la douleur

1. Objectifs

La prise en charge de la douleur est un devoir : il est réglementaire, impératif et défini dans le Code de la Santé Publique. L'objectif immédiat est de ramener la douleur à une intensité en dessous du seuil de 3/10 sur l'EVA.

Nous avons aussi pour devoir, en tant que professionnel de santé, de traiter, quand cela est possible, la cause initiale de la douleur.

Idéalement, et selon les cas, en première intention de traitement il est préférable de ne pas avoir recours à l'allopathie. En effet, utiliser des moyens non médicamenteux, tels que les glaçages, les massages, peuvent s'avérer suffisants parfois.

Lorsque les moyens non médicamenteux ne sont pas envisageables, les antalgiques médicamenteux seront introduits et choisis selon le meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient.

Ces traitements antalgiques peuvent être prescrits en monothérapie ou en coanalgie.

Les prises se feront à intervalles réguliers et les effets indésirables de ces médicaments seront anticipés afin d'optimiser l'observance et le confort du patient.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une échelle d'emploi des analgésiques, appelés aussi antalgiques, selon l'intensité évaluée de la douleur (figure 17 ci-dessous) :

- les **antalgiques de palier 1** : sont dits « périphériques » ou « non morphiniques » et ont la puissance antalgique la plus faible
- les **antalgiques de palier 2** : sont dits « centraux » ou « morphiniques faibles ». Ils agissent au niveau cérébral et peuvent être utilisés seuls ou en association avec des antalgiques de palier 1
- les **antalgiques de palier 3** : ce sont les agonistes morphiniques forts et les agonistes-antagonistes.

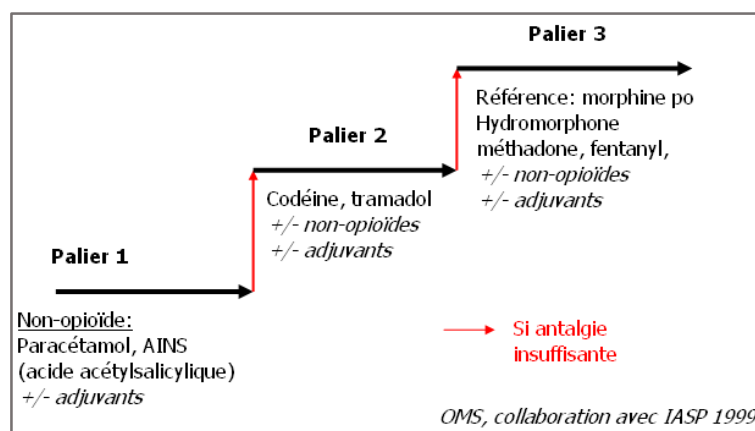


Figure 17 Paliers antalgiques de l'OMS

La voie de prise à privilégier est la voie orale. Elle est envisageable pour les antalgiques de paliers 1 et 2 principalement.

Concernant les antalgiques de palier 3, d'autres voies seront envisagées, telles que la voie injectable (perfusion, pompe portable...), la voie transcutanée, la voie transmusculaire...

Pour ce qui est de l'instauration de ces antalgiques, que ce soit pour les douleurs aiguës ou chroniques non cancéreuses, il faudra procéder palier par palier. C'est-à-dire débiter par les médicaments de palier 1 puis 2 voire 3, s'ils s'avèrent insuffisants. Le palier supérieur sera donc envisagé quand nous serons face à un échec thérapeutique avec les antalgiques introduits.

Dans les cas de douleurs chroniques cancéreuses, les antalgiques de palier 3 seront plus rapidement envisagés.

Tout au long de la prise en charge thérapeutique, il faudra **titrer le traitement**. Cette **titration** signifie qu'il faut adapter rapidement le traitement en fonction du niveau de douleur résiduelle. Le traitement doit être autant titré à la hausse qu'à la baisse, et ce quel que soit le palier des antalgiques utilisés. Cette titration devrait être normalement quotidienne.

2. Antalgiques de palier 1

Ces médicaments seront instaurés dans le cas de douleurs légères.

Parmi ces médicaments, globalement nous retrouvons :

- le **Paracétamol** : molécule dérivée du para-amino-phénol. Il possède une **action antalgique** et une **action antipyrétique** mais n'a pas de propriétés anti-inflammatoires.

Sa **posologie** est de 1g de paracétamol, toutes les 6 heures avec donc un maximum recommandé de 4g de paracétamol par jour. A ce schéma posologique, il n'y aura normalement pas de saturation de sa voie de métabolisation.

Au-delà de cette posologie, la voie de métabolisation est saturée et le patient risque le surdosage et de souffrir d'effets indésirables liés à l'hépatotoxicité de ce médicament.

En cas de surdosage, son antidote, qui est la **N-acétylcystéine**, pourra être administrée au patient afin de limiter l'intoxication au paracétamol.

Ce médicament est l'antalgique de palier 1 de référence, prescrit en première intention car il possède le meilleur rapport bénéfice/risque. De plus, il bénéficie d'une excellente tolérance digestive aux doses thérapeutiques, ne fait l'objet que de rares cas d'allergie et peut être pris à tout âge.

Il sera important de sensibiliser le patient au respect des posologies pour éviter la toxicité hépatique.

Le paracétamol existe sous forme per os (exemples : DOLIPRANE®, DAFALGAN®) ou sous forme injectable (PERFALGAN®) mais aussi par voie rectale en suppositoire.

- les **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et Acide acétylsalicylique** : ces médicaments ont, à faible dose, une action **antipyrétique** et une action **antalgique**.

Tous ces AINS seront utilisés dans des conditions visant à diminuer les complications digestives qu'ils peuvent engendrer (tel que l'ulcère gastrique). Ils seront à prendre au cours des repas pour une meilleure tolérance digestive. Leur utilisation sera prudente en cas d'antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale, d'asthme et de goutte.

Ils possèdent une contre-indication absolue à partir du 6^{ème} mois de grossesse et sont à éviter lors des deux premiers trimestres de grossesse.

Parmi ces AINS ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les douleurs légères, de palier 1, nous retrouvons : l'**Ibuprofène**, le **Kétoprofène**, le **Diclofénac**, le **Naproxène**, le **Fénoprophène**, l'**Acide méfénamique** et l'**Acide acétylsalicylique**.

Ces médicaments peuvent être administrés en per os ou en injectable.

- autre antalgique de palier 1, le **Néfopam** : ce médicament est connu sous le nom d'ACUPAN® qui est un médicament analgésique pur à action centrale, non morphinique, injectable par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

Ce médicament peut être utilisé, en hors AMM, par voie orale en versant le contenu d'une ampoule injectable sur un sucre (ce produit ayant une forte amertume, la prise sera plus facilement tolérée grâce au goût du sucre).

3. Antalgiques de palier 2

Ces médicaments seront envisagés lors de douleurs dites modérées et sont des dérivés morphiniques faibles.

Ce sont :

- la **Codéine** : c'est un médicament antalgique pur des récepteurs μ morphiniques. C'est un alcaloïde extrait à partir du pavot somnifère (*Papaver somniferum*).

Lors de sa métabolisation, elle sera transformée en morphine mais a une activité moindre que cette dernière. En effet, la codéine a une activité correspondant à 1/6^{ème} de celle de la morphine.

Autrement dit, à **dose équianalgésique**, 60mg de codéine valent 10mg de morphine.

Cette molécule peut être utilisée seule mais surtout en association avec le paracétamol.

Dans le cadre de l'utilisation d'un médicament associant la codéine et le paracétamol (exemple : DAFALGAN CODEINE®), c'est le paracétamol qui fixera la dose maximale à ne pas dépasser afin d'éviter l'intoxication au paracétamol.

Cette molécule n'est disponible qu'en per os.

- le **Tramadol** : médicament antalgique de synthèse d'action centrale. Il agit comme agoniste faible des récepteurs μ opioïdes ainsi que comme inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine⁽²²⁾. Il peut être utilisé seul ou en association avec du paracétamol.

A dose équianalgésique, 50mg de tramadol correspondent à 10mg de morphine.

Il existe sous forme injectable (seul représentant du palier 2 disponible sous cette forme) ou per os.

- la **poudre d'Opium** : les médicaments renfermant de la poudre d'opium, antalgique opiacé d'action centrale et périphérique, agoniste des récepteurs μ opioïdes, contiennent également du paracétamol.

A dose équianalgésique, 10mg de poudre d'opium correspondent à 1mg de morphine.

Ces médicaments sont la LAMALINE® (gélule ou suppositoire, qui est une forme intéressante car offre un délai d'action plus rapide que par voie orale) et l'IZALGI® (gélule).

4. Antalgiques de palier 3

Ces antalgiques sont des morphiniques forts, ils sont indiqués lors de douleurs intenses et le chef de file est la morphine.

Il est important d'effectuer une **titration** lors de l'instauration de ces traitements antalgiques. Cela permet de déterminer la dose minimale efficace tolérée en antalgique sans apparition d'effets indésirables.

Cette titration est réalisée soit par voie orale, avec des médicaments à libération immédiate, soit par PCA (Patient autoControlled Analgesia) qui est une pompe branchée au patient en intraveineux ou en sous-cutané. Cette PCA permet de définir un débit basal d'antalgique, qui correspond à la dose journalière, et de délivrer des interdoses d'antalgiques en bolus si des douleurs apparaissent ou persistent. Ces interdoses sont espacées de périodes réfractaires. Le patient ne peut pas cumuler les interdoses quand il le souhaite.

Cette utilisation, ou non, de ces interdoses permet aux soignants de réévaluer la dose journalière d'antalgique du patient.

Ces médicaments de palier 3 sont :

- la **Morphine**⁽²³⁾ : c'est un alcaloïde de l'opium et elle est l'antalgique de référence de ce palier ainsi que celui qui a les effets les plus faibles. Elle exerce son action antalgique en activant les récepteurs μ , δ et κ opioïdes médullaires et supra médullaires.

Elle possède une action analgésique dose-dépendante et la voie de prise privilégiée sera la voie orale.

En comparaison à la voie orale, pour des doses équianalgésiques, la posologie par voie intraveineuse doit être divisée par 3 et la posologie par voie sous cutanée doit être divisée par 2.

- l'**Oxycodone**⁽²⁴⁾ : c'est un agoniste opioïde pur. Ce médicament est indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par antalgiques opioïdes forts, en particulier pour les douleurs cancéreuses.

Il faudra diviser par 2 la dose de morphine pour obtenir la dose équianalgésique d'oxycodone.

- l'**Hydromorphone**⁽²⁵⁾ : c'est un opioïde de synthèse. Elle possède les mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine mais avec une plus grande puissance pour une même dose.

En effet, on doit diviser par 7,5 la dose de morphine pour passer à celle d'hydromorphone pour avoir l'équianalgésie.

Cette molécule a l'AMM dans le « traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse, en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine » et n'existe qu'uniquement sous forme libération prolongée.

- le **Fentanyl** : c'est l'antalgique opioïde à la puissance la plus élevée. Il est 100 à 150 plus puissant que la morphine.

Chez l'adulte, le fentanyl transdermique est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères stables, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes »⁽²⁶⁾.

Le fentanyl existe également sous forme transmuqueuse qui a l'indication dans « le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques cancéreuses »⁽²⁷⁾. Ces formes transmuqueuses

sont ce que l'on appelle les FAR (Fentanyl Action Rapide) et permettent d'avoir une analgésie immédiate en cas d'ADP.

5. Rotation des opioïdes

Elle correspond au changement d'un opioïde par un autre opioïde du même palier et à dose équianalgésique⁽²⁸⁾. Cette rotation est à envisager lorsqu'un patient ne supporte plus un antalgique opioïde donné et que les effets indésirables de celui-ci n'arrivent plus à être traités. Cela signifie que la dose maximale tolérée de cet antalgique en particulier est atteinte. La rotation d'un opioïde par un autre permet de déterminer la thérapeutique qui aura le meilleur ratio bénéfice/risque pour le patient, autrement dit d'optimiser l'efficacité du traitement. Le principe de cette rotation est schématisé par la figure 18 ci-dessous.

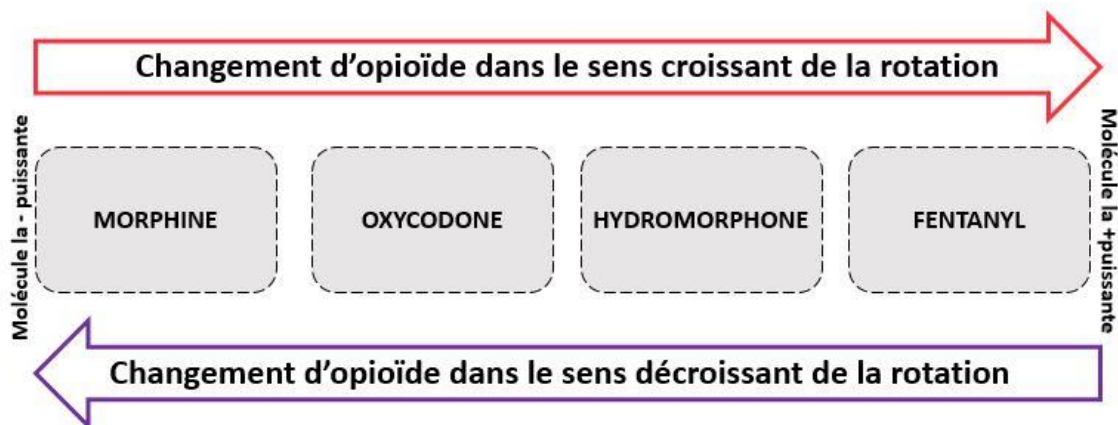


Figure 18 Rotation des opioïdes

CHAPITRE 2 : L'ADDICTION – LA DEPENDANCE

I. GENERALITES SUR LA DEPENDANCE

A. Définitions

1. La dépendance⁽²⁹⁾

En addictologie, la dépendance et la tolérance sont des notions similaires. Par conséquent, la dépendance est définie de la manière suivante : elle correspond aux processus de tolérance, autrement dit, de l'accoutumance du cerveau et du reste du corps vis-à-vis d'un médicament, ou autre substance, menant à une perte progressive d'effet du médicament ou la nécessité de consommer des doses plus élevées pour conserver les mêmes effets, avec secondairement un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction de prise trop soudains.

Une autre définition qui peut être donnée de la dépendance, d'après le Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances (Denis Richard et Jean Louis Senon), est la suivante : « la dépendance est une situation d'assujettissement d'un individu à la prise d'une drogue, l'interruption de cette dernière pratique entraînant un malaise psychique, voire physique, qui incline le sujet à pérenniser sa consommation ».

De façon résumée, la dépendance est assimilée à une grande tolérance, à un comportement compulsif, à une perte de contrôle ainsi qu'à un maintien de l'usage malgré des conséquences psychiques et physiques causées ou amplifiées par la substance⁽³⁰⁾.

2. L'addiction⁽³¹⁾

Selon le Traité d'Addictologie, « l'addiction se caractérise par :

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne ;
- la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives ».

Cette définition met en avant la composante comportementale de consommation qu'un individu peut avoir face à une substance et le contexte dans lequel il se produit.

Le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5^{ème} édition) qualifie l'addiction sévère comme étant de la dépendance.

3. Le mésusage⁽³²⁾

C'est un usage intentionnel et inapproprié d'un médicament ou d'une substance, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

4. L'abus⁽³³⁾

Il correspond à un usage en excès, volontaire, persistant ou sporadique d'un produit ou d'une substance, accompagné de manifestations physiques ou psychologiques nocives.

B. Outils d'évaluation de la dépendance/addiction⁽³⁰⁾

Pour définir l'addiction chez un individu, des référentiels internationaux de santé mentale, tels que le DSM-V de l'American Psychiatric Association et le CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition) de l'Organisation Mondiale de la Santé, ont fixé des critères précis pour pouvoir poser ce diagnostic.

Le DSM-V (voir tableau 2) et le CIM-10 (voir tableau 3) sont des classifications internationales qui servent d'outils à visée diagnostique.

1. Les 11 critères diagnostic du DSM-V

Questions critères d'addiction DSM-V		Oui	Non
1	La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.		
2	Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance.		
3	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer ses effets.		
4	Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance.		
5	L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.		
6	Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.		
7	Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.		
8	Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.		
9	L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.		
10	Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.		
11	Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : - syndrome de sevrage caractérisé à la substance - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.		
<p>Cotation : attribuer 1 point en cas de réponse « oui ». Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score < 2 : absence d'addiction - 2 ≤ score ≤ 3 : addiction légère - 4 ≤ score ≤ 5 : addiction modérée - score ≥ 6 : addiction sévère 			

Tableau 2 11 critères diagnostic du DSM-V

2. Les 6 critères de l'addiction de la CIM 10

Pour faire ce diagnostic, au moins 3 des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année :	
1	Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
2	Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).
3	Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
4	Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
5	Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
6	Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Tableau 3 6 critères de l'addiction selon la CIM-10

C. Description de la dépendance

1. Mécanisme de la dépendance

La dépendance, est reconnue dans le milieu médical comme étant une **maladie**. Selon un rapport de l'OMS : « la dépendance est un désordre chronique général avec des bases biologiques et génétiques, et n'est pas due à un simple manque de volonté » et « est un dysfonctionnement cérébral comme n'importe quelle pathologie neurologique et psychiatrique ». L'OMS conclue en affirmant « l'addiction est une maladie pouvant être traitée ».

De ces propos, on comprend donc qu'il est impératif de soigner cette maladie et de mettre en jeu une prise en charge médicalisée adaptée.

Cependant, chaque individu exposé à une substance spécifique ne devient pas forcément dépendant. Le contact avec le produit n'induit pas obligatoirement le processus de dépendance ou d'addiction. Ce sont des processus dont l'installation variera selon chaque personne (variation interindividuelle), selon l'état psychique et mentale de la personne elle-même (variation intraindividuelle) ainsi que selon dans l'environnement où se trouve cette dernière. Par conséquent, l'individu impacté verra progressivement augmenter sa fréquence de prise et sa quantité de consommation.

Le mécanisme de la dépendance est étroitement lié à un circuit cérébral appelé **circuit de la récompense**.

2. Circuit de la récompense

Ce circuit est un des circuits cérébraux les plus importants pour la survie des organismes vivants, animal comme humain. Il permet de réitérer des comportements essentiels à notre survie. En effet, il transforme des éléments comme la nourriture, l'eau, la sexualité, se reproduire en stimuli positifs déclenchant, par des moyens neurobiologiques que j'expliquerai plus loin, du plaisir et une sensation de bien-être. Ainsi, il devient agréable et physiologique de manger, boire, avoir des rapports des sexuels, procréer et toutes ces actions seront volontiers répétées. C'est le circuit de la récompense qui nous motive dans la réalisation de ces actions.

Ce circuit met en jeu principalement 3 aires spécifiques du cerveau qui vont tisser tout un réseau neuronal et de synapses entre elles. Il s'agit de : l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), le Noyau Accumbens (NA) et le cortex pré-frontal (figure 19).

Le principal neurotransmetteur de ce circuit est la **dopamine (DA)**. Cette molécule est parfois appelée la molécule du « plaisir » et c'est une des molécules qui a un rôle clef dans le développement de la dépendance.

Toutes les substances ou comportements procurant la sensation de plaisir, de bien-être, activent ce même circuit de la récompense et donc de façon concomitante une libération de dopamine.

Schématiquement, l'ATV va recevoir des afférences sensorielles et les transformer en informations nerveuses, en potentiels d'action qui vont se répandre à la fois vers le NA et vers le cortex préfrontal. Ce sont ces PA qui vont induire la libération dopaminergique au niveau du système nerveux central et provoquer la sensation de plaisir et de bien-être.

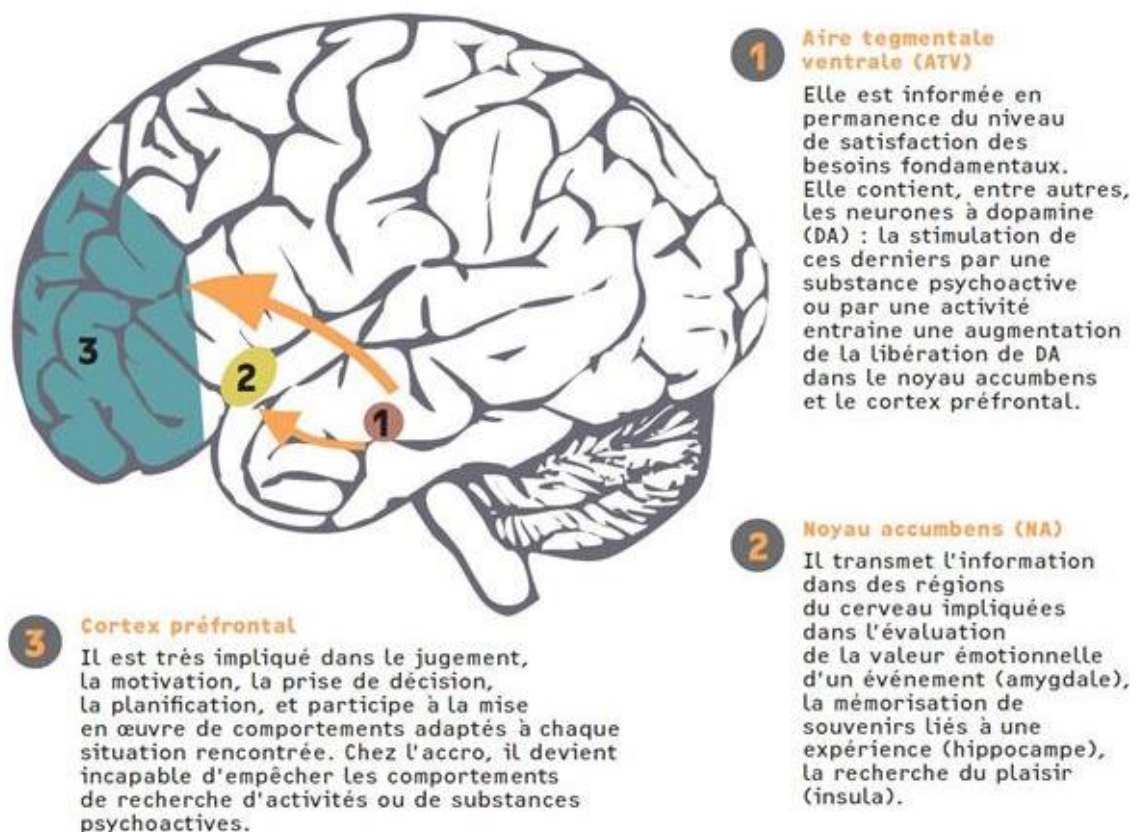


Figure 19 Schéma circuit de la récompense selon la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau⁽³⁴⁾

Cependant ce circuit peut être dévié, utilisé par d'autres stimuli, non physiologiques, différents de ceux cités précédemment. C'est le cas par exemple de certaines substances telles que l'alcool, les drogues et certains médicaments comme les **antalgiques opioïdes**.

Ces substances peuvent démultiplier la sensation de plaisir et en conséquences engendrer des troubles addictifs, de façon intentionnelle ou non, ainsi que développer une motivation à rechercher et prendre ces substances.

3. Renforcements

Qu'est ce qui fait que nous sommes amenés à réitérer ces actes qui nous procurent du plaisir et à activer notre circuit de la récompense ?

Qu'est ce qui nous pousse à consommer, que ce soit de « bonnes substances » (eau, nourriture...) ou que ce soit des « substances néfastes » (drogues, alcool, cigarette...) ?

Ce sont les **renforcements** qui mènent à ces comportements.

a. Positifs

On pourrait les définir comme « ce qui donne du plaisir ». Il s'agit de la récompense que l'on a lorsque telle ou telle action est effectuée. Autrement dit, l'action est enclenchée pour donner du plaisir.

b. Négatifs

Dans ce cas-là, ces renforcements pourraient se définir de la façon suivante : « quand je ne fais pas telle action, cela devient aversif pour moi ».

Ici, on continue donc de consommer, de reproduire certains comportements, afin de ne pas expérimenter la symptomatologie du sevrage.

Dans cette situation il n'est pas question d'obtenir une satisfaction, du plaisir mais de retourner à un état « normal », de quitter une sensation de mal-être ou pénible et tout cela grâce à la substance prise.

4. L'addiction est la résultante de plusieurs facteurs⁽³¹⁾

L'addiction est le fruit d'un ensemble de facteurs interagissant les uns avec les autres. Repérer ces différents facteurs et se renseigner à leur sujet constitue une étape clef dans le diagnostic et la prise en charge personnalisée de cette pathologie.

a. Facteurs de risque liés au produit

Selon Alain Morel⁽³⁵⁾, médecin spécialisé en psychiatrie, les risques liés à une substance vont dépendre de 3 axes, qui sont les suivants :

- le **potentiel de toxicité somatique** : cela correspond à la capacité à provoquer des atteintes physiologiques
- le **potentiel de modification psychique** : c'est-à-dire l'aptitude à perturber les perceptions, les cognitions, les humeurs, la motivation
- le **potentiel addictif** : c'est la faculté à créer une dépendance qui résulte de l'impact de la substance sur le circuit de la récompense.

De l'ensemble de ces potentiels, différents types de complications vont découler : des complications somatiques, psychopathologiques ainsi que **la dépendance**.

b. Facteurs individuels de vulnérabilité

Chaque individu faisant l'usage d'une substance ne fait pas obligatoirement l'objet d'une dépendance envers cette dernière.

Les éléments pouvant affecter la vulnérabilité d'un individu sont :

- la **génétique** : il existerait une certaine héritabilité dans la susceptibilité à céder à l'addiction
- l'**âge du début** de la prise de la substance : plus la prise d'une substance se fera de façon précoce pour une personne, plus il y aura un risque d'apparition d'abus et/ou de dépendance
- le **tempérament** d'une personne
- la présence de **troubles de la personnalité** : les personnalités abandonniques, antisociales etc. auront plus facilement accès à des conduites déviantes ainsi qu'à un abus néfaste de produits psychoactifs
- la **recherche d'ivresse**, de **conduites d'excès** : le sujet va chercher à ressentir une « défonce », à s'anesthésier...

- la **polyconsommation** : l'association de consommations de différentes substances est un facteur d'aggravation de l'intoxication pouvant être engendrée par la prise de ces dernières.

c. Facteurs liés à l'environnement

L'environnement d'un individu joue également un rôle prépondérant dans l'apparition d'une dépendance.

Il y a l'influence des :

- **facteurs culturels et sociaux** : cela représente l'exposition à une substance dans un milieu social donné

- **facteurs familiaux** : cela représente les habitudes que l'on peut retrouver au sein d'une famille. Est-ce que la substance est consommée ou non ? Est-ce que sa consommation dépend d'évènements particuliers ? Est-ce que ce produit est toléré par la famille ? etc.

- **rôle des pairs** : il s'agit ici de l'influence du cercle amical d'une personne. Cette influence est d'autant plus importante chez les adolescents qui peuvent parfois subir une pression de consommation par leurs amis. Cette pression peut soit mener à l'initiation à l'usage de la substance, entre autres pour mieux se faire accepter par le groupe, soit avoir l'effet inverse et provoquer un rejet de la consommation de cette substance ainsi que l'abstinence.

En résumé, l'addiction est la résultante de tout cet ensemble de facteurs interagissant entre eux (tableau 4).

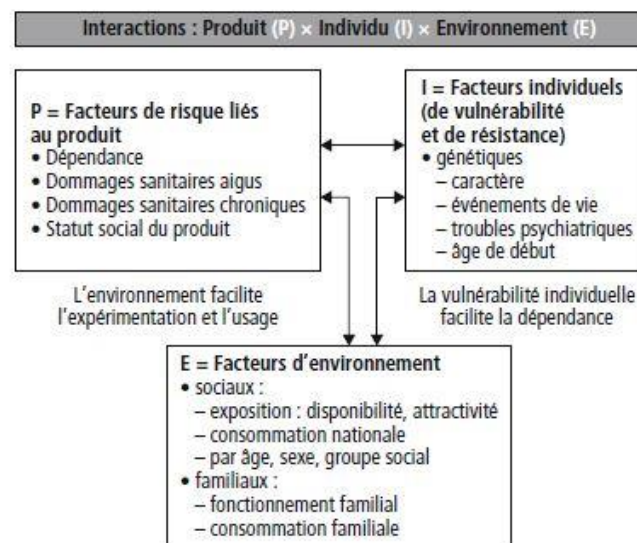


Tableau 4 "Les interactions des facteurs à l'origine de l'addiction" - *Traité d'Addictologie*⁽³¹⁾

5. Les différentes dépendances

L'addiction sévère à une substance, à sa consommation, pourra engendrer diverses complications dont plus généralement une dépendance physique et psychiques.

a. Physique

Elle englobe les symptômes de sevrage et la tolérance que l'on peut développer face à la consommation d'un produit⁽³⁶⁾. Elle est le besoin irréprensible que peut ressentir un sujet et qui va le pousser à user de la substance pour éviter le syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est l'expression physique du manque quand la substance n'est pas consommée ou pas utilisée en quantité suffisante.

b. Psychique

Elle représente la consommation incontrôlée de substance, le besoin de perpétuer ou de ressentir à nouveau le plaisir, le bien-être, la stimulation que la substance peut procurer à l'individu la consommant mais aussi pour éviter la survenue de sensation de mal-être psychique. Cette dépendance est plus couramment appelée **craving** et elle correspond à la recherche compulsive du produit. C'est le besoin pressant et imposant de consommer la substance.

II. PHARMACODEPENDANCE AUX OPIOIDES

A. Historique des opioïdes

Il y a plus de 5000 ans⁽³⁷⁾, l'Homme fait la découverte du pavot somnifère, *Papaver somniferum*, une fleur renfermant dans le latex de sa capsule la substance d'intérêt qu'est l'**opium**, qui donnera naissance à tous les dérivés opiacés connus, et commence à l'utiliser à des fins thérapeutiques mais aussi récréatives.

Une des plus anciennes pratiques décrite d'utilisation de l'opium est celle de le fumer. En effet, en Asie, fumer la pipe à opium était un rare privilège que seules les classes sociales les plus aisées pouvaient se permettre et demande une préparation délicate et complexe du latex.

C'est en 1805⁽³⁸⁾ que le pharmacien Allemand Sertürner isolera l'alcaloïde d'intérêt aux propriétés antalgiques, qu'est la morphine, à partir de l'opium du pavot somnifère.

Cependant, ce n'est qu'en 1925 que la structure moléculaire (figure 20 ci-dessous) de la morphine ne sera établie. La morphine est chimiquement décrite comme étant du 7,8-didehydro-4,5-époxy-7-méthylmorphinan-3,6-diol, soit $C_{17}H_{19}NO_3$ pour sa formule brute.

La morphine, nommée d'après Morphée, le dieu du sommeil et des rêves, devient la molécule de référence pour comparer l'efficacité des autres antalgiques opiacés.

Cette molécule est surtout utilisée sous forme de sel, de sulfate ou de chlorhydrate.

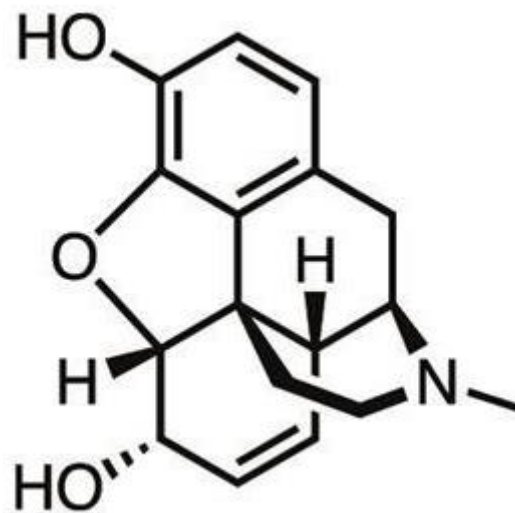


Figure 20 - Structure chimique de la Morphine

En 1952, la synthèse chimique de la morphine est rendue possible mais est plus onéreuse que l'extraction à partir du pavot. La synthèse représente tout de même un avantage certain : elle permet de créer de nouvelles molécules plus puissantes que la morphine à partir de cette dernière grâce à certains remaniements chimiques. En effet, des énantiomères lévogyres, tels que le lénorphanol et l'étorphine, ont pu être synthétisés et sont des antalgiques de puissance supérieure à celle de la morphine. Tandis que les composés dextrogyres, comme le dextrorphan, auront une puissance antalgique moindre et seront plutôt utilisés à visée antitussive.

Les opiacés miment les effets des opioïdes endogènes que sont les enképhalines, les dynorphines, les endorphines et sont à ce jour des médicaments dont l'utilisation thérapeutique est très largement répandue.

B. Modèle spécifique de dépendance aux opioïdes

Chaque substance, chaque drogue, active le circuit de la récompense d'une façon qui lui est propre afin d'augmenter les concentrations synaptiques de dopamine.

Les dérivés opiacés vont induire cette hausse de concentration dopaminergique en activant les récepteurs μ et δ opioïdes dans le noyau accumbens ainsi qu'en inhibant l'activité des neurones GABAergiques, qui eux-mêmes étaient activés par les récepteurs μ de l'ATV⁽³⁹⁾. Normalement les neurones GABAergiques, appelés neurones inhibiteurs, empêchent la libération de dopamine. Autrement dit, lors de l'administration d'opioïdes, il y a activation du neurone excitateur, libérateur, de dopamine et inhibition du neurone inhibiteur de la libération de dopamine.

La finalité de toute cette hausse dopaminergique est la sensation de plaisir, de bien-être.

Par la répétition de ces prises, les neurones vont voir en eux s'installer une **mémoire** et des adaptations neurobiologiques comme une hausse du nombre de récepteurs à la dopamine... Ces événements engendreront par la suite des phénomènes de tolérance. Le sujet se verra donc contraint de répéter les prises et d'augmenter la dose de substance pour obtenir les mêmes effets ressentis initialement.

C. Effets indésirables des opioïdes

Les médicaments opioïdes sont souvent instaurés pour leurs effets antalgiques mais également pour leurs propriétés antitussives (c'est le cas de la codéine en sirop par exemple) ou anti-diarrhéique (présence de poudre d'opium dans le COLCHIMAX® pour contrer l'effet diarrhéique de la colchicine).

Comme n'importe quel médicament, les opioïdes ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et ces derniers vont être décrits dans les paragraphes suivants.

J'expliquerai dans un prochain chapitre quelles sont les solutions existantes actuelles pour prendre en charge certains de ces effets indésirables comme le surdosage et la dépendance aux opiacés.

1. Généraux

a. Aigus

Il n'est pas rare en début de traitement par opioïdes de témoigner de signes d'intolérance digestives telles que les **nausées** ou les **vomissements**. Ces signes disparaissent souvent au bout d'une semaine de traitement.

La **constipation** fait également partie de ces effets indésirables. Elle doit être traitée de façon systématique et préventive et justifie la prise concomitante de laxatifs.

Le **surdosage**, ou **overdose**, est l'effet indésirable aigu le plus à redouter car il engage le pronostic vital du patient. De ce fait, la pose d'un scope (pose d'électrodes sur le patient et écran qui permettent de suivre en permanence les paramètres vitaux du patient) et une surveillance rapprochée du patient seront justifiées lors de l'instauration de traitement par antalgiques opioïdes forts et permettront d'avoir la meilleure prise en charge en cas de suspicion de surdosage.

Les **signes d'overdose** aux opiacés sont les suivants et sont résumés dans la figure 21 :

- rougeur et démangeaison de la peau
- nausées et vomissement par activation de l'area postrema (centre du vomissement)
- rigidité musculaire
- myosis punctiforme
- hypothermie par dérégulation au niveau de l'hypothalamus
- hypotension par vasodilatation périphérique et par inhibition du barorécepteur qui ne joue plus son rôle
- somnolence, confusion voire coma
- bradypnée, avec risque de dépression respiratoire
- bradycardie voire arrêt cardiaque.



Figure 21 Signes cliniques de surdosage aux opiacés selon CATIE⁽⁴⁰⁾

b. Chroniques

Lors de traitements antalgiques de longue durée aux opioïdes et pour des doses importantes, on peut retrouver comme effets indésirables chroniques :

- une **sédation**
- une **anorexie**
- une **dépression du réflexe de vomissement** (alors que les opioïdes sont pro-émétisant en début de traitement)
- une **dépression du système immunitaire**
- des **spasmes des voies urinaires** et une **inhibition du réflexe de miction**
- une **diminution des sécrétions pancréatique, biliaire et intestinale**
- un **myosis**
- une **constipation chronique** par perte de motilité gastrique qui mène à un retard de vidange
- un fort **déséquilibre hormonal**, avec entre autres : une inhibition de relargage des hormones hypothalamique (GnRH, CRH, cortisol), une augmentation de l'absence et de l'irrégularité des règles, une diminution des taux plasmatiques de testostérone qui provoque une baisse de la libido ainsi qu'une régression des caractères sexuels secondaires...

2. Syndrome de sevrage

Il s'agit d'un **état de manque** qui est déclenché par l'arrêt de la consommation de la substance d'un produit ou drogue chez un sujet qui y est dépendant⁽⁴¹⁾.

C'est une condition physiopathologique caractérisée par plusieurs signes et symptômes généralement de nature opposée à ceux produits par la drogue. Toutes les personnes qui ont un syndrome de sevrage aux opioïdes sont diagnostiquées dépendantes à ces derniers : c'est un critère de diagnostic majeur.

Ces signes et symptômes sont d'ordre :

- **somatiques** : mydriase, sudation, diarrhée, frissons, douleurs musculaires et osseuses importantes
- **psychiques, affectifs** : anxiété, dépression, anhédonie (perte de plaisir et de motivation vis-à-vis d'activités normalement stimulantes pour l'individu) et humeur « gray-like ».

3. Cas de l'hyperalgésie induite

Il existe parfois, lors de traitement chronique par médicaments opioïdes, un phénomène paradoxal chez les patients. Il s'agit de l'hyperalgésie induite par opioïdes⁽⁴²⁾.

Ce phénomène se traduit par un abaissement du seuil de la douleur chez le patient, autrement dit, une augmentation de la sensibilité à la douleur. Il y a un donc un effet contraire à l'effet recherché qui est produit. Le médicament antalgique devient par conséquent pro-nociceptif et cette hyperalgésie induite par opioïdes signe une perte d'efficacité du traitement antalgique instauré.

DEUXIEME PARTIE : DE LA PHARMACODEPENDANCE INDUITE A SON EVENTUELLE ET SOUHAITABLE LIBERATION

CHAPITRE 3 : LA QUESTION DE L'IATROGENIE D'UN TRAITEMENT ANTALGIQUE OPIOIDE

Avant de commencer ce chapitre, il est important de rappeler ce qu'est l'iatrogénie médicamenteuse : elle est un terme qui définit l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou de plusieurs médicaments.

I. PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE ACTUEL

A. En quoi est-ce un problème ?

Vers 1990⁽²⁹⁾, la prise en charge de la douleur se voit évoluer et bénéficier d'améliorations. La prescription d'antalgiques opioïdes, faibles et forts, s'est démocratisée, leurs indications se sont diversifiées et il devient donc de plus en plus courant de voir des patients munis d'ordonnances comprenant ces médicaments.

Cependant, ce nombre croissant de prescriptions d'antalgiques opioïdes apporte d'importants désavantages. Nicolas Authier⁽⁴³⁾, professeur de pharmacologie et président de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), déclare « Aujourd'hui, il y a plus d'overdoses chez les patients avec des douleurs chroniques que chez les consommateurs de drogues ». Il explique que « ce n'est pas une problématique spécifique des usagers de drogues. On parle ici de femmes (dans 60% des cas) et d'hommes de 40, 50, 60 ans, sans antécédents de prise de drogue. Confrontés à la douleur chronique, avec pour certains des comorbidités psychiatriques, pour d'autres des problèmes familiaux ou au boulot, ils se retrouvent entraînés dans la spirale irréversible de l'addiction ».

On comprend donc que ces médicaments, parfois perçus comme « médicaments miracles » (car apaisent les douleurs physiques voire la souffrance psychologique et dans certains cas améliorent le sommeil) sont à double tranchant et que toutes les populations de patients peuvent être touchées. Nous sommes tous concernés.

Mal utilisés, une réelle addiction aux antalgiques opioïdes peut se déclarer et cela en quelques semaines seulement. Le ratio bénéfice/risque pour le patient se voit donc altéré. Dans le pire des cas, le patient risque le surdosage, par conséquent le décès.

B. Quelles en sont les causes ?

1. L'évolution des prescriptions

La **diversification de l'indication de la prescription des antalgiques opioïdes** est une des causes de ce problème de santé publique. En effet, initialement ces médicaments étaient réservés aux douleurs dites cancéreuses. A ce jour, ils sont prescrits pour des douleurs chroniques articulaires, des lombalgies...

2. La méconnaissance des traitements

Parmi les autres causes de ce problème, on trouve aussi la **méconnaissance** des patients au sujet des médicaments qu'ils prennent. Méconnaissance qui peut concerner l'indication du traitement ou la nature du médicament lui-même (par exemple, le patient peut ne pas savoir qu'il consomme un dérivé de l'opium). Du fait de cette méconnaissance, les patients ne rendent pas forcément compte des risques qu'ils encourent et de la transgression dans laquelle ils peuvent se trouver. Ils ne se considèrent pas comme des « drogués » ou « addicts » même s'ils sont en situation de mésusage ou d'abus de leur traitement antalgique opioïde.

Un cas simple illustrant ces propos : au comptoir à l'officine, j'ai pu servir un homme d'une cinquantaine d'années ayant une ordonnance à renouveler pour du tramadol, indiqué sous le nom de spécialité de CONTRAMAL®. En lui dispensant les conseils associés à la délivrance et en discutant avec lui, le patient m'affirme « Je ne prends pas de tramadol, c'est trop fort, mais je prends du Contramal ». Face à cette situation, un point information et récapitulatif s'est imposé.

3. La communication insuffisante / défaut de communication

Cette situation décrite ci-dessus témoigne aussi d'un **manque d'informations** données au patient concernant leur traitement ou leur pathologie, un **manque de prévention** (avant

l'instauration du traitement, durant et pour l'après) ainsi qu'un **manque de sensibilisation** de la part du corps de santé et des autorités concernées.

L'étiologie de ce problème de santé publique est donc multifactorielle et l'objet de mon travail sera de mettre en lumière les solutions actuelles, à la disposition des professionnels de santé et plus particulièrement des pharmaciens, pour y remédier ainsi que d'exposer quelles pourraient être les perspectives à développer dans l'avenir.

4. Retrait du Dextropropoxyphène

Le retrait du dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC® et génériques), antalgique opioïde de synthèse de palier 2, en 2011 en France n'a pas été sans conséquence⁽⁴⁴⁾.

Cette molécule a été retirée du marché Français, par principe de précautions, en raison d'un grand nombre de décès par surdosage dont elle était la cause en Angleterre et d'autres pays d'Europe. Son ratio bénéfice/risque était à la défaveur des utilisateurs. Cependant, elle était la molécule antalgique la plus utilisée après le paracétamol. Lors de son retrait il y a donc eu un report d'utilisation sur les antalgiques opioïdes faibles (dits de palier 2). Depuis 2011 ces derniers ont vu leur consommation doubler et les conséquences qui leur sont propres ont commencé à poindre.

II. CONTEXTE ACTUEL

A. Aux Etats-Unis d'Amérique

Depuis une vingtaine d'années, les Etats-Unis sont confrontés au fléau sanitaire des opioïdes, plus communément appelé « Crise des Opioïdes ». Cette crise est elle-même rythmée par 3 vagues précises impliquant différentes consommations d'opioïdes (voir figure 22 ci-dessous).

Les opioïdes sont utilisés comme médicaments antalgiques depuis des centaines d'années, mais depuis les années 90 on constate sur le continent américain un nombre exponentiel de prescription pour ces médicaments.

En effet, ces médicaments ne sont plus restreints aux douleurs d'origine cancéreuse et certains d'entre eux, comme l'oxycodone, vont être l'objet de campagnes commerciales (voir annexe 2), de stratégies marketing⁽⁴⁵⁾ et les médecins se sont donc vus incités à prescrire de plus en plus ces traitements. Ainsi prend forme la première vague de la crise des opioïdes et apparaît la première

épidémie de décès liés à la consommation d'opioïdes de prescription. Cependant, malgré ces évènements, leur consommation ne cesse de croître depuis.

En 2010, commence la deuxième vague de décès par surdosage aux opioïdes. L'héroïne est cette fois-ci la drogue la plus en cause et il s'agit d'une consommation en dehors du cadre médical. Cela s'explique par le fait qu'une partie des patients, tombés dans l'addiction à leur traitement antalgique opioïde, se sont orientés vers cette drogue et d'autres opioïdes de synthèse (comme le fentanyl) afin de subvenir à leur besoin d'accroître les doses et le rythme de prise de ces molécules, les prescriptions ne leur suffisant plus. Ces patients se sont tournés vers le marché noir ou le « dark net » pour assouvir leur consommation. La qualité de ces drogues, procurées de façon illégale, n'est pas la même que celle des médicaments obtenus en pharmacie. Ce sont souvent des contrefaçons, fabriquées en Asie, qui sont retrouvés sur le marché noir ou en vente sur internet. Le risque de souffrir des effets indésirables de ces médicaments est donc encore plus à craindre qu'avec les médicaments obtenus de façon légale.

La troisième vague de morts par overdose aux opioïdes voit le jour à son tour en 2013. Cette fois-ci ce sont les opioïdes de synthèse (comme le fentanyl et le tramadol) qui sont particulièrement impliqués.

3 VAGUES D'AUGMENTATION DU NOMBRE DE MORTS PAR OVERDOSE D'OPIOÏDES

[source National Vital Statistics System Mortality File]

Nombre de morts pour 100 000 personnes

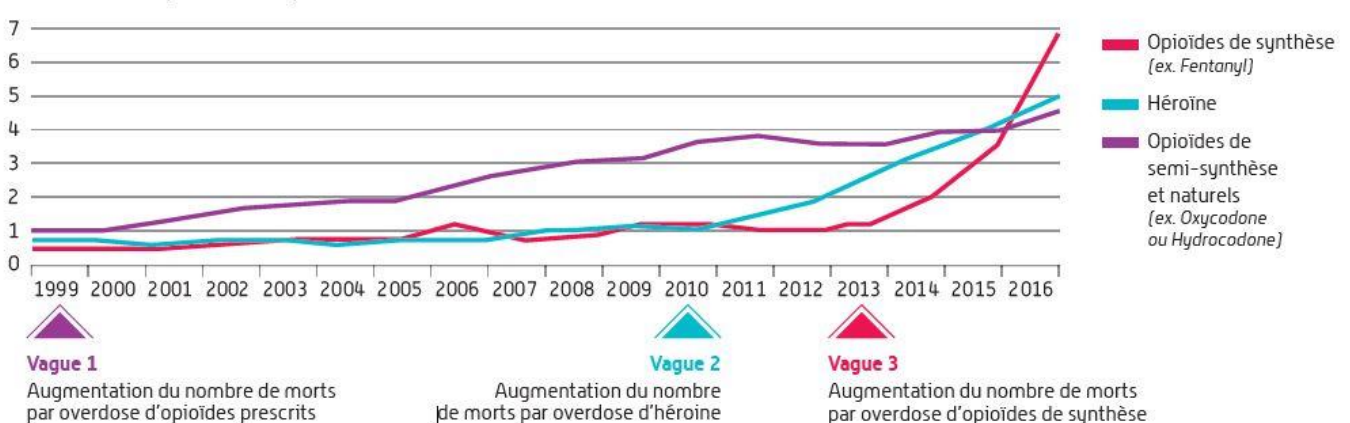


Figure 22 Les 3 vagues de la Crise des Opioïdes aux Etats-Unis⁽⁴⁶⁾

Le nombre de morts de surdosage aux opioïdes par jour ne cesse d'augmenter.

A ce jour, 115 citoyens américains meurent chaque jour de cette cause (figure 23 ci-dessous).

De 1999 à 2017, aux Etats-Unis, ce sont près de 399 000 personnes dont le décès est dû aux opioïdes⁽⁴⁷⁾.



Figure 23 Nombre de décès par jour, aux Etats-Unis, dus aux opioïdes - Source CDC

Une autre donnée importante à souligner est que toutes les 25 minutes, aux Etats-Unis, un enfant naît en souffrant d'un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes⁽⁴⁸⁾. Autrement dit, ce sont plus de 27 000 bébés, par an, qui naissent avec ce syndrome. Ces enfants sont appelés les « heroin babies ».

Ce syndrome de sevrage est ici induit par le fait que la mère consomme ces antalgiques. Ces derniers peuvent passer la barrière fœto-placentaire et se retrouvent dans le sang du fœtus. L'enfant est donc chimiquement soumis à ces substances avant même de naître et devra faire l'objet d'une prise en charge spécialisée sans délai d'attente après l'accouchement.

Un autre facteur n'aidant pas au bon usage de ces traitements et à la prise de conscience de leur utilisation est que les Etats-Unis autorisent la publicité sur ces médicaments ainsi que des offres promotionnelles les concernant. Il y a donc incitations des médecins à prescrire et des patients à consommer.

Cependant, la singularité de cette crise et l'ampleur qui lui est propre inquiètent depuis quelques années le corps médical américain et certaines mesures de changements sont en train d'être instaurées afin de ralentir ce phénomène national.

B. En France

La situation en France n'a pas une ampleur aussi importante que celle décrite aux Etats-Unis mais elle reste un problème sanitaire très inquiétant. L'objectif en France est d'éviter la survenue des mêmes conséquences sanitaires vues aux Etats-Unis.

L'utilisation d'antalgique opioïdes n'a cessé d'augmenter sur la dernière décennie, entre autres, en réponse du fait d'avoir instauré une politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur. Les antalgiques opioïdes restent des médicaments clefs du traitement de la douleur.

Malgré ce souhait d'amélioration, l'ANSM enregistre une hausse du mésusage des antalgiques opioïdes, tous paliers confondus, ainsi que des surdosages, des décès et des hospitalisations liés à ces derniers⁽⁴⁶⁾.

Même si la France interdit toute publicité concernant ces médicaments, qu'elle possède de strictes modalités de prescription et de délivrance, il n'est pas rare sur notre territoire de faire face à des patients dits « douloureux » devenus dépendants à leur traitement antalgique.

Dans une moindre mesure, nous faisons actuellement face à la même problématique sanitaire que les Etats-Unis et certains patients se retrouvent dans le cercle vicieux de l'addiction sans trouver réellement de porte de sortie à cette iatrogénie.

Une amélioration de la politique de prise en charge de la douleur et une formation plus poussée, une sensibilisation plus forte du corps de santé concernant cette situation doivent être installées.

III. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES FRANCAISES CONCERNANT LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS ANALGESIQUES DANS LE CADRE DE TRAITEMENT

En France, les données épidémiologiques sont plus délicates à recenser qu'aux Etats-Unis car actuellement peu d'études ont été réalisées à ce sujet et d'autres sont en cours.

Cependant, les chiffres de vente à l'hôpital et en ville, les données de prévalence, d'incidence et les informations de remboursements fournies par l'Assurance Maladie traduisent à l'unisson une hausse de la consommation des médicaments antalgiques opioïdes.

Les données statistiques relatées dans les paragraphes suivants sont issues du rapport de l'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) intitulé « Etat des lieux de la consommation des antalgiques et leurs usages problématiques »⁽⁴⁶⁾, publié en Février 2019.

A. Prévalence du nombre de personnes soignées par antalgiques opioïdes

Durant l'année 2015, ce sont 9 966 944 Français qui ont eu une prescription pour des médicaments antalgiques opioïdes.

A ce jour, ce sont maintenant environ **12 000 000** de Français⁽⁴⁹⁾ qui consomment ces antalgiques, soit 17,85% de la population générale Française (figure 24 ci-dessous).

Proportion de consommateurs d'antalgiques opioïdes dans la population Française

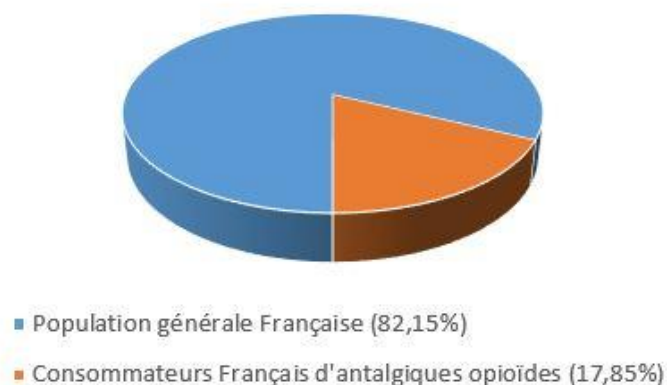


Figure 24 Proportion de consommateurs d'antalgiques opioïdes dans la population Française

B. Incidence

Le nombre d'hospitalisations dues à l'usage de médicaments opioïdes délivrés sur ordonnance médicale est passée de **15 à 40** hospitalisations pour un million d'habitants sur la période de 2000 à 2017. Il y a donc environ 2,7 fois plus d'hospitalisations liées à ces médicaments en 2017 qu'en 2000.

C. Mortalité et surdosage aux antalgiques opioïdes

Le nombre de morts dues à l'usage d'opioïdes est passé de **1,3 à 3,2** morts par million d'habitants sur la période de 2000 à 2015. Cela représente, a minima, **4 morts chaque semaine** en France.

D'après les données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) le nombre de surdosage à ces médicaments serait passé de 44/10 000 à 87/10 000 entre 2005 et 2016 (figure 25 ci-dessous). Le tramadol, la morphine et l'oxycodone seraient les trois molécules les plus incriminées dans ces surdosages.

[source IMS MIDAS et données publiques]

Taux de notifications (/10000)



Figure 25 Nombre de surdosages aux opioïdes par 10 000 intoxications médicamenteuses⁽⁵⁰⁾

D. Autres chiffres / données

Toujours selon le rapport de l'ANSM, le médicament opioïde le plus consommé, tous paliers confondus, est le **tramadol**. Cette molécule a vu son utilisation augmenter de plus de 68% entre les années 2006 et 2017.

Concernant les antalgiques opioïdes forts, c'est l'**oxycodone** qui fait l'objet de la plus forte hausse. Elle a une augmentation de sa consommation spectaculaire de plus de **738%** entre 2006 et 2017 et devient presque autant consommée que le sulfate de morphine, qui est l'opioïde fort le plus consommé actuellement.

Il a été remarqué que **les femmes représentent la majeure partie des consommateurs** d'antalgiques opioïdes. En 2015, pour les opioïdes faibles, les femmes représentent 57,7% des consommateurs. Pour les opioïdes forts, elles représentent 60,5% des consommateurs.

On comprend donc que les femmes sont plus sujettes à avoir recours à ces médicaments et donc à en être rendues dépendantes ou souffrir de leurs effets indésirables.

L'âge moyen des consommateurs d'opioïdes forts est de 64 ans et celui des consommateurs d'opioïdes faibles de 52 ans.

En 2015, il a été démontré que l'initiation de traitement par antalgiques opioïdes faibles était faite par des médecins généraliste dans 59,1% des cas et par des médecins hospitaliers dans 20,1% des cas. Concernant les opioïdes forts, les médecins généralistes représentent 62,9% des primo-prescripteurs et les médecins hospitaliers 21%.

Durant 2017, il a été montré que les principaux prescripteurs d'opioïdes sont des **médecins généralistes** (à 86,3% pour les opioïdes faibles et 88,7% pour les fort), des **dentistes** (2,8% et 0,3%), des **rhumatologues** (2,2% et 1,7%) et des **chirurgiens orthopédistes** (1,9% et 1,3%).

On comprend donc que les médecins généralistes jouent un rôle important dans les prescriptions de ces médicaments. Or, ces derniers sont délicats à manier (règles de prescription strictes, rotation des opioïdes à respecter...) et peuvent demander l'expertise de différents médecins

spécialistes, comme les algologues ou les addictologues par exemple, pour éviter toute survenue de surdosage ou de syndrome de sevrage à ces médicaments.

Les figures 26 et 27 ci-dessous récapitulent les informations données dans ce paragraphe :

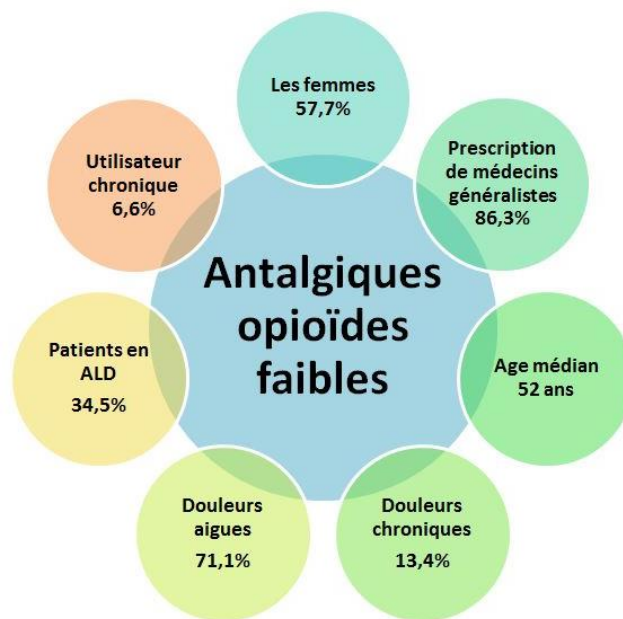


Figure 26 Données épidémiologiques des opioïdes faibles⁽⁵⁰⁾

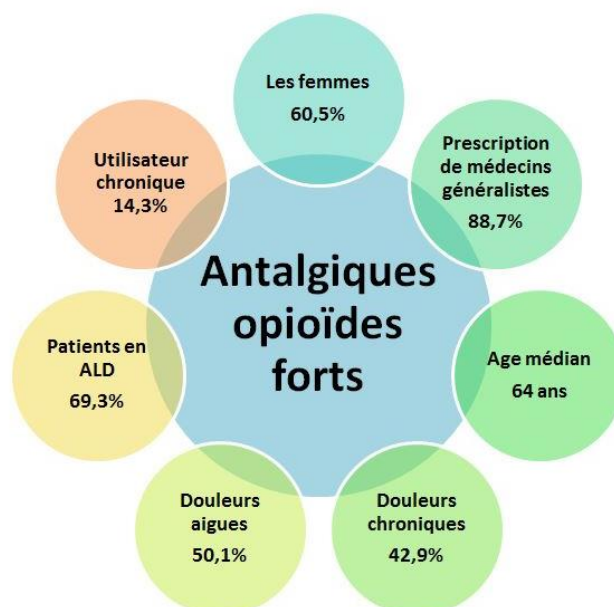


Figure 27 Données épidémiologiques des opioïdes forts⁽⁵⁰⁾

D'après l'enquête Décès Toxique par Antalgiques (DTA) menée par le Centre d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A), le tramadol est le médicament le plus notifié dans les cas d'usages problématiques d'antalgiques ainsi que le plus impliqué dans les décès liés aux antalgiques (figure 28 ci-dessous, qui représente le pourcentage de décès imputable par substance, étude menée sur 121 dossiers).

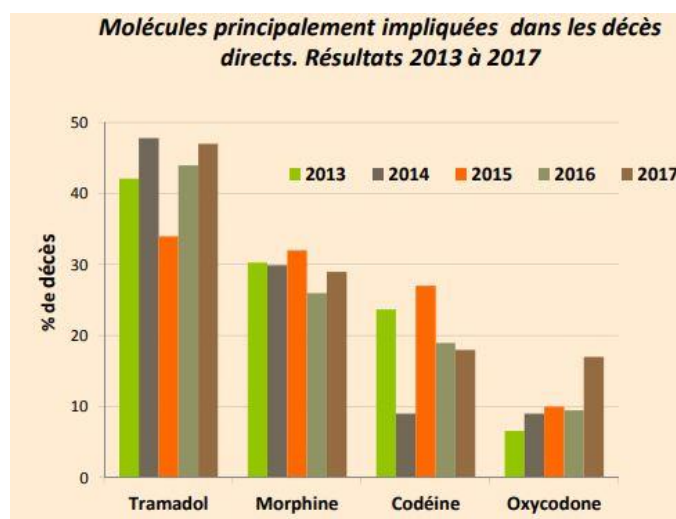


Figure 28 Pourcentage d'imputabilité de décès par intoxication médicamenteuse pour chaque substance selon les résultats 2017 du CEIP-A dans l'étude Décès Toxiques par Antalgiques

IV. ENJEUX, CONSEQUENCES DE CE PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

A. Enjeux sociaux et économiques

Les autorités sanitaires de France ont pour enjeu principal de « sécuriser au mieux l'utilisation des antalgiques opioïdes sans restreindre leur accès aux patients qui en ont besoin »⁽⁴⁶⁾.

Le but n'est donc pas de diminuer les prescriptions de ces traitements mais de mieux appréhender la façon de les mettre en place et d'instaurer un suivi rigoureux pour chaque patient qui consommera ces médicaments. L'objectif reste d'améliorer la prise en charge de la douleur.

Concernant les données économiques Françaises liées aux antalgiques opioïdes, je n'ai, à ce jour, pu trouver aucune information sérieuse à ce sujet qui aurait pu refléter le coût actuel de ces traitements à l'Assurance Maladie, aux hôpitaux, aux industrie etc.

B. Impacts sur le patient

Comme vu tout au long de cet écrit, l'utilisation prolongée des médicaments opioïdes n'est pas sans conséquence sur le système nerveux central de l'utilisateur. Elle peut mener à plusieurs sortes de complications appartenant à l'addiction telles que le mésusage, la dépendance ou encore le syndrome de sevrage.

Un patient sous traitement au long cours d'antalgiques opioïdes ne subira pas forcément ces effets indésirables mais dans le cas contraire, il peut souffrir de mésusage ainsi que de dépendance, et cela de façon simultanée ou de façon indépendante l'un de l'autre.

Ces effets peuvent s'installer de façon insidieuse, sans que le patient ne s'en rende réellement compte.

Cependant, une fois ces comportements d'addiction ancrés, le patient peut se voir exposer à de forts risques de surdosage et de surmortalité. Ces effets seront d'autant plus prononcés que le patient décide de manier, d'ajuster ses traitements lui-même afin d'adapter les prises à ses besoins, quitte à ne plus respecter l'ordonnance prescrite par le praticien.

Le patient peut rapidement se retrouver en situation de perte de contrôle de sa consommation d'antalgiques et être face à une situation dite de « **mésusage des opioïdes de prescription** » (MOP) ou de « **dépendance des opioïdes de prescriptions** » (DOP).

Malgré ce qui pourrait être pensé, ces situations de MOP et DOP ne sont pas des cas sporadiques ou isolés dans l'usage de traitements antalgiques opioïdes. Elles ne concernent pas seulement les personnes qui utiliseraient ces substances dans un cadre hors médical, récréatif. Selon une récente étude française sur le sujet⁽²⁹⁾, « on estime qu'environ 90% de ces situations sont le fruit d'une prescription médicale initiale ».

On remarque également que sur 100 patients douloureux chroniques usant des antalgiques opioïdes 21 à 29% sont en situation de MOP et 10-12% de DOP (figure 29 ci-dessous)⁽⁴⁹⁾.

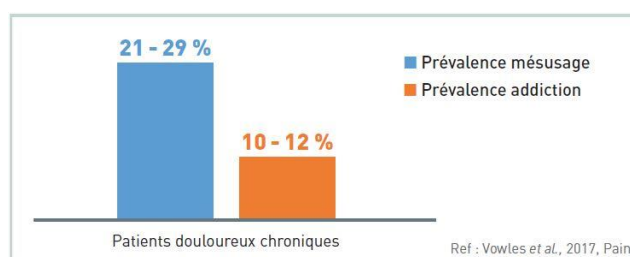


Figure 29 Prévalences de mésusage et d'addiction chez les patients douloureux chroniques

Les dommages imputables, que ce soit au niveau individuel ou au niveau collectif, à ces MOP et DOP ont pour longtemps été minimisés ou ignorés.

En plus de la hausse de mortalité que ces MOP et DOP peuvent engendrer, ils peuvent également induire, exacerber de nombreux troubles. Des problèmes d'ordre psychiatrique (comme l'anxiété, la dépression...) ou concernant le sommeil (troubles respiratoires nocturnes, insomnie...) peuvent alors se voir aggravés ou provoqués.

Dans ces cas-là, le patient faisant déjà l'objet d'un traitement opioïde se verra fréquemment co-prescrire d'autres molécules, comme les benzodiazépines pour l'anxiété ou le sommeil, les hypnotiques pour aider au sommeil également, pour palier à ces effets indésirables iatrogéniques. Ces molécules ne sont également pas sans répercussion, surtout qu'elles agissent elles aussi sur le système nerveux central.

Il n'est donc pas rare de voir, parmi les patients « addicts » aux opioïdes, des polyconsommations de médicaments ou des polyaddictions aux molécules consommées...

Dans ces cas-là, il sera d'autant plus difficile pour le consommateur de se défaire de cette soumission chimique et de retourner à une vie « normale », sans médicament et sans séquelle psychique ou physique.

Les deux paragraphes suivants citent, résumant les complications engendrées par les antalgiques opioïdes chez les patients souffrant de MOP et DOP et sont illustrés des propos qu'un patient, M.C, homme ayant la soixantaine, souffrant de MOP et de DOP, a accepté de me confier. Ce patient m'a également autorisée à l'incorporer dans mon document.

M.C. consomme des antalgiques opioïdes forts depuis 2012, instaurés suite à une douleur « aberrante », résiduelle après une cystectomie totale. Ses prescriptions actuelles comprennent entre autres de :

- l'ABSTRAL® 300 µg six fois par jour en systématique (fentanyl à action rapide)
- de l'OXYCONTIN LP® 20mg (oxycodone) deux comprimés par jour en systématique
- de l'OXYNORM® 10mg (oxycodone) 2 gélules à la demande si douleur
- du TEMESTA® 1mg (lorazépam, benzodiazépine anxiolytique)
- du zolpidem 10mg (médicament hypnotique)
- du lopéramide et du métoclopramide (antiémétiques)...

Pour précisions, la primo-prescription et les renouvellements sont exécutés par un médecin généraliste malgré des recommandations différentes d'un centre de la douleur qui a reçu le patient M.C. Les prescriptions du praticien généraliste comprenaient d'emblée de l'ASBTRAL®, qui est un fentanyl à action rapide (FAR), en systématique (c'est-à-dire en traitement de fond). Les FAR sont normalement destinés à être utilisés en « si besoin », en cas d'accès douloureux paroxystiques, de façon sporadique.

1. Complications physiques

Ces complications physiques comprennent le **surdosage** (détaillé précédemment) le **syndrome de sevrage aux opioïdes**, comme décrit dans le chapitre précédent. Cependant, ce dernier sera un peu plus expliqué ici en distinguant les symptômes précoces et les symptômes plus tardifs, arrivant après la dernière prise d'antalgique, et en montrant leur chronologie d'apparition⁽⁵¹⁾ (la figure 30 ci-dessous résume ces informations).

Les **symptômes précoces** apparaissent entre 6-12 heures après la dernière prise, pour les opioïdes à libération immédiate, ou après 30 heures pour les opioïdes à libération prolongée. Ces symptômes sont :

- un larmoiement
- des douleurs musculaires
- une agitation du sujet en question
- trouble du sommeil (endormissement spontané ou reste endormi)
- un bâillement excessif
- des rhinorrhées
- des sueurs et fièvre
- une tachycardie et hypertension

Les **symptômes tardifs** quant à eux apparaissent environ 72 heures après la dernière prise et peuvent durer une semaine ou plus. Ce sont :

- des nausées et vomissements
- des diarrhées
- une chair de poule
- des crampes abdominales

- une dépression nerveuse
- un craving (ce symptôme est décrit dans le paragraphe suivant)

Concernant d'autres signes physiques moins fréquemment décrits dans la littérature, M.C. affirme ressentir une **asthénie chronique**. Il m'explique aussi qu'il s'est beaucoup **aminci** depuis qu'il prend ces traitements. Il **se sent moins vif** et des actes parfois anodins de la vie quotidienne demandent plus d'énergie, plus d'efforts que par le passé.

Je ne généralise pas les propos de M.C. mais ils sont représentatifs d'autres discours de patients, dans des cas similaires, que j'ai pu écouter et d'autres témoignages que j'ai pu trouver au cours de mes recherches.

Il y aurait donc sûrement un impact de ces traitements dans le ressenti physique du patient, et ce même en dehors de situations extrêmes comme le syndrome de sevrage ou le surdosage.

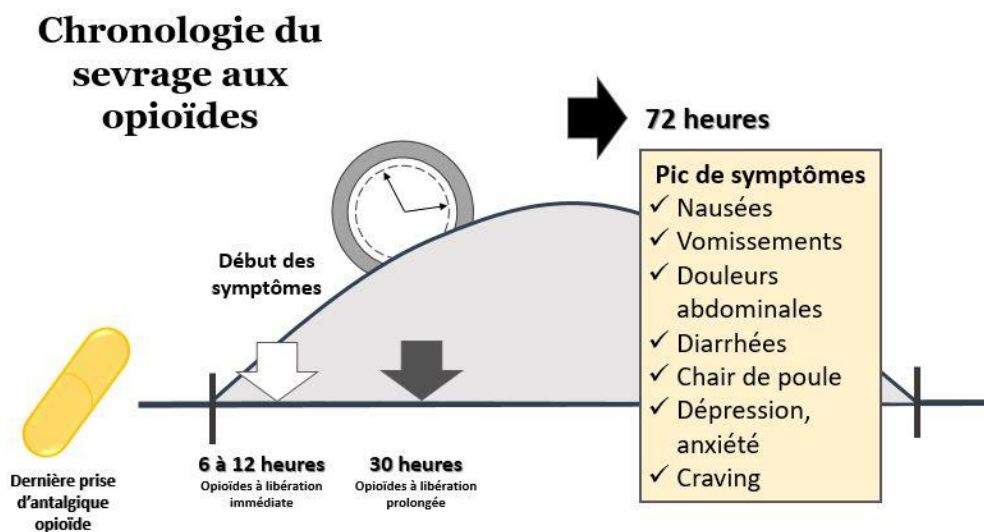


Figure 30 Chronologie du sevrage aux opioïdes

2. Complications psychologiques

La consommation au long cours des antalgiques opioïdes peut avoir de grandes conséquences au niveau psychique chez le sujet.

Le fait de ne pas arriver à se défaire de ces traitements entraînent souvent de l'anxiété voire même une dépression, une perte de motivation à réaliser les actes de la vie, même concernant les actes que le patient aime normalement exécuter (art, sport, sortie...). Certains patients voient leur qualité de sommeil s'altérer.

Ces nouveaux troubles qui s'installent amènent souvent à la prescription d'autres molécules telles que :

- les **antidépresseurs** : pour améliorer l'humeur
- les **benzodiazépines** : principalement prescrites pour réduire l'anxiété
- les **hypnotiques** : en vue d'améliorer le sommeil

Cependant, ces molécules ont, elles aussi, un grand pouvoir addictif sur le patient qui peut se retrouver dans un cercle vicieux de polyconsommation et de polyaddiction.

Chez les patients « addicts », on observera un phénomène de **craving**.

Cela correspond à une envie irrésistible de consommer la substance. C'est un état motivationnel subjectif impliquant l'impulsion à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive.

Il **signe la dépendance psychologique** du sujet face à cette substance. Il consiste en un facteur de maintien et de gravité de la dépendance mais aussi de rechute, dans le cas où le patient arrive à se défaire de la substance à un temps donné⁽⁵²⁾.

A toutes ces complications d'ordre personnel, le patient peut être confronté à une altération de sa qualité de vie que ce soit avec sa famille, dans sa vie conjugale, au travail...

Pour illustrer ces propos, M.C. m'explique au cours de l'entretien, qu'il ne peut plus travailler depuis qu'il prend ses traitements : « quand je ne les prends pas je souffre trop, la douleur est sourde et quand je les prends, je n'arrive à rien ». Ne pouvant plus exercer, il s'est vu s'endetter, lui qui n'avait jamais eu de problème d'argent.

Il me confie également qu'il est devenu très irritable, que ses mots dépassent parfois sa pensée, qu'il n'a plus de libido, qu'il ne dort plus, qu'il devient difficile de ressentir un peu de plaisir dans le quotidien, que « ça m'a dénaturé » et « que ce n'est pas une vie » mais qu'« heureusement mes proches sont toujours à mes côtés ».

On comprend donc que dans les cas de MOP et de DOP, les patients font l'expérience d'une grande souffrance physique mais également d'une grande souffrance psychologique qui demandera une prise en charge qui devrait être systématique et adaptée.

CHAPITRE 4 : LES SOLUTIONS ACTUELLES ET PERSPECTIVES

Les patients traités par antalgiques opioïdes, faibles et/ou forts, et les patients en vus de recevoir ces traitements doivent faire l'objet d'une surveillance particulière et doivent bénéficier de conseils préventifs.

Cette surveillance devra commencer avant même l'instauration du traitement et être régulièrement réévaluée au cours de la prise en charge du patient, le but étant d'éviter la survenue d'une dépendance, d'un mésusage voire même d'un surdosage, pouvant être fatal, à ces traitements.

En ce qui concerne l'aspect préventif, il devra être assuré par tous les professionnels de santé amenés à côtoyer cette population de patients, quel que soit le statut du professionnel (du chef de service à l'étudiant, peu importe la filière ou le métier de santé...).

Ce chapitre est donc destiné à renseigner les outils existants actuellement, à les mettre à disposition. Il est également destiné plus particulièrement à mettre en lumière le rôle que le pharmacien d'officine a à jouer face à ces patients, ainsi qu'à exposer les solutions futures qui pourraient être envisagées dans la prise en charge de la douleur en gardant pour objectif de soulager le patient sans le faire basculer dans un versant « addictologique », dans la dépendance iatrogénique.

Dans ce chapitre, les solutions en réponse à des situations de MOP et DOP seront également étudiées.

I. UTILISATION D'OUTILS DE DIAGNOSTIC ET DE QUESTIONNAIRES

A. Echelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI)

L'échelle POMI⁽⁵³⁾ permet de dépister le mésusage des antalgiques opioïdes durant le traitement d'un patient (voir tableau 5). Elle permet de réévaluer le ratio bénéfice/risque du patient en cours de traitement.

Cette échelle peut être faite par les médecins eux-mêmes mais les pharmaciens d'officine⁽⁵⁴⁾ peuvent la réaliser également, notamment lors de la réalisation de **Bilans Partagés de Médication (BPM)**.

Les BPM sont des entretiens faits entre le pharmacien d'officine et ses patients dans le but d'assurer un meilleur suivi du patient et une meilleure compréhension de ce dernier face à ses traitements ainsi qu'à sa pathologie. Les BPM ont aussi pour but d'assurer une meilleure communication entre les différents professionnels de santé (médecins, pharmaciens, ...) toujours dans l'objectif d'optimiser la prise en charge du patient.

Antalgique(s) opioïde(s) concerné(s) par ces questions : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en QUANTITÉ plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
Avez-vous déjà ce/ces médicament(s) antidouleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduire le délai entre deux prises ?		
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUVELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) antidouleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?		
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?		
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
SCORE		
Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2 , il est possible que vous ayez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.		

Tableau 5 Echelle POMI

B. Echelle Opioid Risk Tool (ORT)

Cette échelle quant à elle permet d'évaluer le risque d'apparition de mésusage du traitement avant la prescription d'un antalgique opioïde⁽⁵⁵⁾. Elle est principalement destinée à être utilisée par les médecins en vue d'une prescription adaptée au patient (tableau 6).

Antécédent familial d'abus d'une substance			Antécédent personnel d'abus d'une substance		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Age (sujet de 16 à 45 ans)			Trouble psychologique		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédents de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score			Score		

Tableau 6 Echelle ORT

Interprétation du score :

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

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

C. Questionnaire

En plus des échelles vues précédemment, il semble justifié de demander régulièrement au patient sous antalgique opioïde (fort ou faible) les questions suivantes⁽⁴⁹⁾, du tableau 7 ci-dessous, afin de se renseigner sur ses modalités d'usage concernant l'antalgique consommé.

En effet, nous avons vu précédemment que chez le sujet douloureux il était nécessaire de réévaluer régulièrement la douleur résiduelle (s'il en existe une) afin d'adapter le traitement antalgique en conséquence. Concernant l'aspect « addictologique » des traitements antalgiques opioïdes, nous nous baserons donc sur le même principe : une réévaluation régulière d'une éventuelle dépendance ou d'un mésusage à ces médicaments afin d'assurer une prise en charge adéquate si besoin.

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

Oui Non

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

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

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

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

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

Oui Non

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

Tableau 7 Questionnaire pour les patients traités par antalgiques opioïdes

II. PRISE EN CHARGE ET SUIVI MULTIDISCIPLINAIRE

A. Les différents praticiens impliqués

Les patients initialement « douloureux » souffrant d'addiction ou de mésusage iatrogéniques aux antalgiques opioïdes doivent faire l'objet d'une prise en charge à la fois pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle. Tout cela dans des structures de soin adaptées si possible (exemples : Structures Douleur Chronique, SDC, ou Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, CSAPA...).

Les médecins algologues, addictologues, généralistes, psychiatres, neurologues, les psychologues, les pharmaciens, les infirmiers... nous avons tous un rôle à jouer dans le suivi et dans le traitement adéquat de ces patients.

Les pharmaciens d'officine ont une importante fonction dans le **relai de l'information** avec le médecin prescripteur et dans l'**éducation thérapeutique** du patient. Cette fonction tend à prendre une place de plus en plus importante dans l'exercice officinal en raison du développement, entre autres, des BPM et de la conciliation médicamenteuse.

B. Les stratégies de sevrage et traitements de substitution

1. Conduite à tenir à l'arrêt du traitement

Dans ce paragraphe, les causes et modalités d'arrêt de traitements des antalgiques opioïdes seront décrites⁽⁵⁶⁾.

Les cas où ces médicaments doivent être interrompus sont :

- un non-respect des objectifs thérapeutiques fixés ainsi qu'un non-respect de moyens entre le patient et le prescripteur (exemple : la prescription n'est pas respectée, présence d'un **mésusage**, présence d'**abus** répétés etc.)
- une absence de soulagement efficace de la douleur après le premier mois de traitement. Rappelons que l'objectif est d'atteindre une douleur résiduelle inférieure à 3/10 sur l'EVA

- une amélioration substantielle de la symptomatologie douloureuse, des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, par le biais de traitements plus spécifiques ou non médicamenteux

Concernant les modalités d'arrêt du traitement, il faut que ce dernier se fasse de façon progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage :

- la diminution de posologie peut être faite selon une baisse maximale d'un tiers de la dose précédente, et ce chaque jour, au mieux chaque semaine en cas de traitement chronique

- tout arrêt de traitement, ayant pour cause son inefficacité, doit amener à une réévaluation du syndrome douloureux, chaque semaine, pendant la durée de diminution de posologie. Si la situation le permet, cette démarche s'effectuera idéalement avec l'avis et le soutien de praticiens spécialisés dans le traitement de la douleur chronique.

L'ANSM précise que « les cas graves d'abus et de pharmacodépendance doivent être transmis aux CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Les observations d'effets indésirables graves ou inattendus doivent être transmises aux CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance). »

Selon Philippe Lack, médecin addictologue à l'hôpital de la Crois-Rousse à Lyon, il y a trois situations distinctes face auxquelles nous pouvons nous trouver. Pour chaque situation identifiée, il y a une conduite à tenir qui en découle⁽⁵⁷⁾ :

- première situation, **cas de DOP isolée** : le médecin prenant en charge le patient doit s'assurer de l'absence de mésusage du médicament et si possible orienter le patient vers un centre antidouleur. Un sevrage par **diminution progressive de l'opioïde** en question pourra lui être proposé. Si cette mesure aboutit à un échec, une rotation d'opioïde sera effectuée, c'est-à-dire que l'opioïde consommé par le patient pourra être remplacé par la prescription d'un autre opioïde qui aura des posologies plus faciles à diminuer

- deuxième situation, **cas de MOP isolé** : un sevrage devra systématiquement être proposé. Après identification de possibles facteurs de risque présents chez le patient, une démarche de **traitement de substitution aux opioïdes (TSO)** sera enclenchée pour réduire les symptômes de sevrage ainsi que le craving

- troisième situation, **cas mixte de DOP et MOP** : ici la prise en charge devra être mixte et associer addictologie et algologie. Trois problématiques devront être prises en charge de façon concomitante par les équipes de soin. Il s'agira de gérer les douleurs résiduelles du patient, de discuter de la pertinence du maintien de l'antalgique opioïde en question, ainsi que d'accompagner le patient dans ce changement de traitement et dans la gestion de son craving. Ici aussi, **un TSO sera initié**.

Les TSO seront décrits dans le paragraphe suivant.

2. Traitements de Substitution aux Opioïdes

Les traitements de substitution aux opioïdes (TSO) correspondent à une prise en charge plurimodale. Elle est en effet médicale, psychologique et sociale et est proposée pour les patients atteints de dépendance aux opioïdes⁽⁵⁸⁾.

Ces traitements incluent donc des stratégies thérapeutiques ainsi que des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) visant à réduire voire abolir la dépendance aux substances opioïdes. Ces MSO correspondent à la **buprénorphine haut dosage** (BHD) et à la **méthadone** et seront décrits dans les paragraphes suivants.

On comprend donc que les TSO ne se limitent pas seulement à la prescription des MSO mais ils comprennent aussi une prise en charge adaptée du patient ainsi que des accords thérapeutiques discutés entre le prescripteur et le patient.

Le but des TSO est de permettre aux patients de retrouver une meilleure qualité de vie, sur tous les plans, en modifiant leur consommation d'opioïdes grâce à divers moyens (motivationnels, allopathiques, sociaux...) et en les rendant actifs dans leur prise en charge. Un patient motivé, avec un projet de vie, même minime ou incertain en début de traitement, a plus de chance de réussite qu'un patient passif à qui on imposerait un TSO.

a. Buprénorphine Haut Dosage

Cette molécule est semi-synthétique et est un agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes cérébraux. Elle est administrée par voie sublinguale, le comprimé se dissout en quelques minutes,

et est utilisée seule ou en association avec de la naloxone. On la retrouve seule dans le SUBUTEX[®], et ses génériques, ainsi que dans la SUBUXONE[®] si elle est associée à la naloxone.

Elle est utilisée en tant que MSO dans les TSO car elle possède une liaison aux récepteurs opioïdes d'affinité plus forte que celle des antalgiques opioïdes⁽⁵⁹⁾. La liaison de la BHD à ces récepteurs a un autre avantage : elle est lentement réversible. Cela permet de diminuer, de façon prolongée, le besoin de prendre l'antalgique opioïde qu'éprouve le patient et de diminuer les effets du syndrome de sevrage.

Via ce phénomène de liaison, si le patient décide de reconsommer un antalgique opioïde durant un traitement par BHD, il ne ressentira pas les effets de l'antalgique. Il ne ressentira donc aucun bénéfice à reconsommer ces médicaments.

L'activité agoniste partiel de cette molécule lui permet d'avoir un index thérapeutique élevé tout en limitant ses effets dépressifs, qu'ils soient au niveau des fonctions cardiorespiratoires (dépression respiratoire) ou du système nerveux central (sommolence, coma), contrairement aux antalgiques opioïdes. C'est également cette activité qui participe au fait que la BHD n'ait presque pas d'effet euphorisant, contrairement à celui vus avec les autres opioïdes. Elle active peu le circuit de la récompense.

La prescription⁽⁶⁰⁾ de BHD peut être initiée par tout médecin, sur ordonnance sécurisée avec rédaction de la posologie en toutes lettres. La durée maximale de prescription est de 28 jours, non renouvelable. La délivrance doit être fractionnée, sauf si mention contraire du médecin, et le nom de la pharmacie qui délivrera les médicaments au patient doit être mentionnée sur l'ordonnance.

Cependant, comme tout médicament, la BHD présente des inconvénients⁽⁵⁸⁾ :

- sa voie de prise, normalement orale, peut être déviée si elle n'est pas associée à de la naloxone et il est possible de l'injecter en intraveineux ou de la priser (« sniffer ») car elle procure un effet « shoot » lorsqu'elle est administrée par ces voies. La naloxone associée à la BHD sera une solution à envisager face à ces cas, car même si le comprimé est pris autrement que par voie orale, aucun effet « shoot » ne sera ressentie. Cela grâce au fait que la naloxone soit un antagoniste complet aux récepteurs opioïdes

- des décès par potentialisation de la buprénorphine avec la coprescription de benzodiazépines ont été relatés. Les benzodiazépines accentuent l'effet dépressif de la BHD. Ces situations peuvent engager le pronostic vital du patient

- une persistance de stigmatisation de la dépendance et de la souffrance psychologique. En effet, un patient consommant du SUBUTEX® peut facilement être stigmatisé « d'addict », de « toxico », ou tout simplement souffrir de la charge mentale que peuvent imposer ce type de traitement, qui, de plus, demandent une grande implication et observance du patient.

b. Méthadone

C'est une molécule opioïde issue de la synthèse totale, agoniste des récepteurs aux opioïdes. Elle est principalement utilisée par voie orale sous forme de sirop (à l'initiation du traitement) ou de gélules (relai de la forme sirop après un an de traitement stabilisé) et est indiquée dans les traitements de la dépendance aux opioïdes.

Ce MSO, comme la BHD, permet d'éliminer les effets de sevrage et réduire les symptômes induits par l'état de manque sans déclencher ni d'euphorie ni de somnolence. Par conséquent, elle permet aux patients dépendants aux opioïdes de retrouver une meilleure qualité de vie ainsi qu'une stabilité⁽⁶¹⁾.

La prescription de méthadone⁽⁶²⁾ est initiée par un médecin exerçant en CSAPA ou par un médecin hospitalier spécialisé en addictologie lors d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

Elle se fait sur ordonnance sécurisée, non renouvelable. La durée maximale de prescription est de 14 jours, avec une délivrance fractionnée, sauf si mention contraire du prescripteur, et le relai de prescription pourra être effectué par un médecin généraliste si possible après entretien avec le primo-prescripteur.

La pharmacie qui délivrera la méthadone devra être indiquée sur l'ordonnance. Les posologies doivent être écrites en toutes lettres. Contrairement à la BHD, qui ne possède pas de délai de carence, l'ordonnance de méthadone doit être présentée dans les 3 jours suivants sa rédaction pour pouvoir être exécutée dans sa totalité. Sinon elle ne sera exécutée que pour la durée restante de traitement à appliquer.

La méthadone compte parmi ses inconvénients notables :

- des décès par surdose
- une persistance de stigmatisation de la dépendance et de la souffrance psychologique de la même façon que pour la BHD.

c. Suivi psychologique

La prise en charge psychologique a un rôle important à jouer dans les stratégies de sevrage et dans les traitements de substitution aux opioïdes. Il n'est pas rare de voir des patients en situations de détresse lors de ces traitements au long cours concernant ces médicaments.

Ces suivis permettent au patient de garder, de retrouver une stabilité de vie socio-professionnelle, d'avoir du soutien, de la motivation qui sont des éléments essentiels à son bien-être et pour l'aider à mettre accepter voire au mieux mettre un terme à ces traitements.

3. Prise en charge à adopter en cas de complication aiguë : la Naloxone

Le surdosage aux opioïdes constitue la complication aiguë la plus à craindre de ces substances. En effet, elle engage le pronostic vital du sujet, par coma, somnolence, dépression respiratoire, et demande une prise en charge immédiate et efficace. Ce risque de surdosage est d'autant plus majoré si le patient consomme des médicaments sédatifs (comme les benzodiazépines, les antidépresseurs, ...) ou de l'alcool en parallèle.

La prise en charge de ce surdosage aux opioïdes consistera donc en l'**administration d'un antidote** au patient : la **naloxone**.

Cette molécule est un antagoniste aux récepteurs μ opioïdes, réservée aux situations d'urgence où il est indispensable de supprimer les effets cliniques d'un surdosage aux opioïdes⁽⁶³⁾.

Elle a la capacité de renverser l'effet des opioïdes car elle bénéficie d'une affinité très élevée pour ces récepteurs, ce qui lui permet de « déloger » les opioïdes de ces récepteurs, et donc d'annuler leurs effets.

Cependant, la naloxone possède une durée d'action très brève. Il sera donc nécessaire de la réadministrer en discontinu, ou dans certains cas en continu par perfusion, pour éviter que la personne souffrant de surdosage ne replonge dans le coma ou que la dépression respiratoire ne réapparaisse. Ce phénomène rebond s'explique par le fait que les opioïdes mettent plus de temps

à être métabolisés que la naloxone, ils peuvent donc reprendre place sur les récepteurs une fois que la naloxone a fini d'agir.

Cette prise en charge doit donc faire l'objet d'une grande surveillance et d'administrations de naloxone autant que nécessaires jusqu'à élimination corporelle des opioïdes impliqués dans le surdosage.

Cette molécule existe sous différentes formes : en spray nasal NALSCUE® (qui a l'AMM en France depuis juillet 2017⁽⁶⁴⁾), en injectable intra-musculaire PREXONAD® ainsi qu'en injectable intraveineux NARCAN®.

Cette molécule n'a presque aucun effet indésirable, si ce n'est qu'elle peut créer un fort syndrome de sevrage si elle est administrée à quelqu'un prenant des opioïdes mais qui n'est en situation de surdosage. On ne meurt pas d'un syndrome de sevrage mais les symptômes liés sont très inconfortables voire violents⁽⁶⁵⁾.

Actuellement, la naloxone ne bénéficie pas d'une large diffusion d'accès auprès des patients en France. Le but à l'avenir serait de rendre cette molécule plus facile d'accès que les antalgiques opioïdes afin de prévenir d'une crise sanitaire semblable à celle constatée en Amérique du Nord.

III. ROLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien, notamment d'officine, est un professionnel de santé qui a un rôle clef à jouer dans la prise en charge des patients douloureux en situation de mésusage ou dépendance, aux antalgiques opioïdes, ou non, ainsi que dans celle des patients sous TSO.

En effet, s'ajoutant au rôle d'accompagnement dans le traitement, le pharmacien use de ses connaissances afin d'informer au mieux les patients sur leur traitement, d'assurer une prévention, de dépister les situations de MOP et de DOP et de réduire les risques liés à leurs traitements.

Le pharmacien a une position charnière dans le parcours de soin de ces patients et a souvent le statut de « confident ».

Il est le professionnel de santé qui, en plus de délivrer les médicaments, assurera un suivi « rapproché » du patient, veillera à la bonne compréhension et à la bonne observance ainsi qu'à se rendre disponible pour répondre aux interrogations du patient. Ce professionnel de santé peut être le repère du patient, entre deux prescriptions et tout le long de la prise en charge thérapeutique, si ce dernier ne se sent pas dans la compréhension totale de son traitement ou s'il se sent en perte de contrôle.

Dans les paragraphes suivants seront donc vus les outils à notre disposition, les réflexes à adopter en tant que pharmaciens afin de déceler les situations à risques de MOP et de DOP dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique du patient douloureux.

A. Analyse d'ordonnance et règles de délivrance des antalgiques opioïdes

Une bonne prise en charge thérapeutique commence avec une délivrance adaptée des médicaments prescrits au patient. Le pharmacien est par définition le gardien des poisons et a la responsabilité de s'assurer de la pertinence d'une ordonnance ainsi que des dosages appropriés des médicaments⁽⁶⁶⁾.

Le tableau 8 ci-dessous résume les principes de délivrance concernant ces médicaments. Il faudra veiller à la bonne recevabilité de l'ordonnance (identification du prescripteur, code RPPS, identification du patient...) ainsi au fait que les posologies soient écrites en toutes lettres pour les antalgiques de palier 3 et les TSO car ce sont des médicaments stupéfiants ou assimilés stupéfiants.

Ordonnance	Prescription médicale obligatoire (Liste I)	<ul style="list-style-type: none"> • Codéine en association • Dihydrocodéine • Nalbuhine • Opium (poudre d') • Tramadol seul ou association voie orale 	Prescription maximale de 1 an – délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire (Liste I) et prescription restreinte	<ul style="list-style-type: none"> • Tramadol voie injectable 	Prescription initiale hospitalière semestrielle – Réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du CSP
Ordonnance sécurisée	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Liste I soumise en partie à la réglementation des stupéfiants)	<ul style="list-style-type: none"> • Buprénorphine 	Prescription maximale de 1 an – délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant)	<ul style="list-style-type: none"> • Hydromorphone • Morphine (sulfate de) orale • Oxycodone orale • Tapentadol 	Prescription maximale de 28 jours – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et prescription restreinte	<ul style="list-style-type: none"> • Morphine (sulfate et chlorhydrate de) injectable • Oxycodone injectable 	Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusions - renouvellement interdit
		<ul style="list-style-type: none"> • Péthidine 	Prescription limitée à 7 jours – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et délivrance restreinte	<ul style="list-style-type: none"> • Fentanyl à action prolongée 	Délivrance fractionnée de 14 jours
<ul style="list-style-type: none"> • Fentanyl à action rapide 		Délivrance fractionnée de 7 jours	

Tableau 8 Rappels règles de prescription et de délivrance des médicaments opioïdes⁽⁴⁶⁾

B. Accompagnement

1. Conseiller

Lors de la délivrance du traitement au patient, il faudra veiller à donner les conseils associés à ces médicaments, rappeler leurs enjeux et l'importance primordiale de respecter les dosages et rythmes de prise de ces substances opioïdes.

En effet, le patient ne doit pas engager de changement de posologie ou de prise seul afin d'éviter toute survenue de mésusage, d'abus, de dépendance ou de surdosage. Si le patient ressent que le traitement n'est pas suffisamment efficace, ou ne lui est pas adapté, il doit comprendre que son réflexe devra être de contacter son prescripteur afin de réévaluer le traitement ou alors de se tourner vers son pharmacien pour lui demander conseil. Il est souvent plus facile pour les patients de se confier à leur pharmacien qu'à leur médecin.

Le pharmacien doit également veiller à rappeler les grands effets indésirables de ces traitements (exemple : la constipation) et à ce que le patient en prenne connaissance et sache les détecter lors

de leur survenue, qu'il ait conscience que des traitements associés existent pour réduire ces effets et lui permettre de continuer son traitement de façon plus confortable (traitement associé de l'exemple précédent : mise en place d'un laxatif).

Face à des femmes, sous traitement opioïde, en âge de procréer ou exprimant un désir de grossesse ou d'allaiter leur enfant, il y aura des informations importantes à lui céder.

En effet, les antalgiques opioïdes, et les opioïdes plus généralement, traversent la barrière fœtoplacentaire et se distribuent également dans le lait maternel de par leur lipophilie. Cependant, ces substances sont non tératogènes.

L'enfant est donc soumis (durant la grossesse ou l'allaitement) à ces substances et peut se voir par la suite souffrir d'un syndrome de sevrage. Ce sont les « heroin babies » comme décrits dans le chapitre précédent. Ils peuvent également souffrir d'un retard de croissance *in utero* voire même une mort fœtale intra-utérine. Chez la mère, il y a un risque augmenté d'avortements spontanés⁽⁶⁷⁾.

Il sera donc important d'expliquer à la patiente de se tourner vers son prescripteur, en lui expliquant son souhait, pour envisager d'autres alternatives thérapeutiques, des réductions de posologie afin d'éviter l'apparition de ce phénomène.

2. Informer et orienter son patient

En addition aux conseils donnés au patient, nous pouvons le renseigner grâce à des plaquettes d'informations, en format papier ou numérique, afin de laisser une trace écrite des informations transmises.

L'OFMA met à disposition sur internet une de ces plaquettes informatives, concernant le bon usage des médicaments antalgiques, à destination du patient. La partie concernant les antalgiques opioïdes de cette plaquette est montrée à la figure 31 ci-dessous.

Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES



Les antidouleurs opioïdes sont les médicaments contenant de la **codéine**, du **tramadol**, de l'**opium**, de la **dihydrocodéine**, de la **morphine**, de l'**oxycodone**, du **fentanyl** ou de l'**hydromorphone**.

Comment bien utiliser les médicaments antidouleurs opioïdes qui sont obligatoirement prescrits par mon médecin pour traiter certaines douleurs modérées à intenses ?



Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

- Je n'augmente jamais seul les doses : un surdosage peut être mortel (arrêt respiratoire). Je consulte mon médecin pour adapter la posologie.
 - Je prends un antidouleur opioïde pendant la durée déterminée par mon médecin et uniquement pour la douleur pour laquelle il m'a été prescrit, car ces médicaments peuvent entraîner une addiction (dépendance).
 - Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage (risque possiblement mortel).
-
- La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments. J'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
 - Si la douleur n'est pas suffisamment et rapidement soulagée, je consulte mon médecin.
 - Je n'arrête jamais brutalement mon traitement sans en parler à mon médecin car cela pourrait entraîner des effets indésirables (sensation de manque intense, transpiration, douleurs musculaires, insomnie).
 - Si je n'arrive pas à arrêter l'antidouleur opioïde, ou si je ressens le besoin d'augmenter les doses, j'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
 - Je ne conduis pas un véhicule sans l'avis de mon médecin.



Figure 31 Extrait plaquette information Bon usage des médicaments antalgiques de l'OFMA

Concernant les patients douloureux chroniques, dont le traitement semble insuffisant ou non adapté, il sera justifié de les diriger vers **des Structures de prise en charge de la Douleur Chronique** (SDC) qui permettront la mise en place d'une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire, adaptée et spécialisée en douleur, tout en assurant une coordination et la bonne continuité du parcours de soin des patients. Ces SDC peuvent ensuite se concerter avec le médecin

traitant pour assurer la poursuite du traitement dans les conditions adéquates après la sortie du patient de ces centres de soins.

Le patient doit aussi être informé de l'existence d'associations, telles que l'Association Francophone pour Vaincre la Douleur (AFVD), si jamais il ressent le besoin d'être entouré et de s'accompagner de personnes dans des situations similaires.

Pour ce qui est des patients passés dans le versant addictologique, et de façon similaire au domaine algologique, il y aura des ressources vers lesquelles nous pourrions le diriger telles que le **Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)**, l'**Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)**, des services hospitaliers spécialisés en addictologie...

Pour tous les patients consommant ces substances opioïdes, il est important de les informer sur les risques qu'engendre un surdosage à ces médicaments, qui peuvent être fatals, et par conséquent renseigner les patients sur l'existence de la naloxone et leur expliquer la façon dont doivent être utilisés les kits d'urgence de naloxone (NALSCUE® et PREXONAD®) devrait être indispensable. Il semble justifier de former aussi l'entourage de ces patients à l'utilisation de la naloxone.

Malheureusement, ces kits, non remboursés, ne sont actuellement pas disponibles en officine mais seulement dans les CSAPA et les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction pour Usagers de Drogues). Les associations de médecins et de patients dénoncent ce manque de disponibilités et demandent qu'au moins des services de secours, comme la police, la gendarmerie, les pompiers, soient équipés de ces kits⁽⁶⁸⁾.

3. Médicaments de substitution et voyage

Les médicaments de substitution sont des apparentés stupéfiants (BHD) et des stupéfiants (méthadone). Ils font l'objet d'une réglementation stricte lorsqu'une personne consommant ces substances, dans le cadre de traitement, est en déplacement à l'étranger.

Selon la destination concernée, il y aura deux options : soit le pays est signataire des accords de Schengen soit le pays ne fait pas partie de ces accords.

Les informations nécessaires à connaître pour voyager avec ces médicaments sont résumées dans le tableau 9. Il sera indispensable d'expliquer ces informations au patient désireux de voyager, afin

de permettre une poursuite adéquate du traitement et d'éviter tout problème judiciaire en dehors de la France.

	Espace Schengen ¹	Autres pays
Médicaments de substitution aux opiacés	Méthadone® sirop Méthadone® gélule Subutex® Suboxone®	Méthadone® sirop Méthadone® gélule Subutex® Suboxone® Si la durée du voyage n'excède pas la durée maximale de prescription, l'ordonnance suffit
Documents requis²	Autorisation de transport	Original de la prescription médicale Attestation de transport
Autorité de délivrance compétente	Autorisation délivrée sur demande du patient par l'Agence régionale de santé (ARS) du département où le médecin prescripteur est enregistré	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), pôle stupéfiants et psychotropes, 143-147 boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis cedex, France
Pièces à fournir	Demande du patient 10 jours avant la date du départ Original de la prescription médicale	Demande du patient (fonction du pays de destination, de la durée de séjour, quantité et dosage du médicament transporté) Copie de la prescription médicale Certificat médical : le médecin ne s'oppose pas au déplacement du patient sous traitement
Validité	Autorisation de transport valable 30 jours	Mentionnée sur l'attestation
Quantités transportées	Les quantités transportées ne doivent pas dépasser la durée maximale de la prescription	

¹ Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Islande, Italie, Lettonie, Liechtenstein, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse.

² Ces documents doivent être présentés sur réquisition des autorités compétentes de contrôle.

Tableau 9 Médicaments de substitution et voyage⁽⁶⁹⁾

C. Détecter l'impact négatif des traitements antalgiques opioïdes et des TSO

Ces principes de détection se baseront essentiellement sur l'observation du patient et de son évolution générale.

Un patient qui revient plus tôt que prévu à l'officine pour réclamer le complément de son traitement (si celui-ci est soumis à un fractionnement), qui demande à ce que des doses soient avancées, ou un patient qui se procure des ordonnances par différents médecins et des médicaments dans différentes officines doit faire évoquer que le traitement n'est pas adapté au patient. Ce phénomène de « recherche » consistant à multiplier les ordonnances et à augmenter l'accès au médicament s'appelle du **doctor-shopping**.

Si ces comportements persistent après ajustement du traitement, il faudra songer au fait que le patient soit peut-être en situation de MOP ou de DOP. Les échelles (POMI, ORT ...) et

questionnaires peuvent à ce moment-là être utilisés pour aider à mieux cibler dans quelle situation le patient se trouve et ensuite l'orienter au mieux vers les professionnels de santé spécialisés.

Un patient irritable, somnolent, anxieux, déprimé ... ou bien encore qui exprime que les effets indésirables du traitement prennent le dessus sur le bénéfice doit faire l'objet d'une réévaluation de traitement. En effet, il peut sûrement bénéficier d'une adaptation de posologie, d'une rotation d'opioïdes ou de mises en place de mesures associées pour minimiser le retentissement des effets indésirables (médicaments associés, instauration d'une psychothérapie...).

Une autre situation à savoir reconnaître est celle de détournement d'usage du SUBUTEX® (ou de la prise d'autres drogues opioïdes en intraveineux) : si un patient arrive avec le dos des mains et des doigts gonflés, bouffis, œdématiés cela doit faire évoquer le ***puffy hands syndrome*** (encore appelé Syndrome de Popeye, en référence aux grosses mains du personnage de dessin animé). Cette situation traduit l'usage par le patient de substance opioïde en intraveineux. Ces substances peuvent être la BHD, que le patient obtient grâce à ses ordonnances, ou alors dans les cas les plus graves de l'héroïne.

Dans ces cas précis, il faudra engager la discussion avec le patient, sans jugement et sans le culpabiliser, afin de trouver les raisons qui l'auront mené à ce détournement, de le diriger vers des structures de soins (notamment en addictologie) et de l'inclure dans un parcours de soin ciblé sur son cas s'il le souhaite et avec son consentement éclairé.

D. Communiquer avec les autres professionnels de santé

La communication interprofessionnelle et interdisciplinaire a un rôle central dans la bonne prise en charge du patient.

Grâce aux outils tels que les Bilans Partagés de Médication (BPM) ou la conciliation médicamenteuse, il devient plus facile pour le pharmacien de suivre l'évolution du patient et de son traitement, plus aisé de communiquer des informations, des ressentis, des constats avec les médecins afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Les BPM permettent de communiquer des comptes rendus d'entretiens au médecin et cela dans un cadre stricte et suivi. A ce jour, ils ne sont restreints qu'à certaines populations (les personnes de plus de 75 ans polymédiquées, les plus de 65 ans en ALD et polymédiqués, ...).

Cependant, rien n'empêche le pharmacien de s'entretenir avec le patient, en dehors du cadre des BPM, et de se concerter ensuite avec le prescripteur si nécessaire.

La conciliation médicamenteuse⁽⁷⁰⁾, quant à elle, s'effectue durant une hospitalisation et permet de sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient durant son parcours de soin en interceptant les erreurs médicamenteuses, l'iatrogénie, tout en favorisant le lien ville/hôpital.

Elle améliore l'efficacité et la structuration des interactions entre les différents acteurs de santé concernés par la prise en charge médicamenteuse du patient. L'autre avantage qu'elle détient est qu'elle permet au patient d'améliorer ses connaissances concernant ses traitements et donc d'augmenter son observance. Cet outil de communication est pour l'instant récent et peu répandu mais il va voir sa pratique s'étendre de plus en plus au fil du temps.

Au CHU de Bordeaux, les étudiants en pharmacie, lors de stages en service clinique, sont formés à générer des Bilans Médicamenteux Optimisés (BMO) qui sont des documents s'intégrant dans l'exécution de la conciliation médicamenteuse.

Les patients, sous traitement antalgiques opioïdes chroniques ou sous TSO, faisant l'objet d'une hospitalisation peuvent donc tout à fait bénéficier de la conciliation médicamenteuse (à condition que l'établissement de santé la pratique).

IV. NOUVELLES PERSPECTIVES - HYPOTHESES

A l'heure actuelle, Nicolas Authier affirme que les surdosages aux antalgiques opioïdes, pris dans le cadre de traitement, engendrent plus de décès que les surdosages par drogues opioïdes en dehors du cadre thérapeutique⁽⁷¹⁾. De plus en plus de patient souffrent d'addiction à ces traitements antalgiques. Cela traduit donc une efficacité insuffisante des moyens actuels mis à disposition pour éviter la survenue de ces phénomènes.

J'exposerai dans ce paragraphe les perspectives d'avenir et les hypothèses qui se dessinent pour remédier à ce problème de santé et pour améliorer la prise en charge globale des patients amenés à prendre des antalgiques opioïdes.

A. Nouvelles perspectives mises en place

Suite à la journée d'échange partenarial de l'ANSM, le 11 Mai 2017, de nouvelles mesures à prendre concernant ce sujet sont ressorties⁽⁴⁶⁾.

1. Renforcer la formation des professionnels de santé

Consolider la formation des professionnels de santé concernant la prescription et la délivrance des antalgiques opioïdes est une priorité. Les acteurs de santé principalement concernés sont les médecins (algologue, généraliste, oncologue, addictologue, urgentiste, du travail, radiothérapeute) ainsi que les pharmaciens (d'officine et hospitalier), les chirurgiens-dentaires et les étudiants de ces filières de santé.

Ils devront être renseignés sur les différentes douleurs existantes (aiguë, chronique, neuropathique...), sur les diverses solutions thérapeutiques, les risques qu'elles engendrent. Ils devront également se tenir au courant des dernières recommandations et se former sur l'objectif fixé de prise en charge globale.

Il sera également nécessaire qu'ils soient aptes à reconnaître les patients en situation d'abus et de mésusage.

2. Amélioration du parcours de soin

Comme dit précédemment, la prise en charge de la douleur est pluridisciplinaire et demande à ce que la douleur physique et la douleur psychologique soient toutes deux traitées. Quand la situation le permettra, la prise en charge non médicamenteuse sera privilégiée et il sera possible de faire appel à d'autres disciplines pour soulager le patient (suivi psychologique, hypnose, sophrologie...).

L'amélioration du parcours de soin passe également par le développement des interactions entre professionnels de santé, par l'anticipation des conséquences de la prise en charge ambulatoire ainsi que par l'apport de soutien au patient.

Veiller à améliorer les situations de prise en charge en les adaptant aux populations les plus vulnérables (personnes ayant des troubles psychologiques, population féminine etc.) sera aussi une mesure à adopter.

3. Amélioration de la diffusion de l'information

Pour les professionnels de santé, la diffusion de l'information passe par transmettre les recommandations des sociétés savantes par les agences de santé et les CLUD (Comité de Lutte contre la Douleur). Ce sont des moyens importants pour communiquer les informations actuelles sur la douleur et les médicaments antalgiques.

Cette diffusion peut se faire via les logiciels d'aide à la prescription, via les délégués ou médecins conseils de l'Assurance Maladie, via la création de plateformes partagées à l'usage des médecins, des SDC et des agences de santé.

Concernant l'amélioration de la diffusion d'information pour la population générale, le but sera d'instruire les personnes sur les différents types de douleurs, sur les médicaments existants ainsi que les recommandations et parcours de soins associés.

Il faudra veiller à ce que les patients aient connaissance de l'existence de centre de soins destinés à la douleur et à l'addictologie.

De façon plus générale, il s'avère nécessaire de créer et diffuser des campagnes d'information et de sensibilisation à ces traitements et leurs conséquences⁽⁷²⁾.

4. Amélioration des connaissances

Actuellement, seules des recommandations de bon usage des médicaments antalgiques opioïdes forts ont été mises en place. A l'avenir, il sera donc nécessaire d'élaborer des recommandations de bon usage concernant les antalgiques opioïdes faibles, qui eux aussi peuvent entraîner des situations de MOP, DOP et de surdosages.

La promotion de la recherche et d'essais cliniques à propos des antalgiques (en tout genre) sont à valoriser pour diversifier l'arsenal thérapeutique de la douleur.

En tant que professionnel de santé, il sera de notre devoir de veiller à ce que le patient ne s'automédique pas et à ce qu'il ait les connaissances nécessaires pour réduire les risques liés à sa consommation d'antalgiques.

L'élargissement de l'accès aux kits d'urgence comprenant de la naloxone fait également des mesures à mettre en place pour éviter les décès par surdosage à ces médicaments.

La figure 32 résume les différentes actions vues tout au long de cet écrit.

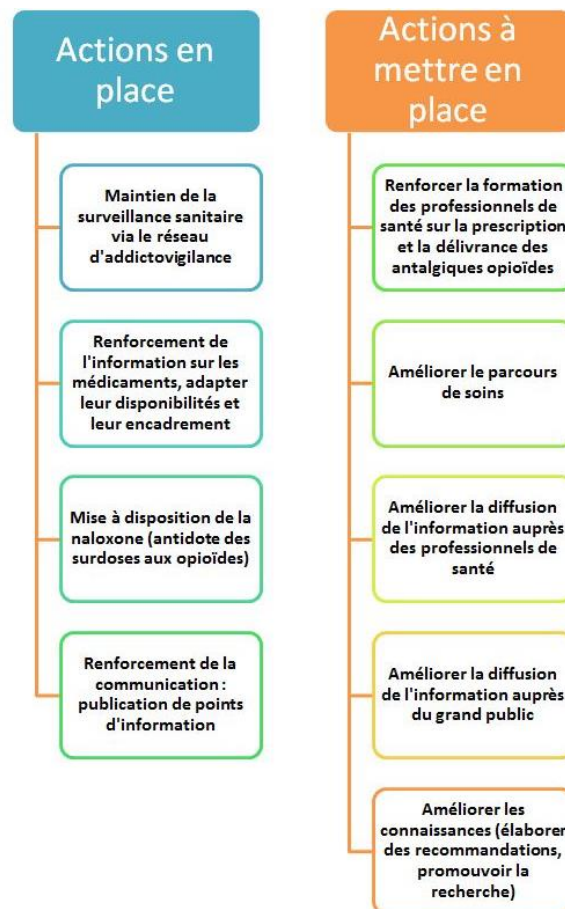


Figure 32 Résumé des actions en place et à mettre en place - ANSM

B. Hypothèses

Suite aux recherches effectuées tout au long de ce travail ainsi que grâce aux connaissances accumulées durant les études pharmaceutiques, le **cannabis thérapeutique** me semble être une potentielle solution pour éviter la survenue de traitement chronique aux antalgiques opioïdes et par conséquent réduire les risques d'apparitions de situations de MOP, DOP et de surdosage.

Sa première indication concerne d'ailleurs les douleurs chroniques, réfractaires aux thérapeutiques déjà existantes.

A ce jour, le cannabis à visée thérapeutique n'est pas encore disponible en France. L'ANSM a cependant donné son avis cet été 2019⁽⁷³⁾, favorable, à la mise en place d'une étude se renseignant sur l'efficacité de cette thérapeutique. Les résultats de cette étude ne seront pas attendus avant 2022⁽⁷⁴⁾.

Le cannabis thérapeutique ne possède pas de THC (tétrahydrocannabinol), qui est un psychoactif à grand pouvoir addictogène, contrairement au cannabis utilisé à des fins récréatives.

Celui à visée thérapeutique contient du CBD (cannabidiol). Cette substance est également psychoactive mais en moindre mesure et pour l'instant, selon un rapport de l'OMS⁽⁷⁵⁾, aucun pouvoir addictogène n'a été démontré pour le CBD.

A mon sens, ce médicament semble l'alternative la plus prometteuse pour améliorer la prise en charge des patients douloureux chroniques, des patients atteints de grandes douleurs et peut-être même des patients souffrant déjà de MOP ou de DOP.

Les études en cours seront décisives quant à l'avenir de ce médicament, de sa mise à disposition et de son utilisation.

Si ce médicament parvient à être autorisé sur le marché, il ne fait aucun doute qu'un système d'accès, fiable, sécurisé et pertinent, répondant à une réglementation stricte sera instauré.

CONCLUSION

La crise sanitaire des antalgiques opioïdes a longtemps évolué à bas bruit mais tend aujourd'hui à être plus exposée, à la fois dans le corps médical et dans la population générale, afin d'enrayer sa progression et de minimiser ses conséquences.

Ralentir son évolution ne signifie pas arrêter l'usage des médicaments opioïdes mais de les prescrire et de les consommer avec plus de conscience, d'améliorer l'encadrement et le suivi du patient dans sa prise en charge thérapeutique, qui doit être multidisciplinaire et pluriprofessionnelle.

Nous avons vu au long de cet écrit qu'il y a une nécessité de mieux sensibiliser, de mieux former les acteurs de santé, et cela dès leur statut d'étudiant, si l'optimisation du traitement du patient veut être atteinte.

La communication interprofessionnelle et l'échange avec le patient, son entourage, vont également avoir une place centrale dans le suivi du patient pour éviter toute situation de mésusage, de dépendance ou de surdosage. Le patient doit savoir quels sont les effets indésirables qu'il encoure en consommant ces substances, le but n'étant pas de tomber la « diabolisation » du traitement mais de connaître l'observance à avoir ainsi que les réflexes à adopter, notamment en cas de surdosage par exemple.

Le pharmacien d'officine se révèle être un professionnel de santé au statut charnière dans cette prise en charge. A la fois par son analyse de la pertinence et de la recevabilité d'une prescription, par sa proximité avec le patient, de l'historique des prescriptions de ce dernier dont il dispose mais également grâce au développement d'outils récents, comme la conciliation médicamenteuse, et par les entretiens qu'il peut réaliser en compagnie du patient.

Il doit savoir détecter quand un sujet est en situation hors thérapeutique, c'est-à-dire de mésusage ou de dépendance, ou quand le traitement ne lui est pas adapté et doit en faire part au médecin prescripteur.

Le pharmacien d'officine revêt alors le rôle de guide auprès du patient et a le devoir de communiquer avec les divers professionnels de santé gravitant autour de ce dernier dans le but d'améliorer l'expérience de l'usage de médicaments antalgiques opioïdes par le patient.

Le traitement de la douleur cherche à ce jour à être amélioré pour amoindrir les malheureuses conséquences que peuvent parfois engendrer les antalgiques opioïdes.

Cependant, peut-être que ces médicaments ne sont pas leur propre avenir, peut-être que ce seront des innovations thérapeutiques, l'usage d'autres substances, telles que le cannabis thérapeutique, qui feront progresser l'antalgie médicamenteuse sans engendrer de grands effets addictogènes, espérons-le. Les études en cours devraient répondre à ces suppositions d'ici quelques années et marqueront un tournant dans l'évolution de la prise en charge de douleur.

Annexes :

Annexe 1 : questionnaire diagnostique des douleurs neuropathiques DN4 (source SFETD)

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org



Annexe 2 : ECPA (source SFETD)

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS				
1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE				
Visage détendu	0			
Visage soucieux	1			
Le sujet grimace de temps en temps	2			
Regard effrayé et/ou visage crispé	3			
Expression complètement figée	4			
2/ POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)				
Aucune position antalgique	0			
Le sujet évite une position	1			
Le sujet choisit une position antalgique	2			
Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3			
Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	4			
3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITÉ) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)				
Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0			
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1			
Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	2			
Immobilité contrairement à son habitude*	3			
Absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4			
* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration NB : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle				
4/ RELATION À AUTRUI				
Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...				
Même type de contact que d'habitude*	0			
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1			
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2			
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3			
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4			
* se référer au(x) jour(s) précédent(s)				
II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS				
5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins				
Le sujet ne montre pas d'anxiété	0			
Angoisse du regard, impression de peur	1			
Sujet agité	2			
Sujet agressif	3			
Cris, soupirs, gémissements	4			
6/ Réactions pendant la MOBILISATION				
Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0			
Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1			
Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2			
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3			
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4			
7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES				
Aucune réaction pendant les soins	0			
Réaction pendant les soins, sans plus	1			
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	2			
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	3			
L'approche des zones est impossible	4			
8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin				
Le sujet ne se plaint pas	0			
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1			
Le sujet se plaint dès la présence du soignant	2			
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3			
Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4			
PATIENT				
NOM :	Prénom :	Sexe :	Age :	
Date :	Service :			
Heure :	Nom du Cotateur :			SCORE

Annexe 3 : Echelle Doloplus (source SFETD)

RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation nocturne)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3

Annexe 4 : Publicité commerciale pour l'OXYCONTIN® de Purdue pharma

When you know NSAIDs or acetaminophen will not be enough...



OxyContin[®] q12h

Controlled release oxycodone tablets



- Rapid onset of analgesia within 46 minutes¹²
- Full 12 hours of pain relief¹³
- No risk of acetaminophen or ASA toxicity^{14,15}



World Health Organization Pain Ladder (Adapted)¹⁷

Step 1
• NSAIDs
• Acetaminophen
• Morphine

Step 2
• Oxycodone
• Codeine

Step 3
• Oxycodone
• Hydrocodone
• Morphine

The Only Step 2 and Step 3 q12h Analgesic

OxyContin[®] q12h 10 mg 20 mg 40 mg 80 mg
Small, colour-coded tablets

**One to Start and Stay With...
Easy to Dose, Easy to Titrate**

For the relief of moderate to severe pain requiring the prolonged use of an opioid.
Side effects are similar to other opioid analgesics; the most frequently observed are constipation, nausea and somnolence.
Dose reduction may be required to relieve effects if they occur.¹⁸ Please refer to prescribing information.
Warning: Rapid analgesia should be anticipated and handled with the degree of caution determined by the use of a Step 2 opioid. Stop about 1 hour before surgery in patients with pain to avoid the effects of respiratory depression.
*Under close medical supervision after single dose (20-40 mg OxyContin[®] and 200-400 mg Acetaminophen) use of oxycodone and its immediate metabolites (Naloxone)
†In adults or patients following abdominal or genitourinary surgery. In a group of 12 males.¹⁹

Purdue Pharma Inc.
A Division of
Purdue Pharma
Purdue Pharma Inc. 2010




Bibliographie :

1. Somesthésie générale (Paul Sauleau).pdf [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: [http://souliman1.free.fr/Cours%20-%20CES/Somesthesie%20generale%20\(Paul%20Sauleau\).pdf](http://souliman1.free.fr/Cours%20-%20CES/Somesthesie%20generale%20(Paul%20Sauleau).pdf)
2. International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/index.aspx>
3. La douleur Aiguë | SFETD [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-aigue>
4. Serrie PA. La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. :40.
5. Dermatome [Internet]. Vulgaris Médical. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/dermatome>
6. Sol J-C. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
7. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses: Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. médecine/sciences. juin 2013;29(6-7):597-606.
8. Yudin Y, Rohacs T. Regulation of TRPM8 channel activity. Mol Cell Endocrinol. 28 avr 2012;353(1-2):68-74.
9. Chen J, Hackos DH. TRPA1 as a drug target—promise and challenges. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2015;388(4):451-63.
10. Mamet J, Voilley N. Les canaux sodiques activés par l'acidification extracellulaire et la douleur inflammatoire. médecine/sciences. août 2002;18(8-9):889-95.
11. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_01/a_01_cr/a_01_cr_fon/a_01_cr_fon.html
12. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
13. PAIN! Physiology - The Ascending Pathway, Descending Pain Pathway and the Substantia Gelatinosa - YouTube [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=5c8maFAhqlc>
14. Calvino B. Les bases neurales de la douleur. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 mars 2006;4(1):7-20.
15. allodynia_hyperalgesia_fr.pdf [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/allodynia_hyperalgesia_fr.pdf
16. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>

17. La douleur neuropathique | SFETD [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-neuropathique>
18. McAllister MJ. What is Central Sensitization? [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <http://www.instituteforchronicpain.org/understanding-chronic-pain/what-is-chronic-pain/central-sensitization>
19. DGOS. Fiche 17 : la prise en charge de la douleur [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-de-sante-vos-droits/modeles-et-documents/guide-usagers-votre-sante-vos-droits/article/fiche-17-la-prise-en-charge-de-la-douleur>
20. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=D2E35D54EA5760EF1A7B2AB575A505DC.tplgfr33s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006170991&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120116
21. Evaluation | SFETD [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/evaluation>
22. Chlorhydrate de tramadol - Contramal® - Urgences-Online [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/chlorhydrate-de-tramadol-contramal,2229.html>
23. 20170130_morphine_final_ok.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/20170130_morphine_final_ok.pdf
24. 5216.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5216.pdf
25. 8912.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8912.pdf
26. 5111.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5111.pdf
27. fentanyl-transmuqueux-assurance-maladie,4441.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/fentanyl-transmuqueux-assurance-maladie,4441.pdf>
28. REF.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_1A15F3092CE2.P001/REF.pdf
29. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. /data/revues/02488663/v38i8/S0248866317300218/ [Internet]. 22 juill 2017 [cité 2 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1129633>
30. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
31. Reynaud M. LES ADDICTIONS : L'ÉTAT DE L'ART. :26.

32. Rôle du CRPV | Pharmacovigilance [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/>
33. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:NyJL_WQ_a3lJ:https://www.ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf+%&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=fr
34. Les addictions - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/>
35. Avec les anciennes références [Internet]. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MBag4MzogDYJ:https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger%3FNomFichier%3Dad601822.pdf+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
36. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
37. Opiacés et médecine : revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés, à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-2405>
38. Morphine - Société Chimique de France [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/Morphine.html>
39. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
40. Conseils pour prévenir les surdoses d'opiacés [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/vivre-sante/prevenir-surdoses/opiaces>
41. Morel A, Couteron J-P, Fouilland P. Aide-Mémoire Addictologie en 49 notions. 2ème édition. Dunod;
42. Netgen. Quand la morphine ne suffit plus... [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-325/Quand-la-morphine-ne-suffit-plus>
43. à 06h02 PP recueillis par FM 31 août 2018, À 06h59 ML 31 A 2018. Addiction aux opioïdes : «Tout le monde peut être concerné» [Internet]. leparisien.fr. 2018 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/societe/addiction-aux-opioides-tout-le-monde-peut-etre-concerne-31-08-2018-7871163.php>
44. Retrait en 2011 du dextropropoxyphène : quel impact sur l'utilisation des autres antalgiques ? [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13304/retrait_en_2011_du_dextropropoxyphene_quel_impact_sur_l_utilisation_des_autres_antalgiques/
45. Qu'est-ce que la crise des opioïdes, qui tue 130 Américains chaque jour ? [Internet]. FIGARO. 2019 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/vox/societe/2019/01/08/31003-20190108ARTFIG00106-qu-est-ce-que-la-crise-des-opioides-qui-tue-130-americaains-chaque-jour.php>

46. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>
47. Opioid Data Analysis and Resources | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2019 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/analysis.html>
48. The NIH HEAL initiative | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ninds.nih.gov/News-Events/Directors-Messages/All-Directors-Messages/NIH-HEAL-initiative>
49. Livret-opioides-1.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf>
50. Rapport de l'ANSM sur les antalgiques: points clés [Internet]. Addictovigilance Paris. 2019 [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2019/03/22/rapport-de-lansm-sur-les-antalgiques-points-cles/>
51. Am, Lautieri a, B.A. Opiate Withdrawal Timeline | Opioid Withdrawal Symptoms [Internet]. American Addiction Centers. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://americanaddictioncenters.org/withdrawal-timelines-treatments/opiate>
52. Mugnaini M, Iavarone L, Cavallini P, Griffante C, Oliosi B, Savoia C, et al. Occupancy of Brain Dopamine D3 Receptors and Drug Craving: A Translational Approach. *Neuropsychopharmacology*. janv 2013;38(2):302-12.
53. Échelle POMI [Internet]. OFMA. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>
54. Des mésusages plus que fréquents [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2018 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/des-mesusages-plus-que-frequents>
55. Échelle ORT [Internet]. OFMA. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
56. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. déc 2004;5(6):324-6.
57. Actes23eRencontresRespadd.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/11/Actes23eRencontresRespadd.pdf>
58. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution
59. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&typedoc=R>

60. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:igprbhRoLIYJ:https://www.ansm.sante.fr/content/download/44990/583885/version/2/file/Conditions%2Bde%2Bprescription%2Bet%2Bde%2Bd%25C3%25A9livrance%2Bdes%2Bm%25C3%25A9dicaments%2Bassimil%25C3%25A9s%2Bstup%25C3%25A9fiants.pdf+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
61. La méthadone [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/%e2%80%8bla-methadone>
62. Meddispar - 3400933894351 - METHADONE AP-HP [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/M/\(cip\)/3400933894351](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/(type)/letter/(value)/M/(cip)/3400933894351)
63. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Traitements [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/traitements/#d2227e216
64. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/#prod>
65. Nicolas Authier : «La naloxone n’a quasiment pas d’effet indésirable» [Internet]. Libération.fr. 2019 [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/france/2019/09/02/nicolas-authier-la-naloxone-n-a-quasiment-pas-d-effet-indesirable_1748883
66. Crise des opioïdes : le rôle du pharmacien dans la lutte contre ce fléau est capital [Internet]. Blogue AQPP. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.monpharmacien.ca/crise-des-opioides-le-role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-ce-fleau-est-capital>
67. Netgen. Antalgie médicamenteuse et grossesse [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-347/Antalgie-medicamenteuse-et-grossesse>
68. Les associations demandent un élargissement de la disponibilité de la naloxone [Internet]. egora.fr. 2019 [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/addictologie/50054-les-associations-demandent-un-elargissement-de-la-disponibilite>
69. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien. /data/revues/05153700/v54i544sS/S0515370014005291/ [Internet]. 24 févr 2015 [cité 4 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/957964>
70. DGOS. La conciliation médicamenteuse [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/la-conciliation-medicamenteuse/article/la-conciliation-medicamenteuse>
71. Faut-il s’inquiéter de la (sur)consommation des opioïdes en France? [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sante/2321079-20180814-deces-lies-opioides-france-plus-overdoses-chez-patients-douloureux-chroniques-chez-usagers-drogue>

72. Après vote rapport douleurs chroniques 12/10/2018 [Internet]. Académie Médecine; Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/10/apr%C3%AAs-vote-Rapport-Douleurs-chroniques-12-10-2018-2.pdf>
73. Cannabis à visée thérapeutique en France : l'ANSM souscrit au cadre de la phase expérimentale de mise à disposition proposé par le Comité d'experts - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-l-ANSM-souscrit-au-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-propose-par-le-Comite-d-experts-Point-d-information>
74. Consommateurs 60 Millions de. Le cannabis thérapeutique en 5 questions [Internet]. 60 Millions de Consommateurs. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2019/07/11/le-cannabis-therapeutique-en-5-questions-15147>
75. Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol (CBD) - Critical Review Report [Internet]. World Health Organization; 2018. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.

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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TITRE :

Traitement de la douleur par les médicaments opioïdes : rôle du pharmacien dans des cas d'addiction et lors de sevrage

RÉSUMÉ :

L'addiction est aussi ancienne que l'histoire des Hommes. Son existence a toujours été et ses facettes effrayantes, que nous connaissons tous, aussi. L'humain est un être de vulnérabilité et ce trait explique que l'addiction ait pu s'immiscer en lui. Elle est un phénomène insidieux et souvent imprévu, qui une fois installée chez sa victime demandera un grand contrôle psychique et physique pour s'en défaire.

Malheureusement, l'addiction n'est pas seulement induite par des drogues « dures » ou des comportements tels que l'addiction aux jeux d'argent, au sexe... des médicaments peuvent être aussi en cause.

C'est le cas des antalgiques opioïdes utilisés dans le cadre de traitement de la douleur, qui, à ce jour, déclenchent un problème sanitaire de taille en France.

Cette thèse a pour objet de présenter ces médicaments, de renseigner leur place au sein du traitement de la douleur, ainsi que d'exposer leurs grands effets indésirables addictologiques que sont le mésusage, la dépendance, le syndrome de sevrage et le surdosage aux opioïdes de prescription. Elle indique également quelles pourraient être les mesures futures à adopter pour éviter leur survenue.

Un autre aspect de ce travail est de mettre en lumière le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge thérapeutique des patients consommant des antalgiques opioïdes afin d'éviter la survenue des effets indésirables, cités précédemment, et de minimiser la progression de la crise sanitaire aux opioïdes qui en découle.

MOTS-CLEFS :

mésusage aux opioïdes de prescription ; dépendance aux opioïdes de prescription ; syndrome de sevrage aux opioïdes ; rôle du pharmacien ; douleur ; addiction ; antalgiques opioïdes

TITLE :

Pain treatment with opioid medications : pharmacist's role in cases of addiction and withdrawal.

ABSTRACT :

The history of addiction is as long as that of humans. Its existence has always been and its wellknown facets terrifying. Humans are vulnerable beings and this trait explains why addiction may have affected them. It is an insidious phenomenon and is oftentimes unexpected. Once addiction has attached itself to its victim, one must exert great physical and psychological control to get rid of it.

Unfortunately, addiction is not only brought on by « hard drugs » or by behaviors such as gambling or sex addiction... prescription drugs can also be the cause.

This is the case for opioid painkillers prescribed in cases for treating pain which, to this day, create a significant health crisis in France.

This thesis aims to present these drugs, to explain their role in pain treatment as well as to expose their major addictological side effects which include misuse, dependance, withdrawal syndrome and prescription opioid overdose. It also indicates what futures steps might be necessary to prevent their occurrence.

Another aspect of this work is to highlight the pharmacist's role in the patient's therapeutic management when consuming opioid analgesics in order to avoid the occurrence of the undesirable effects, mentioned above, and to minimize the progression of the resulting opioid health crisis.

KEYWORDS :

prescription opioids misuse ; prescription opioids addiction ; opioid withdrawal syndrome ; pharmacist's role ; pain ; addiction ; opioid analgesics

Laboratoire de rattachement :