Étude de prescriptions d'opioïdes de palier III au sein d'une officine marseillaise en contexte de crise des opioïdes

Ilan Lagarde

▶ **To cite this version:**

Ilan Lagarde. Étude de prescriptions d'opioïdes de palier III au sein d'une officine marseillaise en contexte de crise des opioïdes. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03203715

HAL Id: dumas-03203715

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03203715

Submitted on 21 Apr 2021

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.

Etude des prescriptions d'opioïdes de palier III dans une officine marseillaise en contexte de crise des opioïdes

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 13 AVRIL 2021 A 17 HEURES

PAR

M. **Ilan LAGARDE**

Né(e) le 25 mars 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT **: M. le Professeur HONORE Stéphane**

Membres : Dr. HACHE Guillaume, Dr. DEPIEDS Charlie

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROMBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Remerciements :

A monsieur le Professeur Stéphane HONORE :

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de présider ce jury et vous remercie pour le temps que vous avez consacré à ce travail. J'ai eu grand intérêt à suivre votre enseignement durant mes années d'études et vous remercie pour votre pédagogie.

A monsieur le Professeur Guillaume HACHE :

Pour votre bienveillance, votre aide précieuse, vos nombreux conseils et votre franche sympathie. La route a été longue et sinueuse mais nous y sommes arrivés, non sans fierté. Merci également de me faire l'honneur de diriger ma thèse.

A monsieur Charlie DESPIEDS :

Tout d'abord, je voudrais te remercier de me faire l'honneur de faire partie du jury de ma thèse. Merci de m'avoir accueilli au sein de ton officine durant mon stage de 6^{e} année, avec toute ta sympathie et ta pédagogie, en me prodiguant de nombreux conseils et en me transmettant ta passion du métier. Merci enfin de m'avoir permis de réaliser mon travail de thèse durant mon stage, pour ton aide et ton soutien.

A mes parents :

Je ne serais jamais là où je suis sans vous. L'amour, l'éducation, le soutien que vous m'avez apporté vaut plus que tout, et sans cela je ne serais pas l'homme se présentant devant vous aujourd'hui. J'espère que par ce travail et toutes les années d'études qui le précèdent, vous serez fiers de moi, car moi je suis fier de vous. Je vous aime.

A ma famille :

A mon neveu Aaron, ma nièce Ana-Léa, ma sœur Laurence, mon beau-frère Miko et tous les membres de la famille que je ne peux citer faute de place, merci pour votre soutien et tout l'amour que vous m'apportez. Rien ne peut décrire précisément le bonheur que vous me procurez. Je vous aime.

A Valérie :

Pour la motivation que tu m'as constamment donnée, pour ta façon de me pousser vers le haut, pour tous tes mots, pour ton aide à chaque fois que j'en ai eu besoin, pour ton soutien et ton implication dans mon travail, merci. Merci de faire partie de ma vie. Je t'aime.

A mes amis :

J'aurais pu vous placer dans le paragraphe « famille » tant vous savez ce que vous représentez pour moi.

Ruben et Jordan, durant toutes ces années d'amitié, sachez que vous avez forgé une grande partie de ma personnalité, et que vous avez indirectement contribué à la réalisation de ce travail. Votre soutien et vos leçons d'abnégation m'ont beaucoup guidé.

Benjamin, mon « SL », j'espère qu'au moment où tu lis ces lignes, tu as retenu toutes mes leçons et que ton mémoire s'en porte bien. On se retrouve dans le salon après ma soutenance. N'oublie pas que j'aurai sûrement besoin d'un comptable dans les prochaines années.

Nathan, notre passion commune nous a encore plus rapprochés, et j'espère que notre complémentarité se ressentira de plus en plus dans nos prochains sons. Je te souhaite plein de bonheur avec Ophélie, notre chère influenceuse.

Dan, merci pour tous les moments que tu m'as offerts, autant réconfortants que joyeux, et qui m'ont à chaque fois redonné le sourire. Je te souhaite également plein de bonheur avec Marina (et Laya bien sûr).

A tous, merci pour votre soutien, merci d'être là pour moi et de faire partie de ma vie. Je vous aime.

Remerciements particuliers :

A toute l'équipe de la pharmacie du Parc de Bonneveine : Mr. & Mme Depieds, Charlie, Virginie, Anne, Marie, Stéphane, merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, pour votre patience et votre pédagogie, pour tous les moments partagés durant mon stage et l'aide que vous m'avez apportée sur mon travail. Stéphane, j'ai encore beaucoup de bananes à te rembourser ; Anne, j'aurai bientôt quelques sons à te faire écouter.

Un énorme merci également à Alice Perineau, ma consœur à présent, pour sa formation express sur Zotero et son aide TRES précieuse sur ma bibliographie, et pour le temps qu'elle m'a accordé.

Merci à toutes les personnes ayant apporté leur soutien, de près ou de loin, durant mon travail.

Une mention spéciale à monsieur le professeur Thierry AUGIER, qui a été un professeur dévoué et remarquable, et que je n'oublierai jamais tant par sa pédagogie que par son altruisme et sa capacité à être à l'écoute.

Sommaire

1. Préambule 7
2. Introduction 9
3. La douleur 10
3.1. Physiologie de la douleur 11
3.2. Dimension affective de la douleur 13
3.3. Causes de non soulagement de la douleur 15
4. Prise en charge de la douleur 15
4.1. Principe du traitement mutlimodal de la douleur 17
4.2. Classification des antalgiques par paliers 18
4.3. Antalgiques opioïdes de palier III 19
4.3.1. Présentation générale 19
4.3.1.1. Morphine 19
4.3.1.1.1. Formes et présentation 19
4.3.1.1.2. Indications thérapeutiques 20
4.3.1.2. Oxycodone 20
4.3.1.2.1. Formes et présentation 20
4.3.1.2.2. Indications thérapeutiques 21
4.3.1.3. Hydromorphone 21
4.3.1.3.1. Formes et présentation 21
4.3.1.3.2. Indications thérapeutiques 21
4.3.1.4. Fentanyl 22
4.3.1.4.1. Formes et présentation 22
4.3.1.4.2. Indications thérapeutiques 22
4.3.2. Pharmacologie 22
4.3.3. Modalités de prescription 24
4.3.4. Dépendance 25
4.3.4.1. Installation de la dépendance 25
4.3.4.1.1. Le système de récompense 26
4.3.4.1.2. Notion de sensibilisation 28
4.3.4.1.3. La tolérance 29
4.3.4.1.4. La dépendance aux opiacés 30
4.3.4.2. Conséquences 31
4.3.4.2.1. Dangers liés à la consommation d'opiacés 32
4.3.4.2.2. L'overdose 32
5. Contexte sociétal de la crise des opioïdes 34
5.1. Contexte aux Etats-Unis 34

5.2. Contexte en France 38
5.3. Mesures de l'ANSM 41
6. Etude d'une population traitée par antalgiques opioïdes 44
6.1. Méthodes 44
6.2. Résultats (population) 45
6.3. Résultats (traitements) 47
6.3.1. Equivalent morphine 49
6.3.2. Molécules concernées par les doses élevées 50
6.3.3. Durée de traitement 50
6.4. Discussion 51
6.5. Limites de l'étude 53
6.6. Conclusion 54
7. Approches complémentaires et pistes d'études 56
7.1. Former aux approches non médicamenteuses 56
7.1.1. Hypnothérapie 56
7.1.1.1. Techniques hypnotiques 57
7.1.2. Psychothérapie 59
7.1.2.1. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) 59
7.1.2.2. Biofeedback 60
7.1.3. Cures thermales 61
7.1.4. Musicothérapie 62
7.2. Expérimentation nationale sur l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique 64
8. Conclusion 65
9. ANNEXE 68
10. BIBLIOGRAPHIE 74

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Transmission de la douleur nociceptive[14] 12
Figure 2 : Données OFMA 2015[22] 16
Figure 3 : Principe du traitement multimodal de la douleur, selon la classification de Lussier et Beaulieu.Ce schéma appartient au Dr. HACHE Guillaume et est issu de son cours magistral. 18
Figure 4 : Morphine : Structure moléculaire(26) 19
Figure 5 : Oxycodone : Structure moléculaire(28) 20
Figure 6 : Hydromorphone : Structure moléculaire(29) 21
Figure 7 : Fentanyl : Structure moléculaire(30) 22
Figure 8 : Fonctions des récepteurs opioïdes δ, κ, μ et ORL-1(32) 23
Figure 9 : Activation des récepteurs opioïdes(33) 24
Figure 10 : Trois vagues d'overdoses aux Etats-Unis entre 1999 et 2018(44) 34
Figure 11 : Evolution du nombre de prescriptions d'opioïdes depuis l'introduction d'OxyContin en 1995(48) 36
Figure 12 : Données démographiques et durées de traitement de la population 46
Figure 13 : Etiologies à l'origine des traitements opioïdes : population générale, patients chroniques, patients ponctuels 47
Figure 14 : Données sur les molécules délivrées et les traitements de la population 49
Figure 15 : Mortalité par molécule en 2011 et 2016[73] 52
Figure 16 : Facteurs associés au mésusage d'opioïdes prescrits parmi des patients initiés au traitement par opioïdes[69] 53
Figure 17 : Top 50 des prédicteurs importants d'overdose par opioïdes[72] 53

1. Préambule

Au début de l'année 2018, je n'avais pas encore conscience de ce qu'était ce qu'on appelle la « crise des opioïdes », qui touche les Etats-Unis. Jusqu'alors, je n'avais pas vraiment d'avis sur les antalgiques opioïdes, en dehors des connaissances que j'avais acquises sur ceux-ci durant mon cursus universitaire. Je comprenais seulement en les délivrant à certains patients que « ceux-ci devaient souffrir de douleurs graves ». Immersion en pratique :

Au comptoir, le patient me dépose une simple petite ordonnance, classique, carrée. Analyse rapide : le prescripteur est un médecin généraliste ; une seule spécialité est prescrite ; en bas à droite : un petit carré contenant le chiffre « 1 » dactylographié signifiant que l'ordonnance est sécurisée. La spécialité prescrite est ACTISKENAN©, au dosage de cinq milligrammes et à la posologie de six comprimés par jour pendant vingt-huit jours. Je lève les yeux vers le patient. La nature humaine (à l'inverse de la déontologie) nous amène souvent à nous armer d'*a priori* dans des situations particulières, comme celles-ci. Il s'agit d'une personne de sexe masculin, de corpulence « normale » (bien que la norme soit subjective mais mettons qu'il n'a rien de remarquable), sa diction est correcte. En conclusion, le profil du patient ne correspond – vraisemblablement – pas à un profil de type « dépendant aux opiacés ». Toutefois, ne tirons pas de conclusion hâtive, car le jugement est à proscrire pour s'aligner à la déontologie.

A ce moment précis, il est intéressant d'apprécier toutes les pensées qui traversent l'esprit à la lecture de ce type d'ordonnance. Procédons point par point.

« **ACTISKENAN©** ». Il s'agit d'une spécialité contenant du sulfate de morphine (molécule dérivée de l'opium, issue du pavot somnifère), antalgique opioïde de palier III, indiquée généralement pour des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. Au cours de mon échange avec le patient, celui-ci m'informe qu'il ne souffre pas de cancer, mais de douleurs dorsales chroniques post-traumatiques survenues après un accident de la route il y a plusieurs mois. Lors de mon tout premier stage en officine (en début de deuxième année de pharmacie, en 2014) – ce stage avait duré six semaines – un conditionnement pavlovien avait marqué mon esprit : l'ACTISKENAN© n'est « réservé » que pour le cancer. Conditionnement bien évidemment biaisé, puisqu'à l'époque, toute la morphine délivrée sous mes yeux était réservée à des patients cancéreux. J'ignorais alors à ce moment-là que la morphine (et ses dérivés) pouvaient aussi être prescrits pour des patients souffrant de douleurs diverses (d'intensité sévère) en dehors du cancer.

« **Pendant vingt-huit jours** ». La piste du traitement ponctuel s'efface, d'autant qu'un coup d'œil rapide sur l'historique médicamenteux du patient *via* son dossier pharmaceutique révèle clairement des traitements mensuels à base de morphine, prônant ainsi largement la piste du traitement chronique.

Cette ordonnance ne présente pas de ratures, de rajouts, d'anomalies dans l'écriture (différentes écritures, couleurs, encre, fautes d'orthographe), il n'est donc pas possible de douter de l'identité du rédacteur de cette ordonnance. Par ailleurs, les prescriptions de ce médecin sont reçues fréquemment sur notre officine.

Il est temps de prendre du recul sur la situation. Des cas d'addictions – et overdoses, voire décès – aux opioïdes sont cités dans la presse çà et là. Ces opioïdes ne correspondent pas à des drogues dures achetées dans la rue, mais il s'agit de molécules prescrites sur ordonnance. Les Etats-Unis sont les plus concernés par « **la crise des opioïdes** », qui sévit depuis le début des années 90. Des chiffres inquiétants soulèvent un problème de santé majeur. En effet, entre 2016 et 2017, plus de 130 décès par jour[(1)] étaient liés à des overdoses par opioïdes, soit plus de 42.000 personnes décédées des suites d'overdoses liées à cette consommation[(2)]. Aux Etats-Unis, il a été observé que cette consommation sur prescription a contribué à faire augmenter la criminalité. Il a été prouvé par ailleurs qu'aux Etats-Unis, les antalgiques opioïdes tuent plus que les armes à feu et font l'objet d'une réelle crise[(3)].

Après un entretien rapide avec le patient, ce dernier m'informe qu'il a ressenti des effets indésirables à cause de son traitement (entre autres : nausées, diarrhées, constipation, vomissements, vertiges) et me fait également part d'une dépendance importante ; il souhaite en réalité, en accord avec son médecin, réduire les doses de ce médicament afin d'éviter un traitement de substitution aux opioïdes et de « sortir de cette situation, difficile à vivre au quotidien ».

Voici donc un cas réel de dépendance aux opioïdes. Un parmi tant d'autres, qu'on ignore sûrement encore. Par conséquent, nous sommes en droit de nous demander : faut-il craindre que la crise des opioïdes (ou opiacés) que subit les Etats-Unis soit un phénomène qui puisse toucher la France ?

Les opioïdes de palier III sont généralement prescrits dans le cas de douleurs chroniques (quelle qu'en soit l'étiologie). Quel type de prévention devons-nous mettre en place en officine pour réduire les risques de mésusage ? Quelle attitude adopter au comptoir face à un patient qui présente une prescription d'opioïdes de palier III dans le contexte actuel ?

2. Introduction

En France, la prise en charge de la douleur est inscrite dans de nombreux textes de loi. En voici quelques extraits.

Loi du 4 mars 2002 du code de la santé publique (relative aux droits des malades) :

Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée et traitée. Toute personne malade dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement[(4)].

Charte du malade hospitalisé (relative aux droits des personnes hospitalisées - 2 mars 2006) :

Au cours de son traitement et de ses soins, la prise en compte de la dimension douloureuse […] et le soulagement de la souffrance doivent être une préoccupation de tous les intervenants. Tout établissement doit se doter de moyens propres à la prise en charge de la douleur des patients et indiquer ses moyens dans un projet d'établissement[(5)].

Code de déontologie médicale :

En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement. Il doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autre objet ou effet que le maintien artificiel de la vie[(6)].

La législation en vigueur concernant la douleur précise donc bien que chacun a le droit de recevoir des soins appropriés destinés à l'atténuation du syndrome douloureux et que les professionnels de santé impliqués dans les parcours de soins se doivent de faire le nécessaire pour cela, en dehors de toute obstination déraisonnable.

La douleur peut être vécue comme une expérience traumatisante pour le patient, notamment en ce qui concerne son intensité et sa durée. En ce sens, nous pouvons nous pencher sur les soins opioïdes envisagés en cas de douleurs aiguës ou chroniques intenses (cancers, traumatismes sévères…) : ceux-ci représentent une option thérapeutique efficace en regard du soulagement de la douleur (et par conséquent ils permettent une augmentation du confort du patient).

Compte tenu des effets centraux qu'ils produisent, les traitements opioïdes sont classés en tant que « **stupéfiants** », et ainsi très réglementés afin d'éviter des détournements vers la toxicomanie. Ces effets peuvent conduire le patient à développer une addiction, et les conséquences de celle-ci peuvent être fatales. Il est donc important de souligner que ces traitements doivent être prescrits et administrés avec parcimonie.

Dans un premier temps, nous verrons brièvement la physiologie de la douleur et nous constaterons également que la dimension émotionnelle peut avoir son importance : celle-ci a une place omniprésente dans les processus de transmission de la douleur au niveau cérébral.

Dans un second temps, nous passerons en revue les différentes molécules opioïdes disponibles sur le marché, leurs pharmacologies et leurs effets. Nous étudierons également comment s'installe la dépendance chez un patient et les conséquences de cette dépendance. Nous verrons par la suite en quoi le mésusage peut avoir un impact au niveau sociétal, médico-légal et individuel.

Une étude est réalisée à partir du fichier patient anonymisé d'une officine urbaine marseillaise afin de quantifier ce risque de mésusage. Nous discuterons des résultats de cette étude.

Enfin, nous présenterons les solutions et pistes de réflexion proposées actuellement dans la littérature, les réseaux sociaux, et projets de loi afin de diminuer les risques de dépendance chez le patient et tenter de remplacer les opioïdes (ou de réduire les doses). On parlera de prises en charge plus globales de la « personne AVEC sa douleur », avec usage de thérapies alternatives telles que l'hypnose, la sophrologie, la prise en charge par psychiatre et psychologue…

3. La douleur

L'Association Internationale pour l'étude de la Douleur (IASP) donne une définition officielle de la douleur : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes. »[(7)] Elle la définit donc, premièrement, comme une expérience « **sensorielle** », ce qui comprend donc tous les termes liés intrinsèquement aux processus physiologiques nociceptifs intervenant dans l'expérience douloureuse. Deuxièmement, elle est décrite comme une expérience « **émotionnelle** » ; cela implique que la physiologie de la nociception seule ne

suffirait pas à donner une description précise de la douleur : **le ressenti du patient sera un des éléments à prendre en compte lors du diagnostic**. Cela est intéressant puisque deux personnes subissant le même type de douleur ne la ressentiront pas de la même manière, et ainsi les parcours de soin et l'éventuelle guérison seront sensiblement différents. Nous allons développer succinctement ces deux points pour comprendre la notion pluri-dimensionnelle de la douleur.

3.1. Physiologie de la douleur

Différents critères de classification ont été établis pour classer les différents types de douleurs : la durée d'évolution, le type de pathologie et le mécanisme physiopathologique mis en cause[8].

Classiquement, il est question le plus souvent de douleurs par « **excès de nociception** »[9] : elles se produisent lors d'une stimulation de nocicepteurs sans altération des voies de transmission. Elles peuvent être aiguës, intenses mais souvent brèves ou, si la sensation douloureuse excède trois mois et devient récurrente, elles seront classées comme chroniques (ou pathologiques). Par exemple, des migraines ou certaines douleurs d'origine osseuses ou musculaires sont classées comme douleurs chroniques.

Il existe également des douleurs de type « **neuropathiques** »[10] : ce sont des douleurs initiées ou causées par une lésion primitive, ou un dysfonctionnement du système nerveux. Il n'y a donc pas de stimulation de nocicepteurs ici mais il peut s'agir de lésions d'un nerf périphérique ou bien de zones spécifiques du cerveau ou de la moelle épinière. Elles sont en général chroniques.

Selon l'IASP, 30% des adultes souffrent de douleurs chroniques et 7% de douleurs neuropathiques.

Enfin, on rencontre des douleurs dites « **nociplastiques** »[11–13] : aucune cause n'est identifiée, et la caractérisation est difficile (et par conséquent, le traitement). C'est une douleur qui résulte d'une altération de la nociception, malgré l'absence d'évidence claire de lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou d'évidence de maladie ou de lésion du système nerveux somato-sensoriel causant la douleur. Elles ont une répercussion importante sur la qualité de vie du patient.

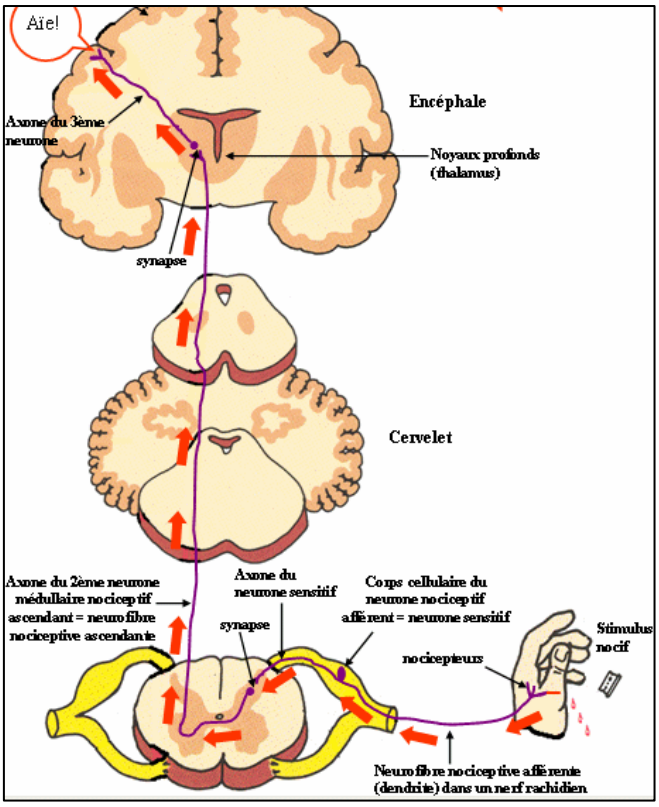


Figure 1 : Transmission de la douleur nociceptive [14]

Un message nociceptif est généré au niveau de terminaisons nerveuses libres amyéliniques (très nombreuses au niveau de la peau, moins nombreuses au niveau des tendons et viscères – ce qui explique que la source de la douleur soit moins « évidente »). Ces terminaisons nerveuses sont activées par des stimuli directs (mécaniques, thermiques, chimiques…) ou indirectes (substances algogènes type protons, histamine, sérotonine, bradykinine…). Suite à un stimulus, ledit message nociceptif va se propager le long des nerfs nocicepteurs pour être transmis à la moelle épinière, puis au cerveau. Une fois arrivé au cerveau, le signal est identifié comme une douleur. Cependant, avant même ce décryptage du signal douloureux, la zone lésée a été dégagée de la source dont provient le stimulus grâce à un arc réflexe situé au sein de la moelle épinière. C'est également à ce niveau qu'interviennent les premiers systèmes de modulation de la douleur. Impliquant le neurotransmetteur **GABA** ou les endomorphines, ils diminuent la douleur ressentie[15].

Au niveau cérébral, il existe 3 niveaux de contrôle de la douleur :

- **Contrôle segmentaire d'origine périphérique non douloureux**[16] :
    - Les messages tactiles véhiculés par les fibres de gros calibre (Aα et Aβ), véhiculant des messages non nociceptifs bloquent les informations nociceptives

(véhiculées par les fibres Aδ et C) à leur entrée dans la moelle épinière et leur « fermant la porte » ; ce phénomène est aussi appelé « Gate Control » ;

- Les fibres Aα et Aβ émettent des collatérales qui projettent sur des interneurones inhibiteurs qui exercent une inhibition présynaptique sur les synapses entre Aα et Aβ/2ème neurone et Aδ et C/2ème neurone ;
- Les médiateurs des interneurones inhibiteurs sont des **opioïdes endogènes**.

- **Contrôle inhibiteur diffus induit par des stimulations nociceptives**[17] **:**
  - Un stimulus nociceptif intense activant les voies ascendantes nociceptives entraîne en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle qui ne sont pas concernés par le stimulus initial ;
  - Lorsque deux stimulations nociceptives sont appliquées sur deux régions distinctes et distantes du corps, le message véhiculé par le stimulus le plus faible est inhibé.
- **Contrôle d'origine supraspinale associée à des facteurs psychologiques**[18] **:**
  - Un faisceau descendant implique des interneurons inhibiteurs situés dans la corne dorsale de la moelle épinière, ainsi que des endorphines opioïdes et non-opioïdes.

La douleur aiguë joue donc **un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique**. Mais quand la douleur est chronique, ce mécanisme d'alarme n'est plus justifié : la douleur devient dans ce cas une maladie à part entière.

La douleur est une sensation universelle qui affectera, directement ou indirectement, la totalité des individus à un quelconque moment de leur vie. Il est important de ne pas réduire la douleur au seul point de vue physiologique, compte tenu des multiples mécanismes inhérents à ce phénomène. Il est donc primordial, afin de bien saisir les nombreux aspects sous-jacents et d'avoir une vision holistique, de jumeler le point de vue psychologique et physiologique lors de l'évaluation de la douleur. La douleur est une notion complexe sous-tendant diverses composantes[19].

3.2. Dimension affective de la douleur

La composante affective de la douleur réfère à l'aspect désagréable de la douleur ainsi qu'aux émotions qui y sont associées. Cette composante comprend également un affect secondaire, c'est-à-dire les émotions associées à long terme à la douleur telle la souffrance.

L'aspect désagréable de la douleur est issu de plusieurs facteurs : des réponses aux sensations douloureuses, des réponses autonomiques et somatomotrices ainsi que de l'éveil. Ces réponses interagissent toutes par rapport à la signification même de la douleur ainsi qu'en fonction du contexte dans lequel elles surviennent. En d'autres termes, la composante affective sous-tend des processus tant cognitifs qu'émotionnels. En somme, une multitude de facteurs peuvent contribuer à l'aspect désagréable de la douleur et l'une des explications possibles est que la sensation de la douleur varie largement d'autres sensations somatiques. En ce sens, elle est souvent plus intense que les autres sensations somatiques.

La composante affective procure donc l'émotion qui est associée à la douleur. Par conséquent, cette composante donne la teinte affective à l'expérience douloureuse et est associée aux composantes intrapsychiques (telles l'anxiété, la souffrance et la dépression). Par exemple, une personne peut ressentir de la souffrance au simple souvenir d'une situation pénible. De plus, le stress et les émotions engendrés par la souffrance accroissent les douleurs déjà présentes, bien que dans ce cas il y ait absence de nociception. Il a également été démontré que l'état émotionnel est un facteur psychosocial central impliqué dans la perception de la douleur. Sur le plan clinique, cette composante doit donc être considérée au même titre que les aspects physiologiques dans le traitement. En effet, les patients souffrant de douleurs chroniques présentent souvent des symptômes dépressifs en comorbidité. Néanmoins, cette composante est très souvent négligée au profit de la composante sensorielle. Il est donc crucial de considérer l'importance de cette composante dans le traitement et la prévention des douleurs tant aigües que chroniques[19].

Quand on travaille auprès de patients douloureux, on se demande si l'abus de substance n'est pas d'abord un problème **éthique**. La morale de notre société redoute la toxicomanie. Prendre un opioïde prescrit face à une douleur évaluée, c'est partager un produit commun avec le « drogué ». Il n'y a qu'un pas vers la **stigmatisation** qui fait de certains patients des toxicomanes en puissance et de leurs thérapeutes des « dealers ».(20)

En conséquence, à terme, la prise d'opioïdes par un patient douloureux chronique comportera un risque potentiel. Il s'agirait d'un phénomène en cascade : le soulagement de la douleur réduisant la composante anxiogène, le patient serait tenté d'en prendre par exemple au coucher (sans ressentir spécialement de douleur, ou bien en dehors de la prescription) mais dans le but d'éviter l'insomnie par l'anxiété causée par la douleur. Ce cas peut se reproduire dans d'autres contextes. Cela représente un point important à aborder avec le patient au comptoir, avec diplomatie et discrétion bien sûr, car c'est le genre de détail qui peut conduire

fatalement à une addiction. Le patient désireux de relever la composante « anxiété » sur la balance de son bien-être finira par faire tomber la composante « addiction ».

3.3. Causes de non soulagement de la douleur

Il est intéressant de présenter les éléments qui empêchent encore aujourd'hui que la douleur soit correctement soulagée. Les causes de non soulagement ou de soulagement insuffisant sont :

- Une mauvaise évaluation ;
- Un manque de connaissances théoriques ;
- Les peurs et mythes socioculturels de l'équipe soignante, des patients et des familles concernant l'usage des opioïdes, et les risques de dépendance ou de dépression respiratoire qui leurs sont associés ;
- Les valeurs culturelles stoïciennes, citons pour les illustrer la maxime d'Epictète « supportes, abstiens toi ! » ;
- La croyance en l'inéluctabilité de la douleur ;
- Les problèmes de communication entre l'équipe ou entre équipe et patients, qu'ils soient relationnels, culturels ou linguistiques ;
- Les difficultés de certains patients à exprimer leur souffrance ;
- La non accessibilité pour tous les patients à certains médicaments ou certaines techniques ou à des professionnels formés.

Au regard de ces éléments, on peut considérer que l'évaluation de la qualité de vie doit être globale et tenir compte des valeurs que les personnes attribuent à leur expérience, valeurs qui permettront de mieux comprendre leur mode de communication, leur rapport à la douleur, leurs peurs et leurs attentes. [1]

4. Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur doit être globale, pluriprofesionnelle et intégrer des approches médicamenteuses et non médicamenteuses. Parmi les approches non médicamenteuses, nous pouvons citer : le soutien psychologique, la relaxation, la sophrologie, l'hypnose, la neurostimulation, la kinésithérapie, les massages, etc. La place de ces méthodes est de mieux en mieux reconnue dans le traitement de la douleur. Ces techniques ont toutes la

[1] Cours Magistral de STILL René « La douleur en soins palliatifs » (école d'infirmier IFSI Marseille).

même finalité : renforcer le contrôle endogène de la douleur. De plus en plus d'établissements de soins les associent aux traitements classiques. Elles ne les remplacent pas, mais permettent parfois de diminuer le dosage des médicaments antalgiques et/ou leurs effets secondaires. Ces méthodes ont des effets bénéfiques sur la douleur physique, sur le bien-être moral et sur la qualité de vie. L'expérience des patients révèle qu'elles apportent une aide au quotidien pour soulager le corps, se détendre moralement, faire une pause pour reprendre des forces ou mieux contrôler certaines douleurs. Dans l'idéal, la prise en charge de la douleur associe des moyens médicamenteux et non médicamenteux.(21)

Dans ce travail, nous développerons spécifiquement les approches médicamenteuses dans cette partie. Les approches non médicamenteuses seront proposées en fin de document, en tant qu'approches complémentaires de la sécurisation des prescriptions et dispensations des médicaments opiacés.

Figure 2 : Données OFMA 2015 [22]

D'après l'OFMA, la prévalence des français avec au moins une délivrance d'un médicament antalgique dans l'année 2015 était de 72,1%, confondant toutes molécules antalgiques et toutes indications. Cela nous donne une idée de la place importante des antalgiques au sein des différents parcours de soin mais également de la multitude de molécules disponibles sur le marché.

4.1. Principe du traitement mutlimodal de la douleur

La douleur peut être diminuée par une approche combinant plusieurs analgésiques: paracétamol, opioïdes, AINS, anesthésiques locaux, autres… C'est une approche logique qui permet de mieux traiter la douleur (effets additifs/synergiques) avec théoriquement : une utilisation moindre d'analgésiques (opioïdes) – moins d'effets secondaires. On parle d'analgésie balancée. Apparu en 1990, le principe de l'analgésie multimodale repose sur la combinaison de plusieurs analgésiques et de techniques analgésiques locorégionales afin d'obtenir des effets additifs et synergiques permettant ainsi de diminuer les besoins en analgésiques et les effets secondaires, en particulier des opioïdes.[(23)]

En effet, réfléchir à un traitement antalgique adéquat en prenant en compte uniquement **l'impact pharmacologique** de chaque antalgique aurait pour résultat des prescriptions plus adéquates, plus personnalisées, plus appropriées. Etant donné qu'une multitude de molécules (antalgiques ou non) agissent pour atténuer ou éteindre la douleur, chacune peut être étudiée parallèlement aux symptômes décrits par le patient (ou le médecin) afin d'optimiser le traitement de manière efficace. C'est sur ce principe que repose la classification de Lussier et Beaulieu[(24,25)] :

- Les **antalgiques anti-nociceptifs** concerneront la douleur d'origine nociceptive uniquement ; ce seront les « non-opioïdes » (paracétamol, AINS), les opioïdes (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl), les cannabinoïdes ;
- Les **anti-hyperalgiques** seront utilisés dans le cas de douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques : antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine), antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline), néfopam ;
- Concernant certaines douleurs neuropathiques, on parlera de **modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants** : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de recapture de sérotonine et noradrénaline ;
- Seront utilisés dans les douleurs neuropathiques périphériques les **modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique** : ce sont les anesthésiques locaux (lidocaïne), carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, capsaïcine ;
- Le tramadol et le tapentadol seront considérés comme des **antalgiques à effet mixte** agissant à la fois sur les douleurs nociceptive et neuropathique.

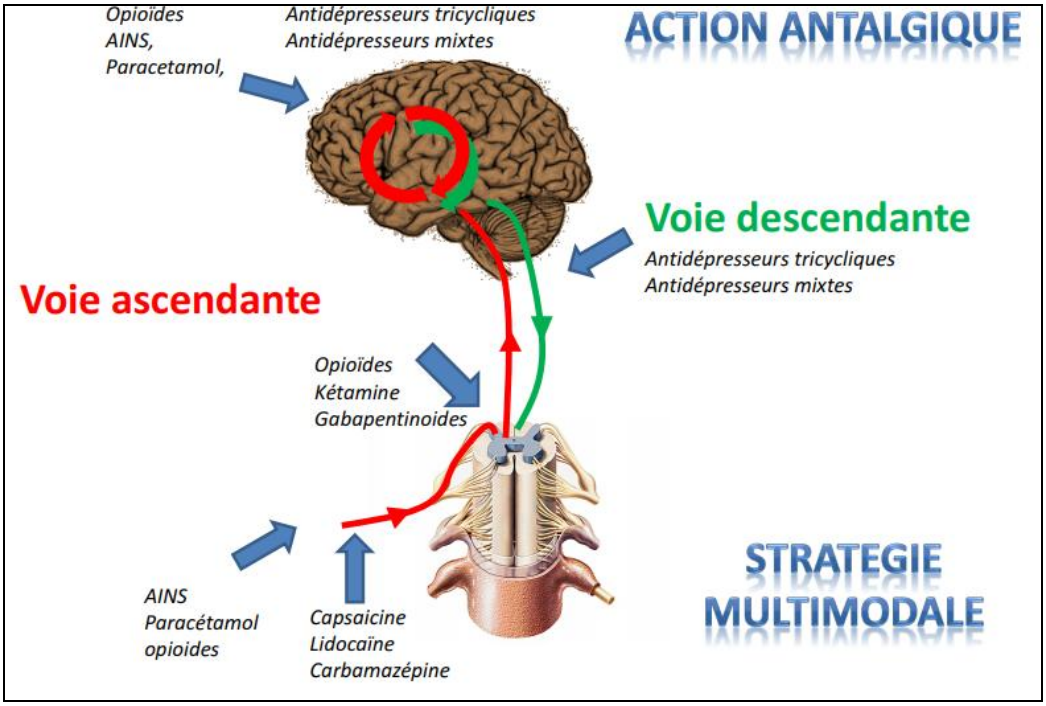


Figure 3 : Principe du traitement multimodal de la douleur, selon la classification de Lussier et Beaulieu.Ce schéma appartient au Dr. HACHE Guillaume et est issu de son cours magistral.

4.2. Classification des antalgiques par paliers

De manière plus classique, l'OMS classe les antalgiques par « paliers ».

Le **palier I** comprend les antalgiques indiqués pour des douleurs faibles à modérées. Entrent dans cette catégorie : le paracétamol, les AINS, l'aspirine, le néfopam… Tous les antalgiques de paliers I sont des antalgiques non opioïdes.

Le **palier II** inclut en revanche des opioïdes dits « faibles » et sont indiqués dans les douleurs modérées à intenses et/ou en cas d'échec des antalgiques de palier I. Cela comprend : la dihydrocodéine, le tramadol, l'opium…

Enfin, les molécules de **palier III**, indiquées dans les douleurs intenses et/ou en cas d'échec des antalgiques du palier II, sont des opioïdes « forts ». Ce sont donc : la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, l'hydromorphone…

Dans le cadre de cette thèse, nous allons traiter et détailler uniquement les antalgiques de palier III, ou opioïdes forts. Ces molécules antalgiques agissent de manière efficace sur les douleurs intenses (notamment les douleurs cancéreuses) mais peuvent être responsables d'addictions pouvant entraîner la mort par overdose.

4.3. Antalgiques opioïdes de palier III

Bien qu'il existe également des opioïdes de palier II (tramadol, codéine…), nous nous intéresserons au sein de cette thèse uniquement aux antalgiques antinociceptifs opioïdes de palier III.

4.3.1. Présentation générale

4.3.1.1. Morphine

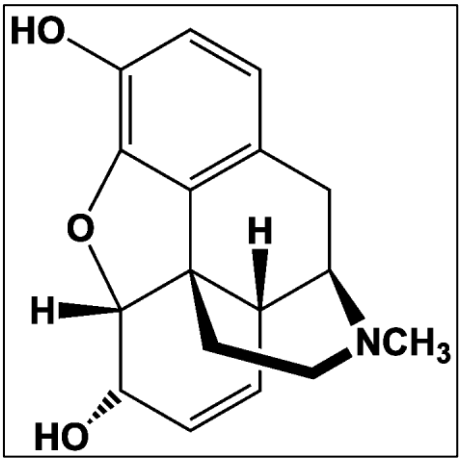


Figure 4 : Morphine : Structure moléculaire [26]

La morphine est l'opioïde de référence. C'est l'un des principaux alcaloïdes issus du pavot somnifère. Son nom vient du dieu grec du sommeil et des rêves, Morphée, en référence à ses vertus dormitives. Elle est utilisée sous la forme d'un sel, de sulfate ou de chlorhydrate.

La morphine est commercialisée en France sous plusieurs formes galéniques.

4.3.1.1.1. Formes et présentation

La morphine est de préférence administrée sous forme orale à libération immédiate ou à libération prolongée (solutés buvables, comprimés, gélules) mais il existe également des formes injectables, administrées en perfusion avec une pompe, qui peuvent être délivrées en continu ou contrôlées par le patient.

La dose initiale de morphine chez l'adulte est de dix milligrammes toutes les quatre heures. Des doses plus faibles sont recommandées chez les sujets âgés. Cette dose est augmentée progressivement par le médecin jusqu'à obtention du soulagement de la douleur. L'arrêt du traitement est également progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

La constipation est un effet indésirable constant et persistant qui nécessite le recours systématique à un traitement laxatif, associé à des règles hygiéno-diététiques. Des nausées,

des vomissements, une somnolence peuvent également survenir, le plus souvent en début de traitement. Ces effets indésirables sont communs à tous les opioïdes. Son association à d'autres médicaments antalgiques (buprénorphine, pentazocine, nalbuphine) est contre-indiquée : un antidote à la morphine doit être injecté sans délai car la morphine peut entraîner la mort par arrêt de la respiration.[27]

4.3.1.1.2. Indications thérapeutiques

La morphine est indiquée dans le cas de douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.

4.3.1.2. Oxycodone

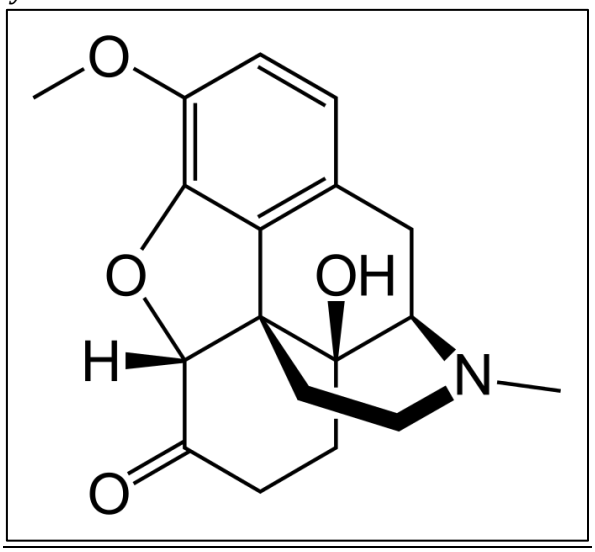


***Figure 5 : Oxycodone : Structure moléculaire*[28]**

L'oxycodone est l'un des opiacés les plus commercialisés au monde. Elle est synthétisée à partir de la thébaïne, l'un des alcaloïdes présents dans l'opium. Sa structure est semblable à celle de la codéine mais son potentiel de dépendance est beaucoup plus élevé.

4.3.1.2.1. Formes et présentation

L'oxycodone est administrée sous forme orale uniquement. Il s'agira de comprimés à libération immédiate, à libération prolongée, de comprimés orodispersibles, ou bien encore de

gélules. La forme à libération prolongée permet d'espacer les temps de prise ; la forme orodispersible permet une absorption plus rapide, et donc un délai d'action réduit.

4.3.1.2.2. Indications thérapeutiques

L'oxycodone pourra être prescrite dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

4.3.1.3. Hydromorphone

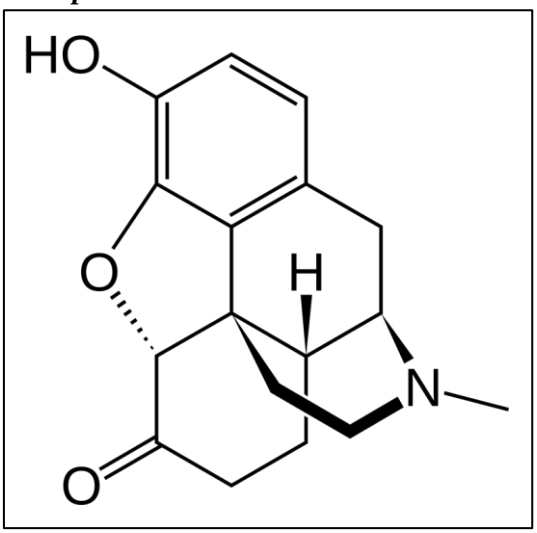


Figure 6 : Hydromorphone : Structure moléculaire [29]

L'hydromorphone est un opioïde semi-synthétique dérivé de la morphine. Son pouvoir addictif est cependant plus élevé que celui de la morphine.

4.3.1.3.1. Formes et présentation

L'hydromorphone est administrée par voie orale sous forme de gélules à libération prolongée.

4.3.1.3.2. Indications thérapeutiques

L'hydromorphone a une durée d'action de douze heures et est indiquée pour soulager les douleurs intenses lorsque la morphine ne suffit pas ou est mal tolérée.

4.3.1.4. Fentanyl

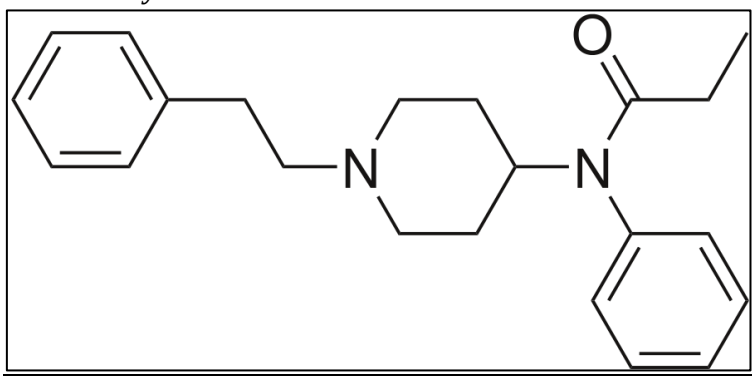


Figure 7 : Fentanyl : Structure moléculaire [30]

Le fentanyl est un opioïde synthétisé pour la première fois en 1959 et a été introduit sur le marché pharmaceutique un an plus tard. Son potentiel analgésique est très puissant. Plusieurs formes galéniques du fentanyl sont commercialisées mais la forme majoritaire est la forme **patch**, représentée généralement par la spécialité DUROGESIC©.

4.3.1.4.1. Formes et présentation

Le fentanyl est cent fois plus puissant que la morphine. On l'administre par des dispositifs transdermiques (patch) qui diffusent la substance pendant 72 heures, ou bien, pour obtenir un effet rapide, par diffusion à travers la paroi interne (muqueuse) de la bouche ou du nez. Les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl exposent à un risque d'intoxication accidentelle potentiellement grave, par ingestion ou par mésusage. L'ANSM a rappelé dans une information les précautions à prendre pour limiter ce risque : privilégier pour la pose des sites recouverts par un vêtement, s'assurer de la bonne adhésion du patch, après le retrait, replier le patch sur lui-même et le placer dans le système de récupération fourni.[27]

4.3.1.4.2. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et l'enfant à partir de deux ans, le fentanyl sera prescrit dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes.

4.3.2. Pharmacologie

Il existe des récepteurs opioïdes qui sont présents dans l'ensemble du corps, mais essentiellement représentés dans le cerveau. Ils peuvent être de trois types : μ, κ et δ. Ce sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à des protéines G (ou RCPG).

Leur activation conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent.

Leurs ligands naturels correspondent aux peptides opioïdes endogènes. Ils sont constitués par les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Tous ces peptides possèdent une séquence d'acides aminés communs au niveau de leur extrémité N-terminale : **Tyr-Gly-Gly-Phe**. Ils possèdent en outre des affinités différentes pour chaque type de récepteur, entraînant une variabilité de leurs actions.

Il existe un type de récepteur particulier, le récepteur ORL-1 (pour Opioid Receptor-Like 1), structurellement proche des trois autres mais, même si ses actions ne sont pas encore totalement élucidées, il semblerait impliqué, par le biais de son ligand naturel – la nociceptine – à une augmentation de la nociception et aurait donc une action anti-opioïde. La nociceptine possède une partie N-terminale **Phe-Gly-Gly-Phe**, où la Tyrosine des autres peptides opioïdes est donc substituée par la Phénylalanine.[31]

Les différents récepteurs possèdent des actions variables dont les principales sont décrites :

Fonction delta (δ)	Fonction kappa (κ)	Fonction mu (μ)	Fonction ORL-1 Récepteur nociceptif
Analgésie spinale physiologique Effets antidépresseurs Dépendance physique Rôle pro-nociceptif spinal postulé lors d'hyperalgésie aux opioïdes?	Sédation Myosis Inhibition de la libération de l'hormone ADH Analgésie Dysphorie par diminution de dopamine Dépression respiratoire Analgésie	μ_1 : Analgésie supraspinale Dépendance physique μ_2 : Dépression respiratoire Myosis Euphorie par augmentation de dopamine Réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal Dépendance physique μ_3 : ?	Anxiété Dépression Perte d'appétit Développement d'une tolérance aux agonistes des récepteurs mu (μ)

Figure 8 : Fonctions des récepteurs opioïdes δ, κ, μ et ORL-1[32]

Les récepteurs μ étant les plus puissants (mais aussi les plus impliqués dans la dépendance aux opiacés), ils seront la cible principale des traitements pharmacologiques de substitution. Il

faut cependant prendre en compte qu'étant les principaux récepteurs à effet analgésique, mais aussi ceux responsables de la dépendance, il risque d'être difficile de créer un antalgique opioïde puissant dépourvu d'effet toxicomanogène (par exemple, la morphine possède une affinité 1000 fois plus forte pour les récepteurs μ que κ ou δ).

Les substances opioïdes possèdent une structure particulière qui leur permet de se fixer sur les récepteurs opioïdes, mimant ainsi l'action de leurs ligands naturels, et ainsi d'en activer les actions (ou de les bloquer dans le cas des antagonistes). Lorsque l'opioïde se fixe sur le récepteur, il en résulte une cascade d'événements à l'intérieur de la cellule qui conduira à produire les effets propres à chaque récepteur (cf. Figure 4).

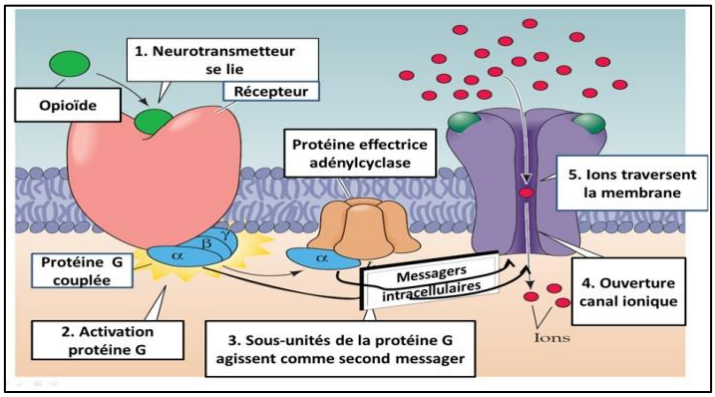


Figure 9 : Activation des récepteurs opioïdes[33]

4.3.3. Modalités de prescription

Pourquoi parle-t-on d' « opioïdes » ? Ce terme fait en effet référence à l'opium issu du pavot somnifère. Après plusieurs réactions chimiques, il est possible d'en extraire les alcaloïdes, dont le principal est la morphine. Les autres opiacés tels que l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl seront des dérivés. En France, les antalgiques opioïdes de palier III sont considérés comme « stupéfiants » et font l'objet d'une réglementation particulière et stricte.

La prescription de ces spécialités doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique)(34) et indiquer en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique)[35] :

- le nombre d'unités thérapeutiques par prise ;
- le nombre de prises ;
- le dosage des spécialités.

La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 3 jours, 7 jours ou 14 jours pour certains médicaments (art. R. 5132-30 du CSP)[36].

Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée. Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R.5132-33, 2e alinéa du CSP)[37].

Une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants est conservée pendant trois ans par le pharmacien.

Des médicaments relevant des listes I et II peuvent, pour des motifs de santé publique, être soumis en totalité ou en partie au régime particulier des stupéfiants, mesures restrictives pour répondre également à une politique de lutte contre le mésusage (art. R.5132-39 du CSP[38] et L.162-4-2 du CSS[39]).

La prise en charge par l'assurance maladie de certaines spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement ou de mésusage est subordonnée à l'inscription par le prescripteur du nom du pharmacien chargé de la délivrance. Elle peut être également subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins ; ce protocole est toujours obligatoire pour la prescription de méthadone sous forme de gélules (arrêté du 1er avril 2008)[40].

Par ailleurs, l'OMS fournit des recommandations concernant l'utilisation d'opioïdes sur prescription, la prévention et la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, la mise à disposition de naloxone et la pharmacovigilance.[41]

4.3.4. Dépendance

4.3.4.1. Installation de la dépendance

Nous allons décrire ici les systèmes responsables de l'addiction et comment celle-ci s'installe *via* ces systèmes.

4.3.4.1.1. Le système de récompense

Le système de récompense (ou de renforcement) est la base neurobiologique de l'apprentissage. Il est indispensable à la survie, car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés, permettant de préserver l'individu et l'espèce (satisfaction de besoins vitaux tels que recherche de nourriture, reproduction, évitement des dangers…).

Le système de récompense est constitué de trois composantes :

- Affective, correspondant au plaisir provoqué par les « récompenses » : c'est la perception hédonique de la récompense ;
- Motivationnelle, correspondant à la motivation à obtenir la « récompense » ;
- Cognitive, correspondant aux apprentissages (conditionnement).

Une sensation agréable donne envie de reproduire la situation qui a donné lieu à cette sensation : c'est le renforcement positif.

Le système hédonique, qui fait partie du système limbique, comprend notamment l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui contient des neurones à dopamine et le noyau accumbens où ils se projettent. Pour résumer, l'ATV reçoit de plusieurs autres régions du cerveau des informations sur le niveau de satisfaction de nos besoins fondamentaux et transmet cette information au noyau accumbens. Cette transmission s'effectue grâce à un messager chimique appelé la dopamine. L'augmentation de dopamine dans le noyau accumbens et dans les autres régions aura alors un effet « récompense » sur des comportements permettant de satisfaire nos besoins fondamentaux.

Toutes les substances addictives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central, le système mésocorticolimbique, et conduisent à une augmentation extracellulaire de dopamine. Ce système est formé de neurones dopaminergiques (utilisant la dopamine comme neurotransmetteur). Les corps cellulaires de ces neurones sont situés dans l'ATV et leurs axones atteignent le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le cortex frontal et l'amygdale.

Schématiquement, la voie dopaminergique peut être activée de deux façons :

- Activation **directe** par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (ex : amphétamine, methamphétamine), soit inhibent sa recapture (ex : cocaïne, méthylphénidate) au niveau des terminaisons dans le noyau accumbens ;

- Activation **indirecte** par des substances (ex : des opioïdes tels que morphine, fentanyl, buprénorphine, ou encore le cannabis) qui lèvent l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV. Cette inhibition est normalement assurée par des interneurones GABAergiques présents dans l'ATV. L'activation des récepteurs opioïdes ou cannabinoïdes présents sur ces interneurones GABAergiques permet de diminuer la libération du neurotransmetteur GABA, et donc de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

La **dopamine** est certainement une molécule centrale dans la mise en place des processus de dépendance, mais d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs sont également impliqués, les principaux étant le GABA, le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et les peptides opioïdes. Les informations reçues sont traitées par un ensemble complexe de circuits neuronaux. L'implication de ces neurotransmetteurs peut être indirecte, via les interactions qu'ils peuvent avoir avec le système dopaminergique, et/ou directe avec des modifications spécifiques de ces systèmes dans les processus de dépendance.

Les propriétés renforçantes d'une substance psychoactive sont à l'origine du maintien de sa consommation. Elles peuvent être de nature positive ou négative. Un **renforcement positif** correspond à un effet direct de la substance sur les voies cérébrales hédoniques (circuit de la récompense). Le renforcement négatif, par le maintien de l'usage, permet par exemple d'éviter les effets désagréables du sevrage. **Dans les deux cas, la poursuite de la consommation peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence d'administration**.

Ces deux versants peuvent se retrouver dans le **mésusage** et la **pharmacodépendance** aux médicaments psychotropes.

En revanche, la particularité des drogues psychoactives ne réside pas dans la faculté de créer la satisfaction. Beaucoup d'autres déclencheurs que les drogues sont en capacité de le faire. La première spécificité des drogues est de créer cette expérience de l' « intérieur du cerveau », sans passer par la stimulation externe des sens. Leur seconde spécificité réside dans la durée et/ou l'intensité de la stimulation qu'elles déclenchent et qui procure la satisfaction. Cette intensité repose principalement sur l'amplitude de l'action de la drogue (ce qui différencie par exemple l'action du café et de la cocaïne) et par sa rapidité et sa cinétique (ce qui différencie l'administration d'héroïne par sniff et par injection).

La chimie de la substance n'est pas la seule source de l'effet produit : le **psychisme** de l'usager et le **contexte** influencent aussi cet effet jusque dans ses manifestations biologiques. Il s'accompagne d'une mémorisation de cette expérience par le cerveau que l'on appelle la sensibilisation.(42)

4.3.4.1.2. Notion de sensibilisation

La sensibilisation recouvre deux mécanismes concomitants mais distincts :

- D'une part un accroissement des effets et de la réactivité de l'organisme au fur et à mesure des re-consommations qui semble entraîner une augmentation de l'envie du produit ;
- D'autre part une **mémorisation**, dans les structures les plus profondes du cerveau, de l'effet de la drogue et de tous les stimuli externes et internes qui lui sont associés. Cet effet de la sensibilisation explique des phénomènes cliniques classiquement rangés dans le registre de la « dépendance psychologique » telle la rencontre avec un « déclencheur » qui, même après un long temps d'interruption de la consommation, peut susciter une envie de consommer (un lieu, une musique, une émotion, etc.). Cette mémorisation ne semble pas spécifique aux psychotropes, car on la retrouve pour toute autre expérience de satisfaction intense. Elle semble même constituer l'un des facteurs de reconnaissance des expériences de plaisir en vue de leur répétition.

Ces deux mécanismes concourent au renforcement positif (augmentation de l'appétence pour le produit), et au craving (impulsion à consommer pouvant apparaitre longtemps après l'arrêt de la consommation).

Ce phénomène biologique de sensibilisation est encore mal connu et ses différents aspects sont discutés par les neurobiologistes. Il s'installe de façon plus ou moins rapide selon les produits et s'accroît avec la répétition des consommations. Il semble difficilement réversible, comme une trace ou une cicatrice, même après une très longue période d'abstinence. Il faut donc comprendre que la dépendance est une maladie chronique et que même si l'usager reste abstinent, il restera dépendant. Ainsi, une simple re-consommation ponctuelle du produit, même longtemps après le sevrage, pourra le faire rechuter très rapidement dans la toxicomanie.

La sensibilisation est fortement influencée par des facteurs extérieurs. Le stress en particulier amplifie la réponse de l'organisme au produit et augmente la sensibilisation elle-même.

D’autre part, il a été observé expérimentalement que le phénomène était nettement moins marqué si l’environnement du sujet change. Car ce qui est mémorisé par le cerveau ne se limite pas à l’effet strictement neurobiologique de la substance mais intègre toute l’expérience liée aussi aux stimuli sensoriels issus de l’environnement pendant les consommations.

Cette notion devra tout particulièrement être prise en compte lors de la prise en charge d’une personne dépendante.(42)

4.3.4.1.3. La tolérance

Confronté à un apport massif de substances exogènes, l’organisme cherche spontanément à en limiter la quantité active et à rétablir les mécanismes naturels du système vital. Cette double action est effectuée essentiellement par le foie et par le système nerveux central.

Le foie joue un rôle de filtre (tolérance hépatique), mais il ne peut, en efficacité et en rapidité, réaliser un contrôle total sur toutes les substances venues de l’extérieur. Il est plus efficace sur certaines que sur d’autres, et certains modes d’administration l’empêchent d’intervenir (telle que la voie pulmonaire).

Les systèmes neurobiologiques intra-synaptiques où interagissent de façon complexe les différents neuromédiateurs organisent eux aussi une défense contre les afflux de molécules et visent à maintenir les équilibres dans les échanges (tolérance synaptique). Les modalités sont diverses : réduction de la sensibilité des récepteurs, diminution de leur nombre, augmentation de substances endogènes d’action inverse, etc., ils déclenchent ainsi un « effet opposant » qui s’apparente au développement de l’effet contraire de celui provoqué par la substance afin de produire un nouvel équilibre de fonctionnement « normal ».

Cela explique les manifestations de sevrage (ou manque) et leur nature différente selon le type de produits. Pour les opioïdes, le sevrage est marqué par un état d’excitation et de tension anxieuse ainsi que des troubles viscéraux liés à une stimulation de différentes fonctions (notamment digestives).

La tolérance est l’un des facteurs qui conduisent l’usager répétant fréquemment ses consommations à chercher à en augmenter les effets de diverses manières (augmentation des doses, changement de voie d’administration) pour retrouver les satisfactions initiales, le contre-effet tendant à neutraliser (partiellement) l’effet. La tolérance est aussi croisée. Cela implique qu’une tolérance à un opiacé donné entraînera une tolérance pour tous les autres opiacés.

La tolérance est en revanche un phénomène **réversible**. Lorsque le cerveau va cesser de recevoir la substance, il va de nouveau se retrouver dans un état « déséquilibré ». Les mécanismes mis en place pour contrer les effets de la drogue vont persister pendant un temps plus ou moins long (syndrome de sevrage) avant de rétrocéder progressivement, pour que le cerveau retrouve un état de fonctionnement équilibré, dénué de l'apport de substances exogènes.[42]

4.3.4.1.4. La dépendance aux opiacés

L'assuétude aux opiacés a la particularité de réunir tous les éléments neurobiologiques constitutifs de la dépendance. C'est une dépendance que l'on peut qualifier de « complète ». Elle répond en effet à tous les critères de définition fixés par l'OMS ainsi qu'à ceux du DSM-IV. En ce sens, l'addiction aux opiacés est le modèle le plus accompli de la dépendance dans toutes ses composantes.

Les opiacés sont les substances psychoactives qui déterminent le plus, et le plus tôt dans le parcours de consommation, un usage répété, puis régulier, puis journalier et pluriquotidien. De ce fait, la frontière entre l'usage simple et la dépendance est étroite, surtout à des doses élevées.

La nature, l'intensité, la rapidité des effets psychomodificateurs provoqués par les opiacés et leur impact sur le fonctionnement psychosocial de l'usager ont des conséquences cliniques. Elles sont majorées en cas de dépendance, car celle-ci implique des usages pluriquotidiens et plonge le sujet dans une transformation permanente de ses sensations habituelles et dans une distanciation du monde.

La répétition des effets opiacés crée un état nouveau pour le sujet. Mais cet état est fragile, en perpétuel déséquilibre et il nécessite une réactivation. Le sujet, sous l'effet du produit, se sent à l'abri, invulnérable, protégé dans sa bulle, mais jamais de façon durable et sans pouvoir être tout à fait lui-même. En tout cas aux yeux des autres et notamment de ses proches, car lui se perçoit en paix avec lui-même et le monde. C'est une source de conflits généralement involontaires mais récurrents et de déficiences relationnelles et sociales. Les déficiences peuvent également affecter les opérations psychomotrices (conduite automobile, activité professionnelle, etc.) et, à un moment ou un autre, la libido et la sexualité. Les troubles psychiques concomitants à une addiction aux opiacés sont le plus souvent des troubles dépressif et anxieux.[42]

4.3.4.2. Conséquences

Une fois que l'usager aura développé une tolérance à un psychotrope, la diminution de la dose voire l'arrêt de la substance entraînera un syndrome de sevrage (le manque).

Parmi tous les syndromes de sevrage connus, le sevrage des opiacés est des plus systématique et spectaculaire. Cela traduit l'importance et la constance des phénomènes de tolérance (dépendance physique) avec ces produits. L'état de manque désigne les sensations provoquées chez le sujet par ce syndrome. Pour les opiacés d'action relativement courte (héroïne, morphine), les signes vont se compléter et s'aggraver progressivement sur 3 à 4 jours avant de rétrocéder globalement (mais en partie seulement) en 8 à 10 jours :

- **6 à 8 heures** après la dernière prise : larmoiement, rhinorrhée sonore, baillement ;
- **Après 12 heures** environ : mydriase, frissons avec pilo-érection, hypersudation, asthénie, sensation de chaud et froid, anxiété avec faim d'héroïne (ou envie impérieuse, compulsive) ;
- **Après 24 heures** environ : nausée, anorexie, douleurs abdominales et musculaires, avec crampes, douleurs articulaires et lombalgies, augmentation de l'anxiété et insomnie ;
- **Après 48 heures** environ : les mêmes signes s'intensifient et sont complétés par de la diarrhée avec des coliques et des vomissements. On peut noter une hypertension artérielle, une tachycardie, une hyperthermie et une polypnée ;
- **Après 72 à 96 heures**, rétrocession progressive du tableau avec persistance de l'insomnie, de l'anxiété et de l'asthénie.

Malgré un tableau assez impressionnant, l'état de manque aigu ne met pas en péril la vie du patient. Il faudra tout de même le prendre en compte et pouvoir apporter un traitement visant à soulager ces symptômes : anti-diarrhéiques (lopéramide), antalgiques non opiacés (paracétamol, AINS), anxiolytique (benzodiazépines), antispasmodiques (phloroglucinol), agoniste-α2 (clonidine) pour lutter contre les signes noradrénergiques, etc.

L'évaluation du syndrome de sevrage pourra se faire grâce au Score de Handelsmann[43]. Cette évaluation se fait par deux échelles : une **objective**, remplie par le professionnel de santé, et une échelle **subjective**, remplie par le patient. La communication entre l'observateur et le sujet n'est pas nécessaire.[42]

4.3.4.2.1. Dangers liés à la consommation d'opiacés

De manière simple, il n'y en a que deux : la dépendance (et les conséquences qu'elle entraîne) et l'overdose.

Classiquement, le profil pharmacologique de dangerosité d'une substance psychoactive permet de caractériser les effets potentiellement défavorables à la santé selon trois axes :

- Le **potentiel toxique**, c'est-à-dire la capacité à provoquer des atteintes physiologiques ;
- Le **potentiel de modification psychique**, qui est la faculté de perturber les perceptions, les cognitions, l'humeur, la motivation, etc. ;
- Le **potentiel addictif**, qui est la capacité à créer une dépendance qui dépend de l'impact de la substance sur le système intracérébral de récompense.

De ces trois axes découlent trois complications possibles :

- Les complications **somatiques** ;
- Les complications **psychologiques** ;
- La **dépendance**.

Concernant les opiacés, ils présentent un profil particulier :

- Leur **toxicité cellulaire** est nulle ou très faible jusqu'à de très hautes concentrations (c'est ce qui permet notamment une prise en charge durable de la douleur ou l'instauration d'un traitement de substitution à vie) ;
- Leur **potentiel de modification psychique** est au contraire parmi les plus élevés, sur un versant sédatif et narcotique, antalgique et anxiolytique, sans effets hallucinatoires ni de désinhibition, mais apportant un sentiment d'apaisement et d'euphorie. Cette action est liée à la grande concentration des récepteurs opiacés dans le système limbique ;
- Le **potentiel addictif** des opiacés est des plus élevés parmi les substances connues, ce qui constitue leur dangerosité principale.[(42)]

4.3.4.2.2. L'overdose

L'overdose est la conséquence la plus redoutée et la plus **grave**. La survenue d'une overdose est en général le résultat de plusieurs facteurs : un surdosage accidentel, l'association à

d’autres substances (benzodiazépines, alcool, etc.), une perte de tolérance après une période d’abstinence (cause fréquente), etc.

Le tableau clinique associe :

- Des signes de dépression respiratoire (dyspnée, voire apnée, cyanose généralisée) ;
- Un myosis serré bilatéral ;
- Une hypotension artérielle, une bradycardie, une hypothermie ;
- Un coma de profondeur variable.

L’overdose est une urgence vitale absolue, car les complications de la dépression respiratoire sont fréquentes : arrêt cardiaque, OAP (œdème aigu pulmonaire), pneumopathie d’inhalation, etc.[42]

Les personnes dépendantes aux opioïdes constituent le groupe le plus exposé aux overdoses. L’incidence des overdoses mortelles chez les personnes dépendantes aux opioïdes est estimée à 0,65% par an. Les overdoses non mortelles sont nettement plus courantes, toutefois.

Parmi les facteurs de risque d’overdose par opioïdes délivrés sur ordonnance figurent les antécédents des troubles associés à la toxicomanie, la prescription d’une posologie élevée (plus de 100 mg de morphine ou équivalent quotidien), l’appartenance au sexe masculin, le facteur âge, la multiplicité des prescriptions comprenant des benzodiazépines, les pathologies mentales et la faiblesse du niveau socio-économique.

Le décès consécutif à une overdose d’opioïdes est évitable si on applique les règles de secourisme élémentaires et si l’on administre en temps utile à la victime de la naloxone, un antagoniste opioïde. La naloxone, qui est effectivement l’antidote à l’overdose d’opioïdes, va complètement inverser les effets de l’overdose si elle est prise à temps. Elle est efficace lorsqu’elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale. La naloxone n’a pratiquement pas d’effet sur les personnes qui n’ont pas consommé d’opioïdes.[41]

Après avoir passé en revue le phénomène de la douleur, sa prise en charge, ainsi que les molécules antalgiques opioïdes, nous allons à présent nous intéresser au contexte sociétal de ce que l’on appelle la « crise des opioïdes ». A quel point cela représente-t-il un problème de santé publique aux Etats-Unis ? Quelle est la situation en France ? C’est ce que nous allons développer dans la partie suivante.

5. Contexte sociétal de la crise des opioïdes

5.1. Contexte aux Etats-Unis

Les Etats-Unis font aujourd'hui face à un problème de santé publique majeur puisque les patients sous traitement opioïde antalgique – prescrit souvent par leur médecin traitant – développent des dépendances, entraînant très souvent des mésusages, surdoses, et pour certains, le décès. La situation a été déclarée d'urgence nationale en matière de santé publique – en 2017, la « crise des opioïdes » a fait plus de 60.000 victimes aux Etats-Unis – et la Food and Drug Administration (FDA) a introduit plusieurs mesures destinées à réduire l'abus et le mésusage d'opioïdes.

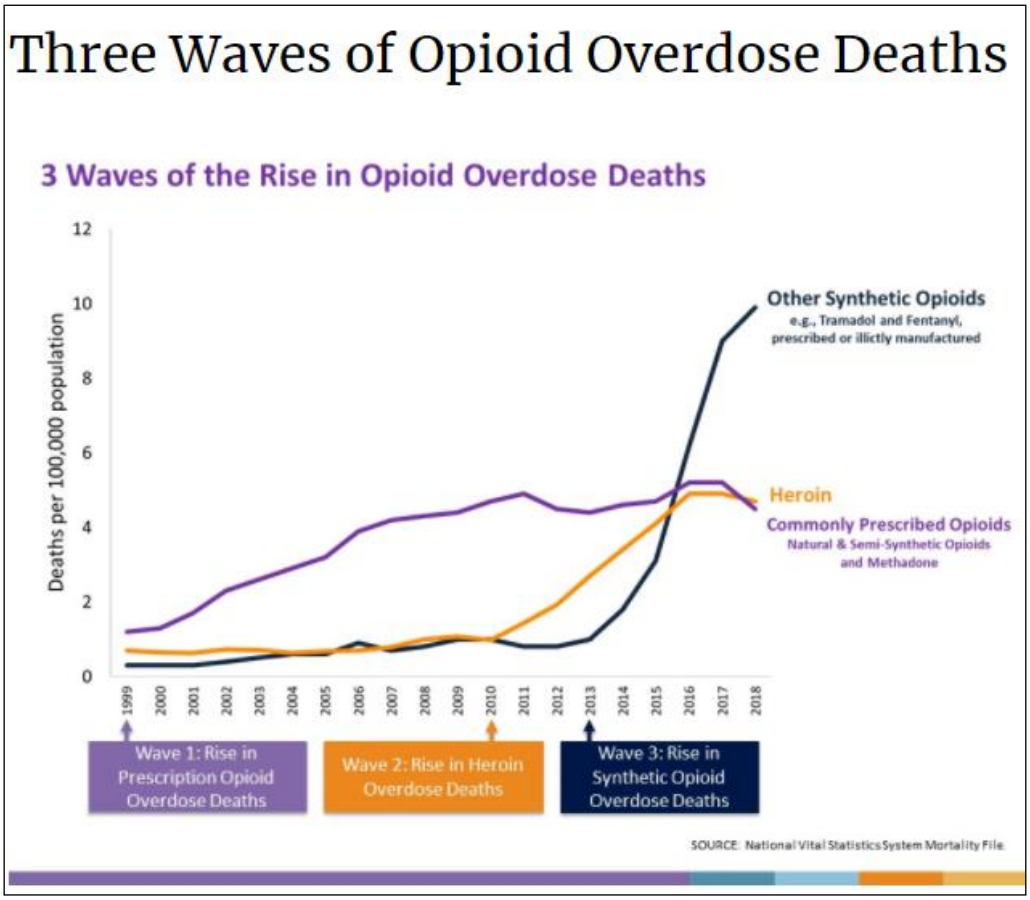


Figure 10 : Trois vagues d'overdoses aux Etats-Unis entre 1999 et 2018 [44]

La figure 9 ci-dessus nous aidera à appréhender un peu plus la notion de « crise des opioïdes » aux Etats-Unis.

De 1999 à 2018, près de 450.000 personnes sont décédées des suites d'overdoses impliquant un opioïde, y compris les opioïdes de prescription et les substances illicites.

Cette augmentation de décès par overdose d'opioïdes peut être décrite en trois vagues distincites :

- La première vague a commencé par une augmentation de la prescription d'opioïdes dans les années 1990, avec un nombre de décès par overdose impliquant des opioïdes de prescription (naturels et semi-synthétiques, et la méthadone) augmentant à partir de 1999 ;
- La deuxième vague a débuté en 2010, avec une rapide augmentation des décès par overdose d'héroïne ;
- La troisième vague a début en 2013, avec une augmentation significative des décès par overdose d'opioïdes de synthèse, en particulier ceux liés au fentanyl fabriqué illégalement. Le marché du fentanyl fabriqué illégalement continue d'évoluer, et on le retrouve combiné à l'héroïne, les pilules contrefaites et la cocaïne.

De nombreux décès par overdose d'opioïdes incluent également d'autres drogues.(44)

L'utilisation d'opiacés comme la morphine remonte au XIX^{e} siècle aux États-Unis, notamment pendant la guerre de Sécession, afin d'atténuer la douleur. On estime qu'après la guerre, près de 400 000 soldats présentaient une addiction à la morphine. Devant son efficacité, la morphine est prescrite pour une grande variété de douleurs, même mineures. Le laboratoire Bayer commercialise de l'héroïne à partir de 1898, affirmant notamment que celle-ci permet de lutter contre la toux. Cependant, à partir des années 1920, l'addiction à ces médicaments est connue, et les médecins refusent la prescription d'opiacés. La première loi qui restreint la vente d'héroïne, de morphine et de cocaïne est le *Harrison Narcotics Tax Act* de 1914. L'héroïne est totalement interdite de fabrication, vente et importation en 1924.

Dans les années 1950, l'addiction à l'héroïne est associée aux musiciens de jazz, mais ne touche pas les Américains moyens.

Dans les années 1960 et 1970, les morts par overdose de Janis Joplin, John Belushi, Jim Morrison ou Lenny Bruce font connaître l'addiction au grand public. De retour de la guerre du Viêt Nam, 10 à 15 % des soldats présentaient une addiction à l'héroïne selon un rapport de 1971, en parallèle d'une utilisation croissante dans les logements pour personnes à faible revenu. En 1973, on comptait 1,5 mort par overdose de drogue sur 100 000 personnes.

Des médicaments comme le Vicodin® (hydrocodone/paracétamol) ou l'oxycodone sortent dans les années 1970, mais il faut attendre les années 1980 pour qu'ils soient prescrits par les médecins, qui se méfient de leur nature addictive. Dans la deuxième moitié des années 1980,

avec l'utilisation croissante du crack, George H. W. Bush déclenche la *War on Drugs* en 1989, une campagne de lutte contre la toxicomanie.[45]

En 1995, le laboratoire Purdue Pharma, fondé par les frères Sackler, lance la commercialisation d'un dérivé de l'oxycodone : OxyContin.

Dès sa mise sur le marché, cet antidouleur est considéré comme révolutionnaire. Un film publicitaire (financé par Purdue Pharma) vante ses bienfaits, autant par la parole de patients que de professionnels de santé[46,47]. En effet, à la différence des formules existantes, l'OxyContin promet de soulager la douleur « en continu », sur une période de douze heures. Une particularité dont il tire d'ailleurs son nom.

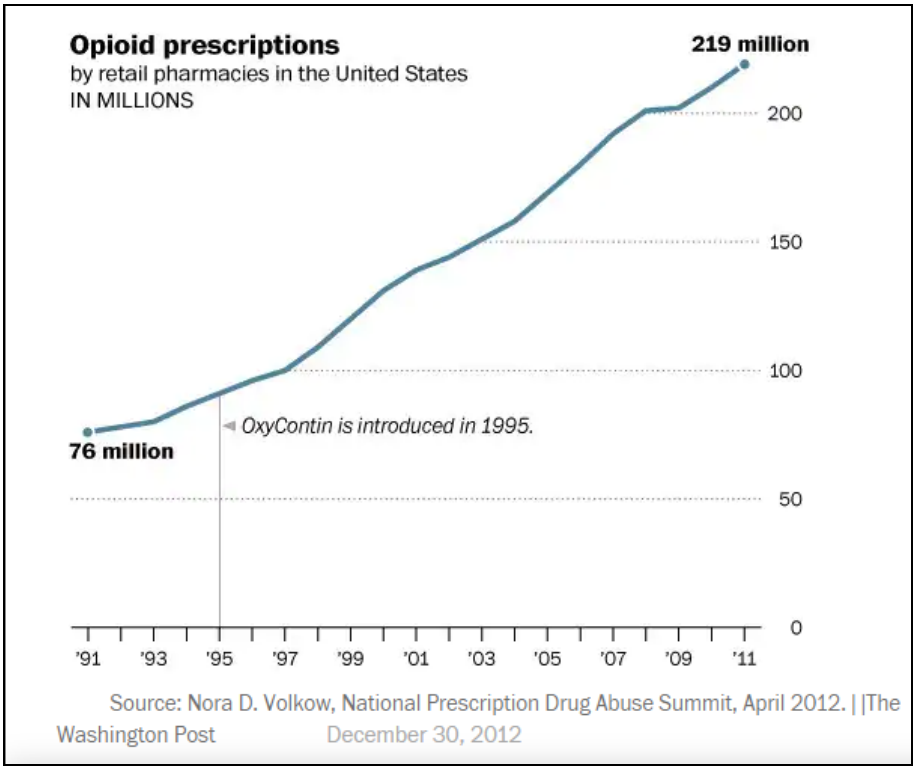


Figure 11 : Evolution du nombre de prescriptions d'opioïdes depuis l'introduction d'OxyContin en 1995 [48]

En France, le recours à l'OxyContin est très réglementé. A cette époque, il reste essentiellement prescrit dans le cas de douleurs cancéreuses. A contrario, depuis les années 2000, son usage s'est massivement répandu en Amérique du Nord, où il est désormais employé pour apaiser fibromyalgies (*aujourd'hui la SFETD contre-indique formellement les opioïdes pour les fibromyalgies*)[49], blessures sportives ou encore les douleurs liées à l'arthrose. Six ans après son lancement, l'OxyContin générait déjà près d'un milliard de dollars de bénéfice sur le sol américain.

Pourtant, dès la fin des années 1990, on soupçonne ce médicament de présenter un grand risque addictif. Il est facile de réduire un comprimé d'OxyContin à l'état de poudre, pour la sniffer ou se l'injecter – ce qui procure un effet proche de l'héroïne. Face aux critiques, Purdue Pharma sort une nouvelle formule en 2010, plus difficile à écraser. Les patients présentant une addiction à l'ancienne version vont mal vivre ce « sevrage forcé » et se tourneront vers des alternatives moins chères et plus dangereuses. Établi avec certitude, ce lien entre OxyContin et drogues dures a fait l'objet de nombreux travaux de recherches.

On citera, entre autres, l'étude de trois économistes de l'Indiana parue en 2017 et intitulée « *How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic* » (Comment la nouvelle formule de l'OxyContin a initié l'explosion de consommation d'héroïne)[(50)]. Celle-ci montre **qu'un tiers** des consommateurs de cet antidouleur se sont ensuite tournés vers d'autres drogues – l'héroïne pour 70% d'entre eux. D'après l'American Society of Addiction Medicine, quatre consommateurs d'héroïne sur cinq auraient d'ailleurs commencé avec des opioïdes sur ordonnance. Aujourd'hui, un véritable marché noir s'est mis en place. À New York, par exemple, un cachet d'OxyContin se négocie aux alentours de quatre-vingt dollars.

En 2016, le Los Angeles Times révèle les conclusions confidentielles des tests cliniques réalisés par Purdue Pharma avant commercialisation. Résultat: sur les douze heures d'actions garanties, l'OxyContin ne procure un réel apaisement que de sept à huit heures.[(51)] En 2007, lors d'un procès pour publicité mensongère, Purdue Pharma a plaidé coupable[(52)], reconnaissant « avoir exploité les idées reçues du corps médical », en laissant croire, à tort, que l'OxyContin était moins puissant que la morphine. Cela aurait fait partie d'un plan de communication à plus grande échelle, comme l'a révélé le New Yorker en octobre 2017.[(53)]

Lorsqu'il se retrouve inquiété par la justice, le laboratoire Purdue Pharma préfère négocier des arrangements financiers plutôt que risquer un procès. Ce fut notamment le cas en 2015, où, accusé d'être responsable de l'épidémie de consommation d'opiacés, le laboratoire s'est engagé à payer vingt-quatre millions de dollars à l'état du Kentucky.[(54)]

Dans leur stratégie de communication, les frères Sackler ont su dissocier leur nom de leurs activités. En effet, ni leur laboratoire, ni leurs médicaments n'en font mention. Il existe pourtant un monde où leur nom est bien connu : celui des amateurs d'art et de musées[(55)]. On trouve ainsi une aile Sackler au Metropolitan Museum[(56)] et au Guggenheim de New York, à la Tate Modern de Londres, ainsi qu'un un escalier « Sackler » au Musée Juif de Berlin[(57)].

Cette stratégie n'épargne d'ailleurs pas la France puisqu'on inaugura en 1997 « l'aile Sackler des Antiquités Orientales » au Musée du Louvre[58]. En 2013, Raymond Sackler, l'un des trois frères fondateurs, est même promu officier de la Légion d'honneur[59]. Ils ont aussi gravé leur nom aux frontons de grandes universités, parmi les plus prestigieuses, de Tel-Aviv à Leiden en passant par Cambridge, Harvard ou encore Yale. La nouvelle génération n'a pas attendu la mort du dernier des frères Sackler, en 2017, pour reprendre le flambeau. Marissa, un des filles Sackler, dirige Beespace, une organisation à but non lucratif qui lève des fonds pour des organismes humanitaires, tels que le Fonds Malala pour le droit à l'éducation des filles[60].

Purdue Pharma refuse de porter seule la responsabilité de la crise des opiacés, rappelant qu'elle ne représente que 2% des parts du marché des antidouleurs, alors que le pic de consommation est bien consécutif au lancement de l'OxyContin. L'autre argument traditionnellement avancé par Pharma Purdue est celui de la responsabilité individuelle. Le laboratoire affirme que ce ne serait pas le produit ni la dose qui feraient le poison, mais le consommateur.

Un article publié en 2019 par Nguyen et al. expose également des avantages octroyés à des professionnels de santé aux Etats-Unis par des compagnies pharmaceutiques afin de prescrire plus de molécules opioïdes… et le nom de Purdue Pharma est cité. En effet, il a été constaté que ce type de marketing auprès de ces professionnels de santé est associé avec plus de 3.000 doses quotidiennes prescrites.[61]

5.2. Contexte en France

En France, la prévention des risques liés aux antalgiques opioïdes est une préoccupation majeure des autorités de santé. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en février 2019 un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France, s'inscrivant ainsi dans une démarche de surveillance globale de l'utilisation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur.

En effet, en 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a augmenté ; cela s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur de part, notamment, des plans ministériels de lutte contre la douleur ayant été mis en place depuis 1998.

En parallèle, l'ANSM observe une augmentation du mésusage, ainsi que des intoxications et des décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes, qu'ils soient faibles ou forts. Cependant, la situation n'est pas comparable avec celle observée aux Etats-Unis.

L'enjeu pour les autorités sanitaires françaises consiste à sécuriser au mieux l'utilisation des antalgiques opioïdes sans restreindre leur accès aux patients qui en ont besoin. Comme l'indique la législation, toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur, et par ailleurs, le soulagement de la douleur doit être une préoccupation de tous les intervenants. Il est donc inutile de « diaboliser » les opioïdes antalgiques ; l'enjeu sera d'agir dans la direction du traitement le plus sécurisé et optimal possible.

L'ANSM mène régulièrement des actions visant à contrôler l'encadrement de ces médicaments en termes de conditions de prescription et de délivrance, d'interdiction de publicité auprès du grand public, d'informations à destination des professionnels de santé. Elle surveille attentivement la consommation des antalgiques opioïdes et des risques associés.

Quelques données importantes issues du rapport publié par l'ANSM(62) :

- D'après les données de l'assurance maladie, près de 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgique opioïde en 2015. En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol. Viennent ensuite la **morphine**, premier antalgique opioïde fort, **l'oxycodone**, à présent pratiquement autant consommé que la morphine, puis le **fentanyl** transdermique et transmuqueux à action rapide.
- Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150 %. **L'oxycodone** est l'antalgique opioïde qui marque l'augmentation la plus importante.
- La consommation globale des opioïdes faibles est restée relativement stable. Le retrait du dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC) en 2011 a été accompagné de l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol. Il devient l'antalgique opioïde le plus consommé (forts et faibles confondus) avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017.
- Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins consommés que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS). Cependant, la consommation des antalgiques opioïdes peut s'accompagner de complications graves. Cette problématique touche principalement des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et qui

développent une dépendance primaire à leur traitement, et parfois le détournent de son indication initiale. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine.

Près de 20 millions de français (environ 30% de la population adulte) souffrent de douleurs chroniques rebelles aux traitements antalgiques conventionnels. La France a été l'un des premiers pays déterminés à lutter contre la douleur chronique, en mettant en place plusieurs plans gouvernementaux.

Toutefois, l'état actuel fait apparaître de réelles menaces sur la prise en charge des maladies douloureuses chroniques, en raison :

- De départs prochains à la retraite de nombreux médecins spécialisés, qui avaient créé les « structures spécialisées douleurs chroniques » (SDC) ;
- Et de grandes difficultés de recrutement de leurs successeurs.

L'Académie Nationale de Médecine émet les recommandations suivantes :

1. Consolider l'existence des 273 SDC pour les années à venir ;
2. Désigner, au sein de chaque faculté de médecine, un « coordinateur universitaire douleur » rattaché à la sous-section « Thérapeutique-médecine de la douleur » du Conseil National des Universités ou à une des grandes disciplines universitaires concernant la douleur ;
3. Veiller au renouvellement des équipes des SDC par :
    a. Des médecins ayant reçu une formation spécialisée transversale (FST) « Médecine de la douleur », en plus de leur Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) d'origine ;
    b. D'autres soignants (infirmières, psychologues, physiothérapeutes…) ayant bénéficié d'une formation « douleur ».
4. En plus de l'indispensable formation initiale de tous les médecins et soignants à la spécificité de la douleur chronique, faciliter l'accès à des formations complémentaires sur les nouvelles approches non médicamenteuses, technologiques et psycho-sociales ;

5. Développer la recherche clinique et fondamentale translationnelle par la mise en place de choix stratégiques, politiques et organisationnels.

Je citerai les mots de Nicolas Authier, président de l'OFMA, sur le plateau de France 5 lors de l'émission diffusée le mardi 14 mai 2019 intitulée « Etats-Unis : la mort sur ordonnance »[(63)] disant que la France peut être à l'avenir concernée par ce phénomène mais à moindre ampleur grâce aux systèmes de santé français (pharmacovigilance, prise en charge des addictions…). Grâce à l'observation du phénomène outre-Atlantique, il est possible de décrire cette crise et d'analyser des données sur celle-ci. Nous ne sommes pas en crise sanitaire mais il est urgent de la prévenir, par des mesures réglementaires, auprès notamment des médecins et futurs médecins, et des patients (qui doivent être plus acteurs et plus à même de comprendre leur traitement).

5.3. Mesures de l'ANSM

Depuis 1998, une succession de plans d'actions de lutte contre la douleur ont été mis en place montrant clairement que l'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue une priorité de santé publique en France. Pourtant, près de 20 millions de français (environ 30 % de la population adulte) souffrent toujours de douleurs chroniques rebelles aux traitements antalgiques conventionnels, selon l'étude STOPNEP (Study of Prevalence of Neuropathic Pain)[(64)].

S'appuyant sur une journée de la commission des stupéfiants et psychotropes tenue en mai 2017, l'ANSM propose dans son rapport[(62)] une série de mesures destinées à améliorer le bon usage de ces médicaments.

Ces actions s'inscrivent dans une réflexion plus large d'un plan d'action national sur les surdosages liés à la consommation des opioïdes : antalgiques, médicaments de substitution (méthadone et buprénorphine haut dosage) et illicites (tels que les fentanyloïdes de synthèse ou l'héroïne). Il s'agira notamment :

- de renforcer la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance des antalgiques opioïdes. Cela implique non seulement d'assurer un niveau de connaissance minimum lors de la formation initiale, pendant les études, mais aussi, compte tenu du nombre de prescriptions chaque année, de maintenir cette compétence pour les médecins en exercice.

- d'améliorer le parcours de soins. La dimension psychique de la douleur chronique devra être mieux prise en compte, afin de faciliter les prises en charge non médicamenteuses (psychothérapie, hypnothérapie, kinésithérapie, neurostimulation…). Le risque de mésusage devra également être systématiquement repéré avant et en cours de traitement, tout comme les risques d'abus et de dépendance. La pertinence du traitement sera par ailleurs fréquemment réévaluée, pour envisager rapidement son arrêt en cas d'inefficacité. Enfin, une réflexion devra être menée sur les modèles de prescription des antidouleurs opioïdes dans le cadre des hospitalisations à domicile et de la chirurgie ambulatoire.

- d'améliorer la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé et du public. L'ANSM s'appuie sur l'exemple du document récemment édité par l'OFMA afin de promouvoir le bon usage des antidouleurs auprès des usagers. Une meilleure diffusion des recommandations des sociétés savantes auprès des prescripteurs est également souhaitée, aussi bien à l'hôpital qu'en médecine de ville. En 2018, Le réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions, en partenariat avec l'OFMA, avait pour cela consacré ses rencontres annuelles à ce sujet (ce qui s'était concrétisé par la publication d'un livret destiné aux prescripteurs). L'ANSM encourage aussi un partage des connaissances et des compétences via le développement des échanges interdisciplinaires entre tous les professionnels de santé.

- de mieux prendre en compte les risques de mésusage : l'élaboration de recommandations sur le bon usage des opioïdes dits « faibles » est fortement encouragée. De même, une attention doit être portée aux comportements d'automédication familiale, pour mieux cibler les messages de réduction des risques auprès des usagers. Enfin, elle évoque le fait de prendre en compte le risque de dépendance et de mésusage dans l'évaluation par la HAS du service médical rendu par ces médicaments (celui-ci détermine notamment le taux de remboursement), ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (laquelle conditionne la fixation du prix de vente).

- Mettre à disposition des patients la naloxone. Cet antidote des overdoses aux opioïdes était initialement destiné aux usagers de drogues opioïdes comme l'héroïne. L'ANSM prône un accès plus large à ce traitement d'urgence pour les patients traités par antidouleurs opioïdes. Des kits de naloxone gratuits sont d'ailleurs déjà disponibles

dans certains pays (Etats-Unis, Canada par exemple), sous réserve de certaines conditions.[65–67]

Pour parvenir à éviter l'emballement, les conditions de prescription, voire de délivrance, des médicaments opioïdes pourraient être rediscutées. Ainsi, le Professeur Frédéric Aubrun, président de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), propose de « limiter le nombre de comprimés délivrés notamment pour des douleurs aiguës ou post-opératoires, voire insérer un pictogramme informant sur le risque de dépendance ». La SFETD est d'ailleurs à l'origine d'un manuel complet de recommandations de bonnes prescriptions et délivrances d'opioïdes, notamment pour des DCNC (douleurs chroniques non cancéreuses).

Il faut néanmoins que la nécessité absolue de soulager correctement la douleur, aiguë ou chronique, demeure au centre des préoccupations.

L'ANSM n'affirme pas autre chose, en rappelant que « l'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue toujours une priorité de santé publique en France », et que « la mise à disposition et l'utilisation plus larges des médicaments antidouleurs opioïdes dans le traitement de la douleur ont grandement contribué à l'amélioration de cette prise en charge », notamment pour les malades soufrant du cancer ou dans des situations de douleurs post-opératoires.

Toutefois, comme le fait remarquer le Dr Jean-Michel Delile, président de la Fédération Addiction : « Ces médicaments ont un rôle limité dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses et présentent de réels risques de complications graves dont les surdosages. »

D'autres options pharmaceutiques doivent donc être explorées. C'est le rôle de la recherche scientifique.

En effet, trois équipes françaises consacrent actuellement leurs efforts à mettre au point des alternatives moins risquées aux antidouleurs opioïdes. Deux des pistes explorées impliquent des substances opioïdes fabriquées par notre organisme, les enképhalines, véritable morphine endogène. Des travaux ont montré que cette dernière pouvait être atténuée si l'on empêchait la dégradation des enképhalines. Des inhibiteurs de cette dégradation pourraient donc être utilisés comme antidouleurs. L'autre possibilité serait d'administrer les enképhalines sous forme de nanomédicaments.

Une troisième stratégie, différente, consiste à développer de nouveaux candidats-médicaments destinés à activer spécifiquement l'un des récepteurs impliqués dans l'efficacité de la morphine, mais pas dans ses effets indésirables.[68]

L'arrivée des nouveaux anti-migraineux anti-CGRP est une bonne nouvelle et les études sur la kétamine semblent intéressantes – mais, là encore, l'ANSM a récemment alerté sur des risques d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves liées à une utilisation prolongée ou à des doses élevées.

Connaissant donc les éléments qui caractérisent – et ce jusqu'à ce jour – la crise des opioïdes, nous nous sommes demandé quelle attitude le pharmacien peut/doit adopter au comptoir face à des prescriptions d'antalgiques opioïdes, et, pour aller plus loin, quel type de prévention peut être mis en place à ce niveau. Une étude a donc été réalisée au sein d'une officine urbaine marseillaise pour tenter de répondre à ces questions.

6. Etude d'une population traitée par antalgiques opioïdes

Dans ce contexte de crise des opioïdes, au niveau international, des stratégies d'identification des patients à risque de mésusages d'opioïdes prescrits ont été décrites (Klimas et al., 2019)[69]. L'objectif de notre étude a été de déterminer la proportion de patients ayant des prescriptions d'opioïdes de palier III en ambulatoire présentant des critères de risque de mésusage. En ce sens, nous aurons alors une idée – à l'échelle d'une officine seulement – des positions que peut adopter le pharmacien face à ces patients et dans le contexte de crise des opioïdes.

6.1. Méthodes

Cette étude est une étude rétrospective observationnelle, réalisée au sein d'une officine en milieu urbain. Pour cette étude, nous avons identifié les dispensations d'antalgiques opioïdes de palier III à l'officine entre janvier 2018 et septembre 2018 et nous avons les données anonymisées de patients de l'officine.

Les caractéristiques étudiées sur les fiches patients de la base de données de l'officine étaient les suivantes : âge, sexe, nature et nombre d'opioïdes délivrés au cours de la période, durée de

traitement par ces opioïdes, nombre d'ordonnances sur la période, co-médications à risque, équivalent morphine des doses prescrites selon les tables d'équianalgésie, caractère ponctuel (*nous définirons par « ponctuel » un traitement n'excédant pas un mois*) ou chronique (*nous définirons par « chronique » un traitement durant trois mois ou plus*) du traitement, nombre de prescripteurs.

Il existe une table pratique d'équiantalgie des opioïdes forts[70,71] dans laquelle il est possible de convertir les doses de chaque opioïde fort par rapport à une référence – la morphine est l'opioïde de référence – afin d'évaluer les doses prescrites ou bien également de pouvoir procéder à une « rotation d'opioïdes » si l'opioïde initial prescrit n'a pas ou peu d'effet sur le patient malgré une montée de doses. Le seuil d'équivalent morphine journalier est de 120 mg/jour ; au-dessus de ce seuil, on considère qu'il y a un risque de mésusage.

6.2. Résultats (population)

Nous avons identifié 45 patients, 19 avaient plus de 65 ans (considérés alors comme « sujets âgés »), 26 avaient moins de 65 ans. La moyenne d'âge de la population est de 61 ans.

Sur les 45 patients, 18 sujets étaient de sexe masculin, 27 de sexe féminin.

Moins de la moitié des patients retenus ont été considérés comme recevant un traitement chronique (notamment de par leur historique médicamenteux).

Au total, 37% des étiologies à l'origine des prescriptions opioïdes n'ont pas pu être renseignées, bien que l'on sache que 9% étaient en rapport avec une ALD (Affection de Longue Durée). 22% des patients souffraient de cancer et 11% des patients avaient reçu un traitement opioïde dans un cadre post-opératoire. Cependant, il a été intéressant de relever les étiologies auprès, premièrement, des patients chroniques, et deuxièmement des patients ponctuels.

Parmi les patients « chroniques », 43% souffraient de cancer. Les douleurs chroniques non cancéreuses (ou DCNC) sont représentées à hauteur de 33%.

Parmi les patients « ponctuels » :

- L'étiologie de 67% d'entre eux n'a pas pu être renseignée ;
- 8% d'entre eux avaient reçu une prescription opioïde de courte durée à la suite d'accidents de travail ;

- 4% recevaient un traitement opioïde fort dans un contexte cancéreux (*note : il est possible que de par l'étiologie, ces patients soient placés dans la catégorie « Ponctuels », mais aucun élément complémentaire n'a permis de conclure à un traitement chronique*)
- 21% d'entre eux ont reçu un traitement opioïde fort de courte durée dans un contexte post-opératoire, souvent avec une mention « si besoin » sur l'ordonnance.

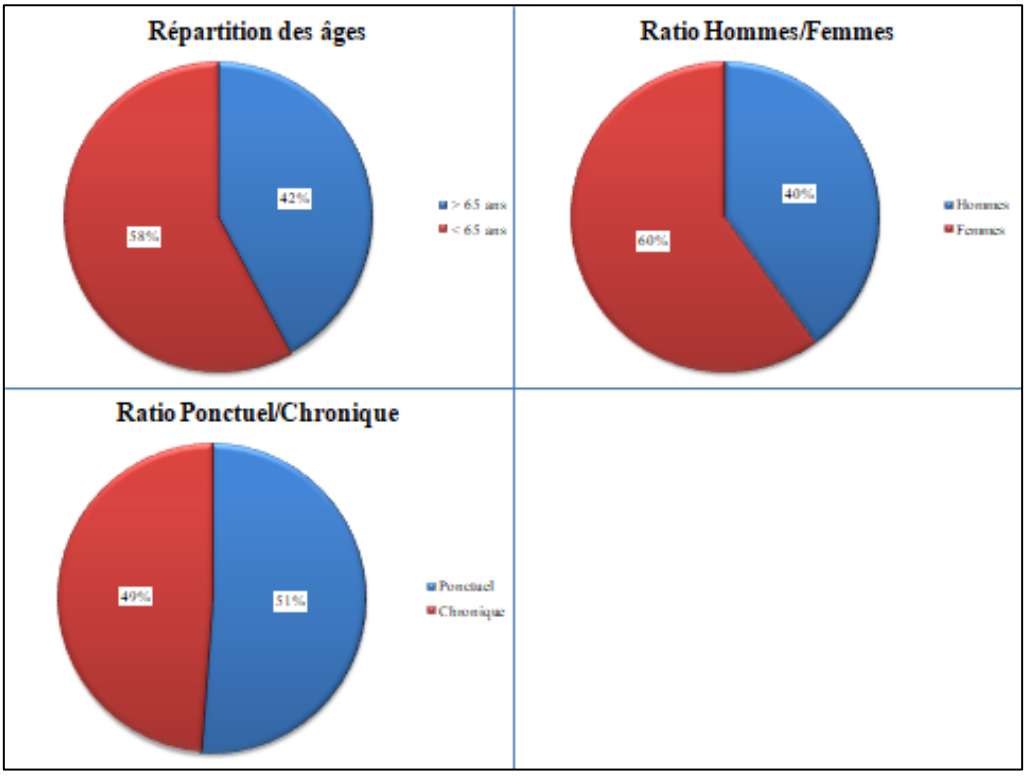


Figure 12 : Données démographiques et durées de traitement de la population

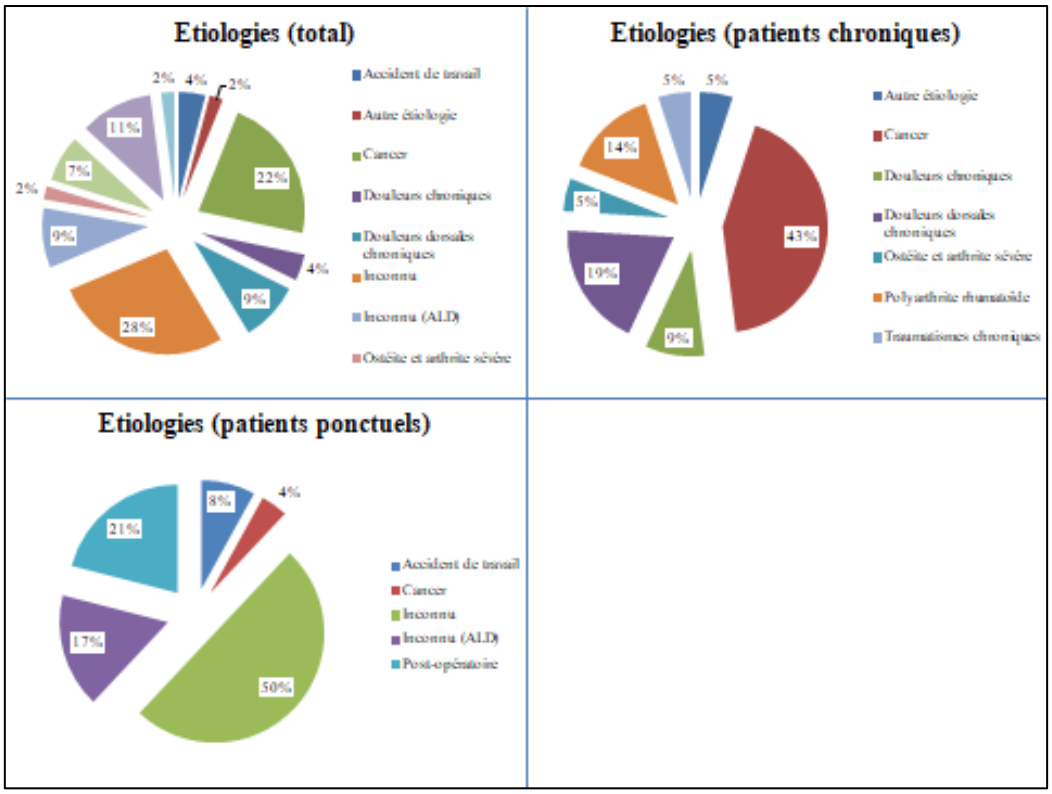


Figure 13 : Etiologies à l'origine des traitements opioïdes : population générale, patients chroniques, patients ponctuels

6.3. Résultats (traitements)

L'oxycodone était la molécule la plus représentée dans les délivrances d'opioïdes forts au cours de la période, suivie par la morphine, le fentanyl puis l'hydromorphone.

Parmi les patients **chroniques** :

- Morphine : 21%
- **Oxycodone : 50%**
- Fentanyl : 29%
- Hydromorphone : 0%

Parmi les patients « chroniques », **l'oxycodone** était la molécule la plus délivrée.

Parmi les patients ponctuels :

- **Morphine : 42%**
- Oxycodone : 33%
- Fentanyl : 17%
- Hydromorphone : 8%

En revanche, concernant les patients « ponctuels », c'était la **morphine** qui prédominait.

Sur la période établie, 16% des patients ont reçu une prescription pour plus d'un opioïde fort.

32 patients au total avaient au moins une co-médication à risque. Cela représentait 71% de la population.

- **Chez les patients chroniques : 90%**
- Chez les patients ponctuels : 54%

90% des patients chroniques recevaient une co-médication à risque.

Plus d'une co-médication à risque : 53%.

- **Chez les patients chroniques : 62%**
- Chez les patients ponctuels : 12%

62% des patients chroniques recevaient plus d'une co-médication à risque.

Sur les 32 patients avec une co-médication, répartition par catégorie de co-médication à risque :

- Antipsychotiques atypiques : 9%
- Anxiolytiques : 25%
- Antidépresseurs tricycliques : 19%
- Anticonvulsivants : 22%
- Autre antidépresseur : 37%
- **Benzodiazépines : 47%**
- Autre opiacé : 31%

Les **benzodiazépines** représentaient ainsi la classe de co-médication à risque la plus prescrite.

Parmi les patients chroniques (19 au total) :

- Antipsychotiques atypiques : 16%
- Anxiolytiques : 32%
- Antidépresseurs tricycliques : 21%
- Anticonvulsivants : 32%
- **Autre antidépresseur : 53%**
- **Benzodiazépines : 53%**
- Autre opiacé : 26%

Parmi les patients chroniques, les benzodiazépines et autres antidépresseurs étaient les plus représentées.

Parmi les patients ponctuels (13 au total) :

- Antipsychotiques atypiques : 0%
- Anxiolytiques : 15%
- Antidépresseurs tricycliques : 15%
- Anticonvulsivants : 8%
- Autre antidépresseur : 15%
- **Benzodiazépines : 38%**
- **Autre opiacé : 38%**

Une fois encore, les **benzodiazépines** restaient encore la co-médication à risque la plus représentée.

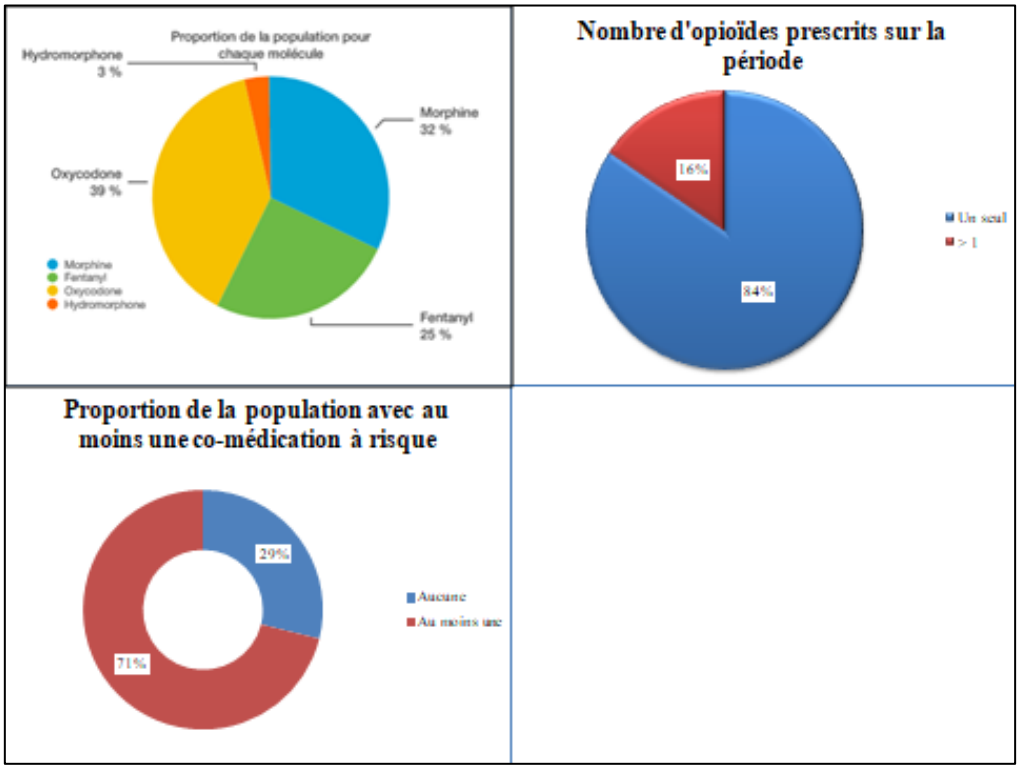


Figure 14 : Données sur les molécules délivrées et les traitements de la population

6.3.1.Equivalent morphine

14 patients sur 45 avaient une dose d'équivalent morphine journalier supérieur ou égal à 120 mg/j. Cela représentait 31% de la population.

- **Chez les patients chroniques : 38%**
- Chez les patients ponctuels : 25%

Les patients **chroniques** étaient les plus concernés par un équivalent morphine élevé.

6.3.2.Molécules concernées par les doses élevées

- Morphine : 14% (2/14)
    - **Chroniques : 100%**
    - Ponctuels : 0%
- **Oxycodone : 50% (7/14)**
    - **Chroniques : 71%**
    - Ponctuels : 29%
- **Fentanyl : 50% (7/14)**
    - **Chroniques : 57%**
    - Ponctuels : 43%
- **Hydromorphone : 7% (1/14)**
    - Chroniques : 0%
    - **Ponctuels : 100%**

L'oxycodone et le **fentanyl** étaient ainsi les deux molécules les plus représentées par un « risque » du point de vue de l'équivalent morphine.

6.3.3.Durée de traitement

Pour rappel, une durée de traitement supérieur à 30 jours représente déjà un risque de mésusage.

30 patients sur 45 avaient un traitement pour 30 jours ou plus. Cela représentait 67% de la population.

- **Chez les chroniques : 90% (19/21)**
    - *2 patients chroniques n'ont pas été retenus dans cette catégorie en raison de certains facteurs temporels n'indiquant pas clairement une prise quotidienne par jour sur 30 jours, bien qu'il s'agisse de traitements chroniques*
- Chez les ponctuels : 46% (11/24)
    - *Les 11 patients recevant un traitement de 30 jours ou plus ont été considérés comme ponctuels, soit par manque d'information prouvant leur chronicité, soit parce que les facteurs temporels associés ne permettaient pas de conclure à une chronicité*

Répartition des durées de traitement par molécule :

- Morphine : 20%
    - Chroniques : 83%
    - Ponctuels : 17%
- **Oxycodone : 60%**
    - Chroniques : 67%
    - Ponctuels : 33%
- Fentanyl : 30%
    - Chroniques : 78%
    - Ponctuels : 22%
- Hydromorphone : 7%
    - Chroniques : 0%
    - Ponctuels : 100%

Nous constatons ainsi que **l'oxycodone** était la molécule la plus prescrite dans le cadre de traitements de longue durée.

6.4. Discussion

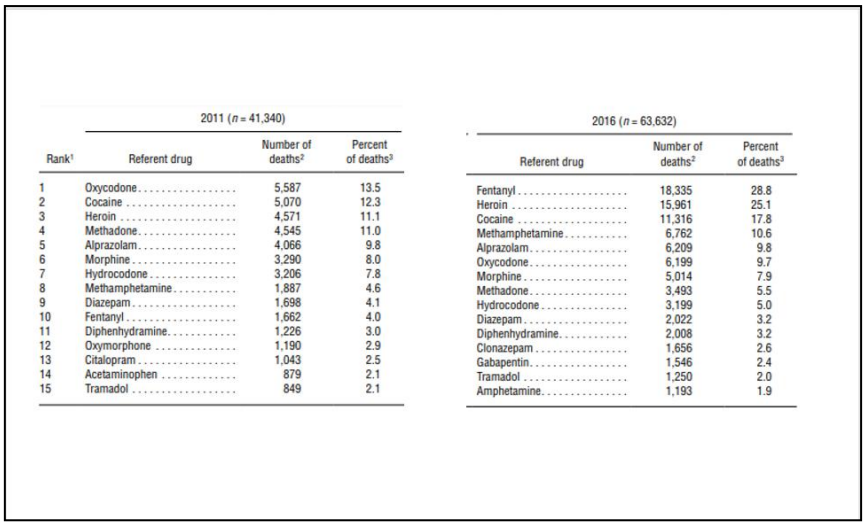
Les résultats de notre étude illustrent que les dispensations de l'officine portaient sur des proportions équivalentes de traitements chroniques ou ponctuels. La majorité des traitements chroniques correspondaient à la prise en charge de la douleur dans un contexte de cancer, mais les raisons des prescriptions ponctuelles étaient le plus souvent inconnues. Notre étude illustre également qu'il est possible d'identifier, à l'officine, des facteurs de risque d'addiction à l'initiation d'un traitement opiacé[69].

Klimas et al. identifient la co-médication de médicaments à visée psychiatrique comme facteur associé au risque de mésusage, notamment les benzodiazépines. Dans notre étude, nous rapportons 15 patients ayant une prescription de benzodiazépine concomitante. De même, la dose totale de morphine journalière et la durée d'exposition sont deux facteurs de risque de mésusage. De façon intéressante, nous illustrons dans notre étude que 31% des patients présentaient un équivalent morphine supérieur à 120mg/j, et 67% avaient une primoprescription de plus de 30 jours.

Ces résultats illustrent que la population de notre étude présente des risques de mésusage en opiacés, détectables à l'officine.

Par ailleurs, Lo-Ciganic et al. ont identifié que la dose totale d'exposition équivalent morphine était le principal facteur prédictif d'overdose par opiacé. Une vigilance particulière doit donc être portée sur ce facteur lors de l'analyse des traitements. De même, une molécule opioïde prescrite fait partie des 8 principaux facteurs prédictifs d'overdose et les études rétrospectives américaines décrivent le fentanyl impliqué dans 30% des décès par overdose d'opiacés en 2016 ; l'oxycodone est impliquée dans 10% et la morphine dans 8%. Associés aux autres données de la littérature, ces résultats illustre la vigilance qui doit être portée sur les prescriptions d'opiacés de synthèse[72]. Dans notre étude, fentanyl et oxycodone sont plus prescrits que la morphine pour les patients recevant un traitement chronique (voir Figure 17).

Par ailleurs, Klimas et al. ont identifié d'autres facteurs associés au risque de mésusage, tels que les antécédents de mésusage aux opiacés ou des comorbidités psychiatriques. Le recueil de ces données n'a pas été réalisé dans notre étude.



2011 (n = 41,340)

Rank[1]	Referent drug	Number of deaths[2]	Percent of deaths[3]
1	Oxycodone	5,587	13.5
2	Cocaine	5,070	12.3
3	Heroin	4,571	11.1
4	Methadone	4,545	11.0
5	Alprazolam	4,066	9.8
6	Morphine	3,290	8.0
7	Hydrocodone	3,206	7.8
8	Methamphetamine	1,887	4.6
9	Diazepam	1,698	4.1
10	Fentanyl	1,662	4.0
11	Diphenhydramine	1,226	3.0
12	Oxymorphone	1,190	2.9
13	Citalopram	1,043	2.5
14	Acetaminophen	879	2.1
15	Tramadol	849	2.1

2016 (n = 63,632)

Referent drug	Number of deaths[2]	Percent of deaths[3]
Fentanyl	18,335	28.8
Heroin	15,961	25.1
Cocaine	11,316	17.8
Methamphetamine	6,762	10.6
Alprazolam	6,209	9.8
Oxycodone	6,199	9.7
Morphine	5,014	7.9
Methadone	3,493	5.5
Hydrocodone	3,199	5.0
Diazepam	2,022	3.2
Diphenhydramine	2,008	3.2
Clonazepam	1,656	2.6
Gabapentin	1,546	2.4
Tramadol	1,250	2.0
Amphetamine	1,193	1.9

Figure 15 : Mortalité par molécule en 2011 et 2016[73]

- Morphine : 6^{e} position (2011) et 7^{e} position (2016)
- Oxycodone : 1ère position (2011) et 6^{e} position (2016)
- Fentanyl : 10^{e} position (2011) et 1ère position (2016)
- Hydromorphone : pas d'entrée

En 2016, le fentanyl était responsable de moins de 30% des décès par overdoses d'opioïdes, l'oxycodone de moins de 10% et la morphine de moins de 8%.

Table 1. Factors Associated With Prescription Opioid Use Disorder Among Opioid-Naive Patients Initiating Prescription Opioids

Factor[a]	Source	Studies, No.	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR Positive (95% CI)	LR Negative (95% CI)
Patient mental health history						
Any personality disorder	Cochran et al,[20] 2014	1	0.08 (0.05-0.12)	1.0 (1.0-1.0)	27 (18-41)	0.99 (0.99-1.0)
Any pain disorder	Cochran et al,[20] 2014	1	0.02 (0.02-0.03)	1.0 (1.0-1.0)	23 (18-29)	0.98 (0.98-0.99)
Past opioid use disorder[b]	Edlund et al,[21] 2010	1	0.07-0.09[c]	1.0-1.0[c]	17-22[c]	0.91-0.93[c]
Somatoform disorders	Cochran et al,[20] 2014	1	0.08 (0.05-0.11)	1.0 (1.0-1.0)	12 (7.8-18)	0.99 (0.99-1.0)
Psychotic disorders	Cochran et al,[20] 2014	1	0.19 (0.15-0.25)	1.0 (1.0-1.0)	11 (8.5-14)	0.98 (0.98-0.99)
Any mood disorder	Cochran et al,[20] 2014	1	0.55 (0.53-0.56)	0.91 (0.91-0.91)	6.0 (5.8-6.2)	0.50 (0.45-0.52)
Any anxiety disorder	Cochran et al,[20] 2014	1	0.29 (0.27-0.31)	0.95 (0.95-0.95)	5.3 (5-5.6)	0.75 (0.74-0.77)
Past nonopioid substance use disorder[b]	Cochran et al,[20] 2014; Edlund et al,[21] 2010	2	0.14-0.58[c]	0.95-0.98[c]	4.2-17[c]	0.44-0.88[c]
Patient demographic characteristics						
Male[b]	Cochran et al,[20] 2014; Edlund et al,[21] 2010	2	0.33-0.60[c]	0.56-0.72[c]	1.1-1.4[c]	0.72-0.96[c]
Prescription characteristics						
Concomitant medication	Cochran et al,[20] 2014	1				
Atypical antipsychotic	Cochran et al,[20] 2014	1	0.24 (0.22-0.25)	0.10 (0.10-0.10)	17 (15-18)	0.77 (0.76-0.79)
Anxiolytics[d]	Cochran et al,[20] 2014	1	0.08 (0.07-0.09)	0.99 (0.99-0.99)	7.3 (6.5-8.3)	0.93 (0.92-0.94)
Tricyclics	Cochran et al,[20] 2014	1	0.40 (0.38-0.06)	0.92 (0.92-0.92)	5.1 (4.8-5.3)	0.66 (0.64-0.68)
Anticonvulsant	Cochran et al,[20] 2014	1	0.34 (0.32-0.35)	0.93 (0.93-0.93)	5.0 (4.8-5.3)	0.71 (0.69-0.73)
Other antidepressants	Cochran et al,[20] 2014	1	0.45 (0.44-0.47)	0.88 (0.88-0.88)	3.8 (3.7-4.0)	0.62 (0.60-0.64)
Benzodiazepine	Cochran et al,[20] 2014	1	0.53 (0.51-0.54)	0.81 (0.81-0.81)	2.7 (2.6-2.8)	0.59 (0.58-0.61)
Any opioid, ie, all schedule types[b,e]	Edlund et al,[21] 2010	1	0.05-0.06[c]	0.99-0.99[c]	3.5-4.9[c]	0.95-0.96[c]
Opioid dose >120 mg/d[b]	Edlund et al,[21] 2010	1	0.20-0.21[c]	0.94-0.94[c]	3.2-3.4[c]	0.85-0.85[c]

***Figure 16 : Facteurs associés au mésusage d'opioïdes prescrits parmi des patients initiés au traitement par opioïdes*[(69)]**

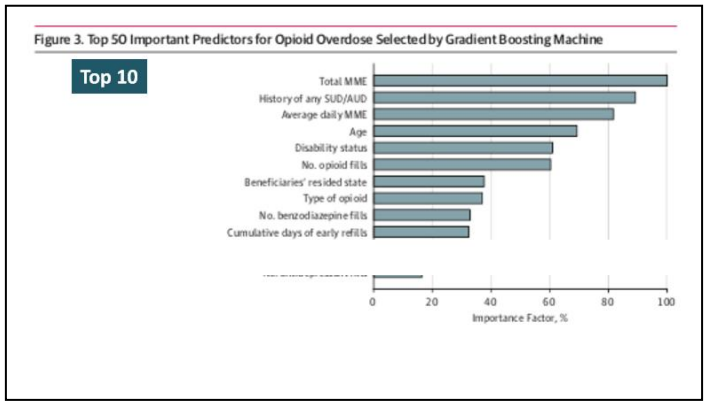


***Figure 17 : Top 50 des prédicteurs importants d'overdose par opioïdes*[(72)]**

6.5. Limites de l'étude

Certains patients ont été considérés comme « Ponctuels » car aucune information complémentaire n'indiquait qu'il s'agissait de traitements chroniques.

Certaines étiologies à l'origine des prescriptions opioïdes n'ont pas pu être renseignées, bien que l'on sache qu'une partie de celles-ci étaient liées à une ALD (comme indiqué sur le régime du patient dans le logiciel de dispensation). Par ailleurs, l'intégralité des informations médicales de tous les patients n'a pu être collectée essentiellement que par le biais de ce même logiciel de dispensation – en effet, certains étaient décédés, d'autres se sont déplacés dans un autre pays ou une autre ville, ou encore tout simplement nous n'avons pas pu en savoir davantage auprès de ceux qui faisaient partie du panel.

La publication de Jan Klimas s'appuie sur des études analysant des patients débutant pour la première fois des traitements par opioïdes de palier III et fournit ainsi des éléments d'étude s'appliquant à des patients dits « naïfs d'opioïdes » avec une primo-prescription, c'est-à-dire

des patients étant donc traités pour la première fois par opioïdes de palier III alors qu'ils n'en ont jamais consommé auparavant. Dans ce cas, seuls les patients avec une prescription unique peuvent potentiellement être considérés comme tels - il est quasiment impossible de déterminer avec une certitude à 100% que certains le soient, en admettant le fait qu'ils aient pu avoir des prescriptions antérieures avec des délivrances dans une autre pharmacie.

6.6. Conclusion

Les opioïdes forts font indéniablement partie intégrante des parcours de soins antalgiques de certains syndromes douloureux. On ne pourrait faire sans ; on ne pourrait pas se permettre de priver un patient d'opioïde fort sous seul prétexte qu'il puisse en devenir dépendant. Si l'on devait faire une comparaison, priver un patient souffrant d'un syndrome douloureux de son traitement opioïde, ce serait comme priver un patient diabétique de son traitement antidiabétique. Cette étude nous montre bien que, peu importe le contexte, les opioïdes prennent une place importante dans la prise en charge.

Cependant, en prenant en considération tous les risques associés aux opioïdes forts, l'argument de l'analgésie est à pondérer avec de multiples facteurs tels que le contexte associé au patient, son environnement, son traitement, etc. Le risque zéro n'existe pas. Et dans ce cas-là, les risques sont à évaluer constamment afin des les réduire le plus possible (il est notamment à évoquer les différentes co-médications présentes dans les parcours de soin de certains patients).

Pour conclure cette étude, et d'après toutes les données extraites et analysées et en regard de la publication, la population étudiée présente des facteurs de risque de mésusage d'opioïdes prescrits, même s'il reste probablement beaucoup d'informations que nous n'avons pu obtenir afin d'affirmer totalement cette conclusion. Lorsque l'on connaît la place des antalgiques opioïdes dans certains parcours de soin[(22)], et que l'on sait que d'après la publication étudiée, l'oxycodone figurait en tête du classement des molécules par mortalité en 2011, il n'est pas négligeable de remarquer sa présence assez forte au sein de cette population. En outre, les durées de certains traitements, les équivalents morphine et/ou certaines co-médications accroissent eux aussi les risques de mésusage chez certains patients de ladite population. Néanmoins, il n'est absolument pas négligeable d'affirmer d'après la publication qu'il n'existe pas ou très peu d'outils de qualité pour déterminer de manière absolue le risque de mésusage d'opioïdes chez un patient, et notamment **quel** patient pourrait développer une addiction. Dans la pratique quotidienne du pharmacien, il sera donc très difficile d'être à même de pouvoir agir activement et de manière diplomatique sur le traitement opioïde de son

patient ; à ce titre, un schéma pluridisciplinaire incluant plusieurs professionnels de santé et le patient pourrait représenter une solution.

En revanche, il existe des outils pour dépister le mésusage des antalgiques opioïdes ou évaluer le risque de ce dernier. L'OFMA met donc à disposition des échelles :

- L'échelle « POMI » (Prescription Opioid Misuse Index) sert à dépister le mésusage des antalgiques opioïdes : le professionnel de santé doit poser six questions au patient concernant son traitement opioïde ; chaque réponse positive compte pour un point : après avoir fait la somme des réponses positives, si le score est supérieur ou égal à 2, l'on considère que le patient court un risque de mésusage.[74]
- L'échelle « ORT » (Opioid Risk Tool) est une évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde. Quatre questions sont posées au patient, et les réponses correspondent à des points. Il s'agira ensuite de faire la somme des points selon le genre (masculin/féminin) du patient :
    - Pour un score entre 0 et 3, le risque est considéré comme « faible » ;
    - Pour un score entre 4 et 7, le risque est considéré comme « modéré » ;
    - Pour un score supérieur à 7, le risque est considéré comme « élevé ».

  En revanche, les scores compris entre 4 et 7 ne signifient pas dans l'absolu une contre-indication si l'antalgique opioïde est prescrit dans une douleur modérée à sévère ; une surveillance régulière à chaque consultation sera recommandée (utilisation de l'échelle POMI).[75]

L'OFMA (avec l'ANSM) met également à disposition des patients une fiche de bon usage du médicament intitulée « Je prends des médicaments antidouleurs à bon escient ». Des recommandations, des conseils et des avertissements y figurent concernant le paracétamol, l'ibuprofène et les antidouleurs opioïdes. Cette fiche peut s'avérer être un bon moyen de prévention contre le mésusage de ces antalgiques, à remettre éventuellement au patient lors de la délivrance au comptoir.[76]

En prenant du recul, en se disant que cette étude n'a porté que sur une population de 45 patients, nous pouvons rejoindre les propos de Nicolas Authier disant que la France ne connaît actuellement pas une « crise des opiacés » comme celle qui sévit aux Etats-Unis, mais qu'il est urgent de la prévenir et de prendre des mesures en conséquence – et c'est d'ailleurs déjà le cas[63].

7. Approches complémentaires et pistes d'études

Comment prévenir une crise qui pourrait bientôt ne plus pouvoir être prévenue ? La recherche systématique par les professionnels de santé des facteurs de risque avant l'instauration de ces traitements, la diversification des approches, l'évitement de l'escalade thérapeutique, le développement des informations destinées aux patients pour promouvoir le bon usage des antalgiques, y compris en lien avec les pratiques d'automédication, la proposition de prescriptions à visée antalgique de buprénorphine (opioïde à moindre risque d'overdose) comme alternative à la morphine ou à l'oxycodone peuvent être des mesures de prévention. Enfin, à plus long terme, l'espoir réside dans la recherche et le développement d'alternatives médicamenteuses présentant moins de risques d'addiction et d'overdose.(77)

7.1. Former aux approches non médicamenteuses

De son côté l'ANSM recommande, elle aussi, de faciliter la prise en charge non médicamenteuse (psychothérapie, hypnothérapie, kinésithérapie, acupuncture, soutien psychologique, musicothérapie, sophrologie, méditation…) – des modes de prise en charge de la douleur qui font de plus en plus d'adeptes.

7.1.1. Hypnothérapie

Outre l'hypnosédation et l'hypnoanalgésie - qui intègrent peu à peu les protocoles de soins -, l'hypnothérapie peut soulager dans de nombreux domaines où corps et esprit dysfonctionnent. Les douleurs chroniques et les états anxieux sont à ce titre deux indications majeures de l'hypnose médicale. Lors de la session consacrée à l'hypnose et à l'hypnothérapie lors des Entretiens de Bichat 2014, les docteurs Grégory Tosti (centre anti-douleur, Ambroise Paré, Boulogne) et Saad Kassnasrallah (neurologue, Montpellier) ont tenté d'expliquer comment l'expérience hypnotique pouvait guérir le patient.

Pour rappel, selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en termes évoquant de telles lésions. « En tant qu'hypnothérapeute, cette définition est particulièrement intéressante car elle montre bien l'objectivité de l'expérience de la douleur, indique le docteur Tosti. C'est d'ailleurs celle de la HAS, « la douleur est ce que la personne qui en est atteinte dit qu'elle est ». La douleur existe dès lors qu'une personne affirme la ressentir que la cause soit identifiée ou non ».

Nous rappelons également que dans la douleur, on distingue les composantes : sensori-discriminative, émotionnelle, cognitive et comportementale. « Chacune de ces composantes

étant autant de portes que l'hypnose peut emprunter pour participer au soulagement du patient. En centre anti-douleur, on aura une prédilection pour les deux premières. On sait aussi désormais que les émotions jouent un rôle important dans la modulation de l'intensité des aspects sensoriels et affectifs de la douleur chronique, qu'elles peuvent l'accroître ou le diminuer. Ce qui est vraiment à retenir, c'est que la perception que l'on a de sa douleur conditionne la façon dont celle-ci est vécue » considère l'hypnothérapeute.

L'hypnose peut se définir comme une expérience de modification perceptive dans le contexte d'une relation, ici patient-thérapeute, puisqu'il s'agit d'hypnose médicale à visée thérapeutique.

« Dans le contexte de la douleur, l'état de transe hypnotique (ou état de conscience modifiée ou encore état hypnotique) va permettre de réinterpréter des sensations et des émotions», explique le docteur Tosti. Après une phase d'induction qui consiste pour le patient à se concentrer sur un point visuel ou une modalité sensorielle (voix), le sujet sous hypnose se coupe des afférences sensorielles externes et entre dans un état où il est possible de proposer, par des suggestions, des modifications de la perception et des changements de représentation.
De nombreuses études ont montré que l'hypnose réduit les aspects sensoriels et affectifs de la douleur. Cela fonctionne aussi parce que cette méthode permet de diminuer la dramatisation, l'hyperfocalisation du patient sur sa douleur. Toutes ces modifications ont été objectivées au niveau cérébral par des techniques d'imagerie. Le chercheur canadien Pierre Rainville a ainsi montré que les zones neuro-anatomiques de perception de la composante émotionnelle de la douleur diffèrent de celles de l'intensité de la douleur. De même, les régions du cortex cérébral qui s'activent dépendent de la nature des suggestions données en hypnose, selon que celles-ci visent à agir sur l'une ou l'autre des composantes de la douleur. « Autrement dit, il existe un effet réel de la suggestion sur les réseaux impliqués dans le traitement de l'information de la douleur, objectivé par imagerie (IRMf, PET-scan). Avec différents protocoles d'hypnose, on peut cibler soit l'intensité de la douleur, soit la pénibilité. On peut aussi influer sur la composante cognitive de la douleur, en travaillant sur les croyances et les représentations que le patient en a ».

7.1.1.1. Techniques hypnotiques

L'hypnothérapeute dispose de plusieurs techniques hypnotiques. Selon la composante de la douleur sur laquelle il veut agir et en tenant compte des caractéristiques du patient et de son histoire, il peut suggérer :

- le déplacement de la douleur (dans une autre partie du corps), sachant que ce déplacement peut s'accompagner d'une modification de certains caractères de la douleur (intensité, type de douleur) ;
- l'analgésie locale : le dépôt d'un anesthésique virtuel sur une partie du corps sous hypnose grâce à un « stylo-magique » fonctionne très bien, en particulier chez les enfants ;
- la dissociation corporelle : c'est la technique de choix pour la douleur aiguë, c'est ce que pratiquent les anesthésistes formés à l'hypnose pour un geste loco-régional (ex : curetage ganglionnaire, pose d'un Port-a-cath). Cela consiste à accompagner le patient dans un monde virtuel, celui-ci est tellement profond qu'il devient la réalité pour le patient (technique aussi appelée hypno-analgésie). Ce dernier a conscience de ce qui se passe autour de lui mais, ce n'est, en aucun cas, douloureux ;
- l'exploration du sens de la douleur : il s'agit de changer la représentation d'un épisode (image traumatique de l'accouchement, par exemple) ;
- l'abaissement du seuil douloureux : exercice qui consiste à demander au patient d'augmenter l'intensité de la perception douloureuse sous hypnose, puis de la diminuer à la manière d'un modulateur pour lui permettre de s'approprier l'outil ;
- la distraction : outil de choix chez l'enfant. Quand on est absorbé par autre chose, on ressent moins la douleur.
- la ré-association : ré-intégration d'un membre déficient, douloureux, de façon à faire la paix avec lui.

« Dans tous les cas, l'objectif de l'hypnose est de rendre au patient une certaine autonomie et un certain contrôle sur la perception douloureuse. Le patient n'est plus soumis à la pharmacopée, il n'est plus victime de sa douleur. Vous lui donnez des outils pour pouvoir lui-même entrainer une antalgie. La « place » de la douleur dans son champ d'attention se modifie, et l'importance de cette dernière change : c'est le rapport à la douleur qui change par l'hypnothérapie » conclut le Dr Tosti[78].

Les états anxieux, très fréquents en médecine générale, sont un domaine de prédilection de l'hypnose médicale. Ses manifestations dans le corps sont nombreuses et variées : agitation, fatigabilité, troubles de l'attention et de la mémoire, troubles du sommeil, céphalées, douleurs, irritabilité, tensions musculaires, troubles digestifs fonctionnels, manifestations dermatologiques, palpitations...

« Ne faisant pas le lien entre ces différents symptômes, le patient va habituellement chercher une solution à chaque problème, multipliant les visites médicales, les explorations et les traitements, explique le Dr Kassnasrallah. Le risque est de tomber dans les complications iatrogènes, et surtout d'entretenir cet état de fond au lieu de le soulager. L'hypnose propose une approche complémentaire globale. Elle passe par une alliance thérapeutique avec le patient qui va pouvoir agir sur son anxiété et ses conséquences corporelles. L'usage de l'hypnose est proposé, ici, en complément avec des techniques de relaxation, pour aider le patient à se réconcilier avec son corps. » Après quelques séances, les résultats sont souvent probants.[79]

7.1.2. Psychothérapie

Parmi les traitements psychologiques jugés efficaces dans la littérature, il y a notamment la thérapie cognitivo-comportementale, le biofeedback et la relaxation, ainsi que la psychothérapie offrant du soutien, la thérapie de groupe et le counseling.

7.1.2.1. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

La TCC est fondée sur une méthode intensive de courte durée (de six à vingt séances) axée sur la résolution de problèmes. C'est une thérapie rapide, pratique et orientée vers un but qui permet aux patients de développer à long terme les habiletés nécessaires pour rester en bonne santé.

La TCC met l'accent sur le moment présent et les problèmes qui surviennent au quotidien. Elle aide les patients à examiner la façon dont ils interprètent et évaluent ce qui se passe autour d'eux et les effets de cette perception sur leur expérience émotionnelle. La TCC ne met pas l'accent sur les expériences et les événements vécus pendant l'enfance, mais ceux-ci peuvent être examinés pour aider les patients à comprendre et à régler les troubles émotionnels qui se sont manifestés au début de leur vie et à comprendre les effets possibles de ces expériences sur la façon dont ils réagissent aux événements.

Selon les principes de la TCC, ce que nous ressentons est lié à notre perception d'une situation et non simplement à la nature de cette situation. Cette idée a son origine dans les anciennes philosophies orientales et occidentales. Elle a été intégrée à l'approche psycho-thérapeutique générale au début des années 1960. Depuis sa création, la TCC est devenue une des méthodes thérapeutiques les plus répandues.

C’est une méthode thérapeutique efficace parce qu’elle est structurée, axée sur la résolution de problèmes et orientée vers un but, elle enseigne des stratégies et permet de développer des habiletés qui ont fait leurs preuves, et enfin elle met l’accent sur l’importance d’établir une relation saine axée sur la collaboration entre le thérapeute et le patient.[80]

7.1.2.2. Biofeedback

Le biofeedback (parfois appelé biorétroaction ou rétroaction biologique) est une application de la psychophysiologie, une discipline qui étudie les liens entre l’activité du cerveau et les fonctions physiologiques. En d’autres termes, il s’agit de la science de l’interaction « corps-esprit ».

Ce n’est pas une « thérapie » à proprement parler. Il s’agit plutôt d’une technique d’intervention spécialisée. Elle se distingue des autres méthodes d’autorégulation par l’utilisation d’appareils (électroniques ou informatiques) comme outils d’apprentissage (ou de rééducation). Ces appareils captent et amplifient l’information transmise par l’organisme (température corporelle, rythme cardiaque, activité musculaire, ondes cérébrales, etc.) et les traduisent en signaux auditifs ou visuels. Par exemple, on nomme neurofeedback la technique de biofeedback qui permet de rendre « visibles » les ondes cérébrales. Et on appelle biofeedback par électromyographie (EMG) celle qui permet de voir sous forme graphique les courants électriques qui accompagnent l'activité musculaire. Témoin de ces signaux, le patient parvient ainsi à décoder les messages de son corps. Avec l’aide du thérapeute, il peut ensuite apprendre à moduler ses propres réactions physiologiques. Un jour ou l’autre, il arrivera à répéter l’expérience par lui-même, en dehors du cabinet.

Les psychophysiologistes s’intéressent d’une part à la façon dont les émotions et les pensées touchent l’organisme. D’autre part, ils étudient comment l’observation et la modulation volontaire des fonctions du corps (le rythme cardiaque, par exemple) peuvent influencer d’autres fonctions (la pression sanguine, par exemple) et divers comportements et attitudes.

L’objectif est simple et concret : redonner au patient le contrôle sur son propre corps, y compris sur certaines fonctions dites involontaires, de façon à prévenir ou à traiter un ensemble de problèmes de santé.

Quel que soit le type de traitement, une séance de biofeedback présente quelques constantes : elle se déroule dans un endroit calme et reposant ; parfois, on fait jouer de la musique douce ; le patient est assis confortablement, ou couché, et se concentre sur les signaux auditifs ou

visuels transmis par le moniteur à partir de capteurs placés à certains endroits stratégiques de son corps (encore une fois, selon la région du corps à traiter et le type d'appareil). Le praticien agit comme un guide. Il aide le patient à prendre conscience de ses réponses physiologiques (tension nerveuse, température corporelle, rythme cardiaque, respiration, résistance musculaire, etc.) en fonction des données que lui communique la machine. Il prodigue information et encouragements et aide le patient à appliquer au quotidien ses nouvelles habiletés. Dans sa vie normale, le patient devrait donc être capable d'agir sur son propre organisme, c'est-à-dire de modifier ses réactions ou ses comportements sans le concours des appareils. À la sortie d'une séance de biofeedback, on se sent normalement plus en contrôle de son corps. A noter que le biofeedback s'adresse à des patients motivés et persévérants. En effet, une fois le diagnostic établi, il n'est pas rare qu'on doive compter de 10 à 40 séances de 1 heure pour s'assurer d'obtenir des résultats satisfaisants, et surtout durables.(81)

7.1.3. Cures thermales

Si la douleur chronique est le motif du plus grand nombre de prescriptions de cures, c'est aussi l'un des symptômes les mieux soulagés par la médecine thermale.

Au sein d'une station thermale, chaque malade est unique : il n'y a pas de « malade moyen », pas de réponse thérapeutique uniforme et totalement précalibrée. Les soins sont prescrits « sur mesure » à chaque patient lors de la première visite avec le médecin thermal. C'est à lui que reviendra la charge de commencer à lever les craintes des personnes pour qui le moindre mouvement est devenu difficile depuis des années : si la cure soulage, elle permet aussi de rassurer, et parvient, grâce à la présence et à la patience du personnel soignant au quotidien, à « débloquer » des patients qui ont développé de véritables phobies.

Peu à peu, ces patients ré-apprivoisent les gestes du quotidien, sans forcer, à leur rythme, et retrouvent une autonomie parfois abandonnée depuis longtemps.

Les techniques hydrothermales de balnéation, de thermothérapie, de mobilisation et d'exercice sont utilisées dans les affections musculo-squelettiques et neurologiques.

Dans les affections viscérales, les modalités thérapeutiques sont plus variables : cure de boisson et cure externe (bains, massages, douches dans la dyspepsie gastrique, complétées par une cure interne dans les affections du côlon et les troubles gynécologiques.

Dans le cas du prurit, qui constitue une forme de douleur dermatologique, il est particulièrement important dans les suites de brûlures et les dermatoses allergiques. Les soins

externes sont principalement utilisés pour le soulager (bains, douches, pulvérisations, massages…).

Les soins hydrothermaux peuvent, et, souvent, doivent être associés à des mesures complémentaires : techniques rééducatives, actions éducatives, soutien psychologique. Dans tous les cas la douleur doit être évaluée dans sa localisation, son intensité, son expression, son soulagement, son retentissement sur la fonction, la qualité de vie, l'humeur, le sommeil…

Le contrôle douloureux est renforcé à plusieurs niveaux : la chaleur et l'eau au contact de la peau vont recruter les voies du contrôle de porte qui bloque l'entrée des informations douloureuses au niveau de la moelle épinière. La sécrétion d'endorphines a également été démontrée en balnéothérapie thermale chaude. Il se pourrait également que la chaleur favorise la synthèse par les kératinocytes normaux d'un précurseur de diverses endorphines, la pro-opio-mélanocortine (ou POMC). Les opioïdes bloquent la transmission de l'information douloureuse dans la moelle par inhibition de la substance P ; ils activent aussi certains noyaux diencéphaliques impliqués dans le contrôle douloureux (substance grise périaqueducale et noyau médian du raphémagnus, substance réticulée) ; ils sont connectés au système immunitaire.

La lésion des tissus par l'inflammation est à l'origine de douleurs générées par les modifications métaboliques et tissulaires locales. La pression hydrostatique influence favorablement les phénomènes œdémateux, la chaleur le système vasculaire, la musculature lisse comme striée, la souplesse des structures collagéniques.

Aux effets propres de l'intervention en milieu thermal s'ajoute l'effet placebo (effet à médiation opioïde et dopaminergique) lié à la perception par le malade du traitement qu'on lui applique, et l'effet Hawthorne qui est l'expression de la considération portée aux patients par les intervenants, et qui témoigne de la participation active et motivée des malades à une stratégie thérapeutique bien comprise et valorisée.[82]

7.1.4. Musicothérapie

La musicothérapie influence la douleur par une action sur les circuits de la récompense dans le cerveau. Elle stimule la production d'endorphines et de dopamine tout en réduisant celle de mélatonine.

Selon la Fédération Française de Musicothérapie (FFM), la musicothérapie est « une pratique de soin de relation d'aide, d'accompagnement, de soutien ou de rééducation, utilisant

le son et la musique, sous toutes leurs formes, comme moyen d'expression, de communication, de structuration et d'analyse de la relation ». La musicothérapie consiste à utiliser la musique comme support de médiation dans le cadre d'une prise en charge orientée vers le mieux-être de la personne dans son environnement ». Et, le recours à la musicothérapie est énoncé en tant que « réalité, notamment en psychiatrie et en gériatrie ». L'effet de la musicothérapie a été évalué sur différents types de douleurs aiguës et chroniques d'origines diverses : mécaniques, inflammatoires, fibromyalgiques et neurologiques. Une action physiologique (sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires, etc.) mais aussi psychologique, en favorisant la relation d'« écoute » entre soignant et soigné, a ainsi pu être mise en évidence. Cette action se traduit par une réduction de la douleur, de l'anxiété et de la dépression permettant une baisse significative des consommations d'anxiolytiques et d'antidépresseurs.

De nombreuses études soulignent l'intérêt de la musicothérapie dans le traitement de la douleur. Le montage en « U » est une technique de musicothérapie développée en tenant compte des recommandations de la littérature. Un logiciel a été réalisé au CHRU de Montpellier avec la société Music Care® permettant son utilisation standardisée par les soignants.(83)

Le montage en « U » consiste en une écoute d'une vingtaine de minutes ; plusieurs musiques sont choisies en fonction des goûts du patient. La bande comprend plusieurs phases qui s'enchaînent en suivant un schéma précis. Il débute par un passage assez rythmé, avec beaucoup d'instruments et fort. Progressivement, la musique se fait de plus en plus calme et douce jusqu'à une phase de relaxation caractérisée par un passage libre, sans carrure rythmique et à un seul instrument. Pour finir et revenir à une phase d'éveil (si nécessaire) la bande reprend petit à petit volume, rythme et timbre. Un temps d'expression peut ensuite être proposé au patient, afin d'évoquer ses impressions sur le vécu de ce moment de relaxation.(84)

7.2. Expérimentation nationale sur l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique

L'Assemblée nationale a donné, vendredi 25 octobre 2019, son feu vert à une expérimentation de l'usage médical du cannabis, dans le cadre de l'examen du projet de budget de la Sécurité sociale, pour 2020. Les députés ont voté à main levée un amendement qui autorise ce test en situation réelle, auquel l'ANSM avait déjà donné son aval au mois de juillet.

Elle devrait normalement débuter au début du semestre 2020 et est prévue pour durer deux ans : six mois de mise en place, six mois d'inclusion des patients, six mois de suivi des patients et six mois d'analyse des données, avec remise d'un rapport définitif par un comité scientifique.

« Elle pourra porter sur 3 000 patients en France et visera à expérimenter l'impact positif des dérivés du cannabis sur certaines pathologies », a expliqué M. Véran, en rappelant que *« 17 pays de l'Union européenne ont déjà autorisé des traitements à base de cannabis médical ». « Il ne s'agit pas de développer un nouveau médicament qui remplacerait le paracétamol ou un autre antalgique mais de trouver le moyen d'un nouveau traitement adjuvant. »*

Les patients de tout le territoire seront éligibles. En revanche, comme annoncé en décembre 2018, seules cinq indications sont retenues :

- douleurs neuropathiques réfractaires ;
- certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ;
- les soins de support en oncologie dans les situations palliatives ;
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ;
- d'autres pathologies du système nerveux central.

L'expérimentation sera menée dans plusieurs centres hospitaliers, en particulier des centres de référence pour les pathologies concernées. Seuls les médecins spécialistes volontaires – formés au préalable sur des plateformes d'e-learning et exerçant dans des centres et structures de référence pluridisciplinaires (épilepsie, oncologie, soins palliatifs…) – seront autorisés à réaliser la prescription initiale. Les patients devront d'abord se fournir en pharmacie hospitalière, puis pourront renouveler leurs traitements en pharmacie de ville.

L'ANSM s'est prononcée en faveur de modalités d'administration assez larges. Le traitement pourra ainsi prendre la forme de fleurs séchées, d'huiles et éventuellement de tisanes. Les différentes posologies pourront intégrer des rapports très variables entre les deux principes actifs : le tetrahydrocannabinol (THC) aux effets psychoactifs, et le cannabidiol (CBD) qui entraîne plutôt une relaxation musculaire.

La mesure a été accueillie favorablement dans l'Hémicycle. *« Il faut passer outre les critiques qui sont faites autour de cette proposition puisqu'un groupe d'experts avait validé le principe »* d'une expérimentation, a estimé le député Jean-Pierre Door. *« Toutefois cela pose la question de la filière d'approvisionnement, la France n'autorisant pas la production de cannabis »*, a rappelé le communiste Pierre Dharréville.

La mise en place de traitements par cannabis thérapeutique pourra éventuellement être une alternative aux antalgiques opioïdes, ayant donné des résultats corrects sur des sujets souffrant de douleurs chroniques, sans pour autant craindre les effets indésirables attendus avec les opioïdes.[85]

Une étude menée depuis 2003 et publiée en 2011 (Lynch & Campbell)[86] a démontré que les cannabinoïdes pourraient constituer une option de traitement modestement efficace et sûre pour les douleurs chroniques non cancéreuse (principalement neuropathiques). Compte tenu de la prévalence de la douleur chronique, de son impact sur le fonctionnement et de la rareté des interventions thérapeutiques efficaces, il est urgent de trouver d'autres options de traitement. Des essais à plus grande échelle et de plus longue durée sont donc requis.

8. Conclusion

Au cours de l'année 2018, cherchant un sujet de thèse qui constituerait une conclusion à mes années d'étude en pharmacie, je tombai sur une interview d'un artiste célèbre aux Etats-Unis. Bien que sujet à de multiples controverses, je l'écoute parler attentivement, puis une phrase capte particulièrement mon attention : « J'ai subi une liposuccion. […] Après l'opération, on m'a prescrit des opioïdes et j'en suis devenu addict. »[87] Ceci m'a fait réfléchir et me demander s'il s'agissait d'un problème récurrent ou simplement d'un cas sporadique. Il m'a alors suffi d'une recherche sur internet pour comprendre qu'il s'agissait d'un phénomène beaucoup plus grave que ce que j'imaginais, et j'ai alors décidé d'en faire mon sujet de thèse.

Au fur et à mesure de mes recherches, je prenais de plus en plus conscience de l'ampleur du problème existant outre-Atlantique. Je me suis alors évidemment demandé si la France était touchée par ce phénomène, et, si ce n'était pas le cas, qu'en serait-il à l'avenir ?

La réponse réside dans les mesures instaurées par les autorités sanitaires. Nous sommes conscients du phénomène se déroulant sur le territoire américain, nous sommes conscients qu'il est absolument important de « tirer la sonnette d'alarme » si nous ne voulons pas atteindre ce niveau de crise.

Les signaux enregistrés par l'ANSM montrent qu'une crise des opioïdes française pourrait être en train d'émerger. Son ampleur est néanmoins encore loin de celle de la crise nord-américaine, et sa prévention doit donc être une priorité de santé publique. Comme le souligne Nathalie Richard, directrice adjointe au sein de l'ANSM : « L'exemple tragique de la crise des opioïdes américaine incite la France à accroître sa vigilance et à mettre en place des mesures préventives ».[(88)]

Il est clair que, dans la situation actuelle, le pharmacien au comptoir n'est pas totalement « prêt » à réagir face à des ordonnances d'antalgiques opioïdes – et par ailleurs, le Dr. Chevalier et son équipe tentent à ce titre d'évaluer le rôle du pharmacien dans le cas d'addiction aux opiacés[(89)]. En évoquant ma propre expérience, je ne serais jamais allé à l'encontre de quelconque prescription de ce genre, à moins de poser quelques questions au patient – ou son intermédiaire – en toute diplomatie bien sûr. « Il/elle a extrêmement mal, il/elle en a vraiment besoin. » Nous ne pouvons pas sacrifier le droit de guérison du patient sur l'autel de la suspicion d'une éventuelle addiction. Et pourtant, comme nous l'avons vu au sein de la population que nous avons étudiée, même si nous ignorons si certains sont dépendants, nous savons qu'il existe des risques qui ne sont pas négligeables. Et pourtant encore, certains patients en France sont dépendants sans que nous le sachions ; les études scientifiques prouvent que l'addiction aux opioïdes de prescription **existe**, et particulièrement au sein de populations qui n'en présentent pas le profil. La dualité « nécessité d'analgésie » / « risque d'addiction » est en réalité le problème constant et ce, pour tous les professionnels de santé présents sur le parcours de soin du patient. C'est pourquoi une réévaluation constante des prescriptions est absolument nécessaire, parfois même avec des questionnaires en cas de doute (échelle POMI[(74)], échelle ORT[(75)]…).

La crise des opioïdes est un problème de santé majeur qui, comme le souligne Nicolas Authier, « mettra plusieurs générations à être éradiqué [aux Etats-Unis] »[(63)] mais pourra être

évité en France grâce aux nouvelles mesures et aux nouvelles techniques thérapeutiques, médicamenteuses ou non.

9. ANNEXE

Disclaimer : La littérature et les ressources connectées à ce sujet sont tellement vastes que je n'ai pas pu citer tous les objets ci-dessous, ou bien ils n'avaient pas réellement de place quelque part, mais ils m'ont instruit grandement sur le sujet et je trouvais pertinent de les citer en annexe afin que vous puissiez les consulter à votre guise.

Article de Preuss et al. sur la *Prescription de substances contrôlées : bénéfices et risques*(90)

- Diapo du Dr Annequin et al. sur le métabolisme des opioïdes : *Opioïdes, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ?*(91)
- Article de Robinet et al. : *Douleurs, insuffisance rénale chronique et opioïdes : lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ?*(92)

Article de Severino et al. : *Pain therapy guided by purpose and perspective in light of the opioid epidemic*(93)

Article de Rolland et al. concernant les mésusages aux opioïdes de prescription (MOP) : *Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge*(94)

Point de vue des médecins généralistes sur les risques de survenue d'une dépendance lors de la prescription d'opioïdes forts(95), d'après Serra et al.

Recommandations de la SFETD concernant les douleurs neuropathiques : *Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire*(96)

Recommandations professionnelles de la HAS sur la douleur chronique : *Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient*(97)

Travail écrit de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'état infirmier de CAPPOEN Benjamin : *L'influence de l'anxiété dans la douleur liée aux soins chez des patients souffrant de douleurs chroniques*(98)

Article de Becker et al. : *Dépression, anxiété et douleurs : de nouvelles cibles thérapeutiques ?*(99)

Douleur en santé mentale(100) sur Wiki-SIDES

Diapo de Nicolas Authier (président de l'OFMA) à la faculté de médecine de Clermont-Ferrand en 2013 : *Mésusage et addiction aux antalgiques*(101)

Guide de pratique clinique concernant la prise en charge de la douleur chronique par opioïdes (Etats-Unis) : *VA/DoD Clinical Practice Guideline For Opioid Therapy For Chronic Pain*(102)

Article de Vergne-Salle et al. sur *Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 »*(103)

Article de Butler et al. : *Validation of a screener and opiod assessment measure for patients with chronic pain*(104)

Score ABC (Addiction Behaviors Checklist) à la disposition du médecin pour des fins d'évaluation de comportements addictifs en relation – de près ou de loin – avec les prescriptions : *Addiction Behaviors Checklist (ABC)*(105)

Article de Adams et al. : *Development of a Self-Report Screening Instrument for Assessing Potential Opioid Medication Misuse in Chronic Pain Patients*(106)

Article de Garland et al. : *Deficits in Autonomic Indices of Emotion Regulation and Reward Processing Associated with Prescription Opioid Use and Misuse*(107)

27 février 2019 : *L'ANSM alerte sur la hausse des surdosages liés aux antidouleurs opioïdes*(108)

21 août 2017 : *Addiction aux antalgiques opiacés : un effet secondaire devenu « urgence nationale » aux US*(109)

Alternative non médicamenteuse : *Prescrire des jeux en 3D contre la douleur chronique*(110) : cet article se base sur une étude ayant rapporté un soulagement de la douleur de 100% chez certains patients !

2014, Article de Chou et al. : *Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain*(111)

2018, Article de Wyles et al. : *The 2018 Chitranjan S. Ranawat, MD Award : Developing and Implementing a Novel Institutional Guideline Strategy Reduced Postoperative Opioid Prescribing after TKA and THA*(112)

2019, Article de Chenaf et al. : *Prescription Opioid Analgesic Use in France : Trends and Impact on Morbidity-Mortality*(113)

2019, Article de Janah et al. : *Opioid Analgesics Prescription in People With and Without cancer in France*(114)

Association oxycodone/naloxone : Synthèse d'avis de la commission de la transparence concernant TARGINACT®(115)

Oxycodone : Synthèse d'avis de la commission de la transparence concernant OXYCONTIN®, OXYNORM® et OXYNORMORO®(116)

Morphine : Avis de la commission de la transparence concernant ACTISKENAN® et SKENAN®(117)

Morphine : Avis de la commission de la transparence concernant ORAMORPH®(118)

Fiche « bon usage du médicament » de la HAS : *Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer*(119)

Fiche Mémo de la HAS : *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine*(120)

2018 : *Opioids after surgery can, paradoxically, prolong pain*(121)

A la lumière de cet article, j'ai tenté d'en savoir plus :

- Grace et al., *Repeated Morphine Prolongs Postoperative Pain in Male Rats*(122)
- Wu et Raja, *Treatment of acute postoperative pain*(123)
- Fletcher et Martinez, *Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery : a systematic review and a meta-analysis*(124)

Articles de presse :

- 2011 : *50% des visites aux urgences liées aux antidouleurs opioïdes (tels que OxyContin et Vicodin) aux Etats-Unis*(125)

- 2014 : *Antidouleurs opiacés : combinaisons très dangereuses chez 60% des utilisateurs à long terme*(126)
- 2017 : *La naloxone désormais disponible et gratuite dans les pharmacies du Québec*(65)
- 2018 : ce n'est pas le cas en France, puisque *Nalscue : le spray anti-overdose non disponible en pharmacie de ville [en France]*(67), faute d'un accord sur le prix entre les autorités de santé et le laboratoire
- 2018 : *Antidouleurs opioïdes : une étiquette d'avertissement sur les risques devient obligatoire (Canada)*(127)

2012 : un médecin américain ayant prescrit en masse des opioïdes émet des doutes : *A Pain-Drug Champion Has Second Thoughts*(128)

21 février 2019 : émission diffusée sur France 2 dans « Envoyé Spécial » : *Antidouleurs : l'Amérique dévastée*(129)

Janvier 2020 : *Légaliser le cannabis a fait diminuer les prescriptions d'opioïdes aux Etats-Unis*(130)

Article sur la naloxone : *Opiod Overdose Reversal with Naloxone*(66)

Livre du Dr. Léopold Calvet : *Essai sur le morphinisme aigu et chronique. Etude expérimentale et clinique sur l'action physiologique de la morphine* (Paris : V.-A. Delahaye, 1877)(131) : il s'agit d'un essai qui décrit des expérimentations animales et humaines sur l'action de la morphine sur court, moyen et long terme. Il révèle en quelque sorte le phénomène d'addiction qui survient lors d'une prise continue, avec des symptômes de manque décrits chez l'animal

ASOS(132) est une étude transversale, réalisée pendant une semaine auprès d'un échantillon national tiré au sort de 1500 pharmacies d'officine (métropole et départements d'Outre-Mer) sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Les objectifs sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de leur prescription, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution dans le temps de ces données.

Conclusion ASOS 15 : La morphine reste en tête parmi les antalgiques stupéfiants. L'oxycodone, en nette progression, passe, pour la première fois, en 2ème position : le fentanyl se retrouve en 3ème position, aussi bien dans les indications cancérologiques que rhumatologiques. Les résultats de cette 15ème enquête montrent que les indications

rhumatologiques restent majoritaires et que les indications « autres » sont toujours en progression. On observe une augmentation du nombre de prescriptions par les chirurgiens, ainsi que la persistance des prescriptions hors AMM de fentanyl d'action rapide malgré un effectif réduit. Le nombre moyen de malades traités par antalgiques stupéfiants a été multiplié par deux en 15 ans, ce qui est conforme à la volonté de mieux traiter par opiacés les douleurs intenses.

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance (citée dans le rapport de l'ANSM de février 2019)(62)

OPEMA(133) :

- Nom complet : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire
- Responsabilité : centre d'addictovigilance responsable du programme : Centre d'Addictovigilance de Marseille, centre correspondant associé. Personne responsable du programme : Xavier Thirion
- OPEMA est un programme d'observation des pharmacodépendances mené auprès de médecins généralistes volontaires. Ce programme a pallié l'absence de données valides et régulières récoltées en provenance de la médecine ambulatoire, et en particulier des médecins généralistes. Ceux-ci sont pourtant les premiers prescripteurs de médicaments psychotropes et par ailleurs très impliqués dans les programmes de substitution. L'objectif du programme est d'améliorer la connaissance des sujets inclus (caractéristiques socio-économiques, état de santé), et évaluer leur consommation de substances psychoactives. Sont inclus les usagers de drogues illicites ou sous traitement de substitution aux opiacés, ou consommant des médicaments dans un cadre d'abus ou de pharmacodépendance. Le dispositif repose sur une enquête multicentrique, nationale, annuelle, anonyme et adaptée aux conditions d'exercice de la médecine générale libérale, pilotée sous l'égide de l'ANSM par les CEIP-Addictovigilance. La saisie des données est réalisée par les médecins participants sur un site internet dédié.

14 mai 2019 : émission diffusée sur France 5 dans « Le Monde en Face » : *Etats-Unis, la mort sur ordonnance*(134)

Documentaire Netflix : *Le Business des Stupéfiants*, épisode *Les Opioïdes*(135) : Amaryllis (ancienne experte de la CIA) se penche sur le cas de l'oxycodone, qui continue à faire des ravages dans toute l'Amérique et pousse certains dépendants à se tourner ensuite vers l'héroïne.

Série Netflix *Le Pharmacien*(136) : suite au décès de son fils, un pharmacien de Louisiane (Etats-Unis) ne recule devant rien pour dénoncer la corruption endémique au cœur de la crise des opioïdes.

10.BIBLIOGRAPHIE

1. Qu'est-ce que la crise des opioïdes, qui tue 130 Américains chaque jour ? [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lefigaro.fr/vox/societe/2019/01/08/31003-20190108ARTFIG00106-qu-est-ce-que-la-crise-des-opioides-qui-tue-130-americains-chaque-jour.php

2. Kochanek KD. Mortality in the United States, 2016. 2017;(293):8.

3. Aux États-Unis, les opioïdes tuent plus que les armes à feu [Internet]. 2018 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://sante.lefigaro.fr/article/aux-etats-unis-les-opioides-tuent-plus-que-les-armes-a-feu/

4. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). 2002-303 mars 4, 2002.

5. Circulaire DHOS/E1/DGS/SD1B/SD1C/SD4A n° 2006-90 du 2 mars 2006 relative aux droits des personnes hospitalisées et comportant une charte de la personne hospitalisée - APHP DAJDP [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhose1dgssd1bsd1csd4a-n-2006-90-du-2-mars-2006-relative-aux-droits-des-personnes-hospitalisees-et-comportant-une-charte-de-la-personne-hospitalisee/

6. Article 37 -Soulagement des souffrances/Non obstination déraisonnable [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-37-soulagement-souffrancesnon-obstination

7. IASP Announces Revised Definition of Pain - IASP [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475

8. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur

9. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse - Les douleurs par excès de nociception - [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/les-douleurs-par-exces-de

10. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse - Les douleurs neurogènes ou neuropathiques [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/les-douleurs-neurogenes-ou

11. Définition: Douleur nociplastique [Internet]. Psychomédia. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/douleur-nociplastique

12. IASP Council Adopts Task Force Recommendation for Third Mechanistic Descriptor of Pain - IASP [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=6862

13. physiologie | 0 P par YB-C| 27 N 2017 | D. Une nouvelle douleur pour l'IASP : mise au point ! [Internet]. Actukiné. 2017 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: https://www.actukine.com/une-nouvelle-douleur-pour-liasp-mise-au-point/

14. Le circuit de la douleur [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://tpelucieemilyclement.e-monsite.com/pages/les-douleurs/le-cirucit-de-la-douleur.html

15. -la_douleur_0.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ifsi-troyes.fr/sites/default/files/-la_douleur_0.pdf

16. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. PAIN. juin 1979;6(3):305-27.

17. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. Rev Rhum. 2006;73(1):10-8.

18. Woda A, Pionchon P. Nociception et douleur chronique orale et cervicofaciale. Douleurs Eval-Diagn-Trait. 2008;9(3):134-43.

19. Gougeon V. Manipulation de la composante affective perçue de la douleur. 2014.

20. Serra É. Douleur et psychiatrie : les principaux syndromes.

21. Soulager par des techniques non médicales - Douleur [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-par-des-techniques-non-medicales

22. Population générale [Internet]. OFMA. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ofma.fr/barometres/population-generale/

23. Aubrun - Approche multimodale de l'analgésie.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Approche_multimodale_de_l_analgesie.pdf

24. Pharmacology of pain: Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy: Vol 24, No 2 [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15360288.2010.483271

25. Dooloo : mieux comprendre la nouvelle classification [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.dooloo.fr/comprendre-ma-douleur/les-protocoles-de-soin/les-medicaments-de-la-douleur-chronique/les-medicaments/resultats/la-nouvelle-classification

26. Action de la mophine sur la douleur [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://tpemorphine1s1.e-monsite.com/pages/partie-2-action-de-la-mophine-sur-la-douleur.html

27. Snapshot [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html

28. Oxycodone. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Oxycodone&oldid=176453542

29. Hydromorphone. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hydromorphone&oldid=985327518

30. Fentanyl — Wikipédia [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fentanyl

31. Le Monnier C, Piccerelle P. Les usagers de substances opiacées: connaître et comprendre afin de pouvoir prendre en charge. [Lieu de publication inconnu]: éditeur inconnu; 2016.

32. Des effets biologiques multiples de la morphine grâce à différents récepteurs opioides maintenant [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://palli-science.com/content/des-effets-biologiques-multiples-de-la-morphine-grace-a-differents-recepteurs-opioides

33. Globalement, l'effet analgésique [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: https://palli-science.com/content/globalement-leffet-analgesique

34. Article R5132-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787588/

35. Article R5132-29 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915577/

36. Paragraphe 1 : Prescription et commande (Articles R5132-27 à R5132-32) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006915579/2007-02-07/

37. Paragraphe 2 : Délivrance (Articles R5132-33 à R5132-37) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006915589/2016-04-01/

38. Paragraphe 4 : Applications particulières. (Article R5132-39) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006915598/2004-08-08/

39. Section 1 : Médecins (Articles L162-2 à L162-5-15) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006741337/2008-04-15/

40. Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018598614/2020-11-19/

41. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/

42. Le Monnier C, Piccerelle P. Les usagers de substances opiacées: connaître et comprendre afin de pouvoir prendre en charge. [Lieu de publication inconnu]: éditeur inconnu; 2016.

43. AFSSAPS - Bilan du suivi des cas d'abus, de dépendance et d'intoxication après 2 ans de commercialisation de méthadone gélule - 29 avril 2010.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14f894f589f68d73eb7217ac3bdc39d3.pdf

44. Understanding the Epidemic | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html

45. Crise des opioïdes. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crise_des_opio%C3%AFdes&oldid=176724541

46. Old commercial by Purdue Pharma markets opioid painkiller OxyContin | Daily Mail Online [Internet]. Mail Online. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://www.dailymail.co.uk/video/news/video-1562070/Old-commercial-Purdue-Pharma-markets-opioid-painkiller-OxyContin.html

47. Oxycontin | Drugs Advertisements Debunk [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://wp.wwu.edu/hled151/tag/oxycontin/

48. Painkillers on the rise. Washington Post [Internet]. [cité 22 nov 2020]; Disponible sur: https://www.washingtonpost.com/business/economy/painkillers-on-the-rise/2012/12/30/036b1140-52dc-11e2-bf3e-76c0a789346f_graphic.html

49. recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

50. Evans WN, Lieber E, Power P. How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic. :50.

51. Ryan H, Girion L, Glover S. « You want a description of hell? » OxyContin's 12-hour problem #InvestigatingOxy [Internet]. static.latimes.com. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://www.latimes.com/projects/oxycontin-part1/

52. Meier B. In Guilty Plea, OxyContin Maker to Pay $600 Million (Published 2007). The New York Times [Internet]. 10 mai 2007 [cité 19 nov 2020]; Disponible sur: https://www.nytimes.com/2007/05/10/business/11drug-web.html

53. The Family That Built an Empire of Pain | The New Yorker [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain

54. Kentucky settles lawsuit with OxyContin maker for $24 million [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cbsnews.com/news/kentucky-settles-lawsuit-with-oxycontin-maker-for-24-million/

55. Les Sackler, roi des antidouleurs, de nouveau inquiétés par la justice américaine [Internet]. France 24. 2018 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.france24.com/fr/20180124-crise-opiaces-drogue-blasio-maire-new-york-plainte-labos-pharmaceutiques-purdue-sackler

56. Qui est la famille Sackler au centre de la crise des opioïdes ? | The Times of Israël [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.timesofisrael.com/qui-est-la-famille-sackler-au-centre-de-la-crise-des-opioides/

57. Musée juif de Berlin. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mus%C3%A9e_juif_de_Berlin&oldid=176541225

58. Une époque, un lieu: l'aile Sackler - L'Express [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/informations/une-epoque-un-lieu-l-aile-sackler_626055.html

59. List of foreign recipients of the Légion d'Honneur by country. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=List_of_foreign_recipients_of_the_L%C3%A9gion_d%27Honneur_by_country&oldid=989316345

60. https://plus.google.com/+UNESCO. Fonds Malala de l'UNESCO pour le droit des filles à l'éducation [Internet]. UNESCO. 2017 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.unesco.org/themes/education-egalite-genres/fonds-malala

61. Nguyen TD, Bradford WD, Simon KI. Pharmaceutical payments to physicians may increase prescribing for opioids. Addiction. juin 2019;114(6):1051-9.

62. Rapport de l'ANSM - Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problematiques - février 2019.

63. Le monde en face États-Unis : la mort sur ordonnance : le débat [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.france.tv/france-5/le-monde-en-face/980537-le-monde-en-face.html

64. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population: Pain. juin 2008;136(3):380-7.

65. ICI.Radio-Canada.ca ZP-. La naloxone désormais disponible et gratuite dans les pharmacies du Québec [Internet]. Radio-Canada.ca. Radio-Canada.ca; [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1066287/naloxone-disponible-gratuite-pharmacies-quebec

66. Abuse NI on D. Opioid Overdose Reversal with Naloxone (Narcan, Evzio) [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids/opioid-overdose-reversal-naloxone-narcan-evzio

67. vih.org la rédaction de. Nalscue® : le spray anti-overdose non disponible en pharmacie de ville [Internet]. vih.org. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur:

https://vih.org/20181017/nalscue-le-spray-anti-overdose-non-disponible-en-pharmacie-de-ville/

68. Authier N. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballement en France [Internet]. The Conversation. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://theconversation.com/crise-des-opio-des-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france-111719

69. Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, Amato L, Ahamad K, Nolan S, et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 3 mai 2019;2(5):e193365.

70. table_pratique_dequiantalgie_octobre_2016.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://www.sfap.org/system/files/table_pratique_dequiantalgie_octobre_2016.pdf

71. OPIOConvert [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://opioconvert.fr/calculatrice

72. Lo-Ciganic W-H, Huang JL, Zhang HH, Weiss JC, Wu Y, Kwoh CK, et al. Evaluation of Machine-Learning Algorithms for Predicting Opioid Overdose Risk Among Medicare Beneficiaries With Opioid Prescriptions. JAMA Netw Open. 22 mars 2019;2(3):e190968.

73. National Vital Statistics Reports Volume 67, Number 9 December 12, 2018. :14.

74. Échelle POMI [Internet]. OFMA. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/

75. Échelle ORT [Internet]. OFMA. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/

76. Je prends des médicaments antidouleurs à bon escient [Internet]. calameo.com. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/005749575b324b8c1917f

77. Netgen. Prévenir la « crise des opioïdes » de ce côte-ci de l'atlantique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-621/Prevenir-la-crise-des-opioides-de-ce-cote-ci-de-l-atlantique

78. Tosti G. L'hypnose médicale dans la gestion de la douleur chronique. Douleur Analgésie. déc 2017;30(4):217-22.

79. Douleur chronique et anxiété : 2 indications phares de l'hypnothérapie [Internet]. Medscape. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3601081

80. Rector NA. La thérapie cognitivo-comportementale : Guide d'information. :64.

81. Biofeedback [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2012 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=biofeedback_th

82. Prise en charge des douleurs chroniques en cure thermale [Internet]. https://www.thermes-dax.com/. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: https://www.thermes-dax.com/dossiers-pratiques/prise-en-charge-des-douleurs-chroniques-en-cure-thermale/

83. Verdier N. Les représentations de la musicothérapie dans les dispositifs d'information et de communication des politiques de santé publique: discours et contextes. :367.

84. MONTAGE EN U OU RELAXATION PSYCHOMUSICALE [Internet]. musicothérapie-paca. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: http://musicotherapie-paca.fr/montage-en-u/

85. L'Assemblée nationale autorise l'expérimentation du cannabis thérapeutique [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.20minutes.fr/politique/2636367-20191025-cannabis-therapeutique-assemblee-nationale-donne-feu-vert-experimentation

86. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. nov 2011;72(5):735-44.

87. Kanye West: I Got Hooked on Opioids After Liposuction [Internet]. TMZ. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: https://www.tmz.com/2018/05/01/kanye-west-opioids-liposuction/

88. Authier N. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballement en France [Internet]. The Conversation. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: http://theconversation.com/crise-des-opio-des-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france-111719

89. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien. Actual Pharm. 1 mars 2015;54(544, Supplement):17-21.

90. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537318/

91. Annequin et al., Opioïdes, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ?.pdf.

92. Robinet S, Salvat E, Piano V, Pouymayou J, Serrie A. Douleurs, insuffisance rénale chronique et opioïdes : lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ? Douleurs Éval - Diagn - Trait. juin 2018;19(3):133-8.

93. Severino AL, Shadfar A, Hakimian JK, Crane O, Singh G, Heinzerling K, et al. Pain Therapy Guided by Purpose and Perspective in Light of the Opioid Epidemic. Front Psychiatry [Internet]. 23 avr 2018 [cité 22 nov 2020];9. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925443/

94. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. Rev Médecine Interne. 1 août 2017;38(8):539-46.

95. Serra É, Marchand F, Mimassi N, Ganry H. Point de vue des médecins généralistes sur les risques de survenue d'une dépendance lors de la prescription d'opioïdes forts. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 juin 2014;172(4):323-9.

96. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. févr 2010;11(1):3-21.

97. HAS - Recommandations professionnelles - Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient - Décembre 2008.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_argumentaire.pdf

99. Cappoen Benjamin - L'influence de l'anxiété dans la douleur liée aux soins chez des patients souffrant de douleurs chroniques - 2017.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.infirmiers.com/pdf/tfe-benjamin-cappoen.pdf

99. Eric S. Douleur et anxiété : une association sous-estimée. Ann Psychiatr. 1999;(3 vol 14):240-5.

100. sides:ref:psy:item_135 [Wiki-SIDES] [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:psy:item_135

101. MESUSAGE ET ADDICTION AUX ANTALGIQUES - ppt télécharger [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://slideplayer.fr/slide/1297614/

102. Beam E. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR OPIOID THERAPY FOR CHRONIC PAIN. 2017;198.

103. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier R-M, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 déc 2012;13:259-75.

104. Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Jamison RN. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. Pain. 1 nov 2004;112(1):65-75.

105. Addiction_Behaviors_Checklist-2.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.nhms.org/sites/default/files/Pdfs/Addiction_Behaviors_Checklist-2.pdf

106. Adams LL, Gatchel RJ, Robinson RC, Polatin P, Gajraj N, Deschner M, et al. Development of a self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. J Pain Symptom Manage. 1 mai 2004;27(5):440-59.

107. Garland EL, Bryan CJ, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Deficits in Autonomic Indices of Emotion Regulation and Reward Processing Associated with Prescription Opioid Use and Misuse. Psychopharmacology (Berl). févr 2017;234(4):621-9.

108. L'ANSM alerte sur la hausse des surdosages liés aux anti-douleurs opioïdes [Internet]. Medscape. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3604790

109. Addiction aux antalgiques opiacés : un effet secondaire «urgence nationale» [Internet]. Medscape. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3603489

110. Prescrire des jeux en 3D contre la douleur chronique [Internet]. Medscape. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3602467

111. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. J Pain Off J Am Pain Soc. févr 2009;10(2):113-30.

112. Wyles C, Hevesi M, Trousdale E, Ubl D, Gazelka H, Habermann E, et al. The 2018 Chitranjan S. Ranawat, MD Award: Developing and Implementing a Novel Institutional Guideline Strategy Reduced Postoperative Opioid Prescribing After TKA and THA. Clin Orthop. 1 mars 2018;477:1.

113. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. Eur J Pain. 2019;23(1):124-34.

114. Janah A, Bouhnik A-D, Cortaredona S, Mancini J, Bousquet PJ, Peretti-Watel P, et al. Opioid analgesics prescription in people with and without cancer in France. J Opioid Manag. 31 juill 2018;14(4):245-56.

115. HAS - Synthèse d'avis de la commission de la transparence - TARGINACT - Décembre 2011.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/targinact_07122011_synthese_ct10871.pdf

116. HAS - Synthèse d'avis de la commission de la transparence - OXYCONTIN, OXYNORM, OXYNORMORO - Septembre 2012.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/synthese_oxycontin_norm_normo_synthese_ct8862-ct11677-ct11678.pdf

117. HAS - Avis de la commission de la transparence - ACTISKENAN, SKENAN - Mars 2014.pdf

118. HAS - Avis de la commission de la transparence - ORAMORPH - Mai 2005.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031849.pdf

119. HAS - Fiche Bon Usage du Médicament - Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf

120. HAS - Fiche Mémo - Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine - Janvier 2016.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf

121. Opioids after surgery can, paradoxically, prolong pain [Internet]. CU Boulder Today. 2018 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.colorado.edu/today/2018/04/16/opioids-after-surgery-can-paradoxically-prolong-pain

122. Grace PM, Galer EL, Strand KA, Corrigan K, Berkelhammer D, Maier SF, et al. Repeated Morphine Prolongs Postoperative Pain in Male Rats. Anesth Analg. janv 2019;128(1):161-7.

123. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. The Lancet. 25 juin 2011;377(9784):2215-25.

124. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth. 1 juin 2014;112(6):991-1004.

125. 50% des visites aux urgences liées aux antidouleurs opioïdes (tels que OxyContin et Vicodin) aux États-Unis [Internet]. Psychomédia. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2011-11-02/antalgiques-opioides-abus-deces-overdose

126. Antidouleurs opiacés: combinaisons très dangereuses chez 60% des utilisateurs à long terme [Internet]. Psychomédia. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2014-12-10/anti-douleurs-opiaces-utilisation-dangereuse

127. Antidouleurs opioïdes : une étiquette d'avertissement sur les risques devient obligatoire (Canada) [Internet]. Psychomédia. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2018-05-02/medicaments-opioides-informations-aux-patients-sante-canada

128. Perez TC and E. A Pain-Drug Champion Has Second Thoughts. Wall Street Journal [Internet]. 17 déc 2012 [cité 22 nov 2020]; Disponible sur: https://online.wsj.com/article/SB10001424127887324478304578173342657044604.html

129. Envoyé Spécial. Envoyé spécial. Antidouleurs : l'Amérique dévastée - 21 février 2019 (France 2) [Internet]. 2019 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=Kp6Y5rMhuVQ

130. Légaliser le cannabis a fait diminuer les prescriptions d'opioïdes aux États-Unis [Internet]. NEON. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.neonmag.fr/legaliser-le-cannabis-a-fait-diminuer-les-prescriptions-dopioides-aux-etats-unis-548169.html

131. Calvet L. Essai sur le morphinisme aigu et chronique. Étude expérimentale et clinique sur l'action physiologique de la morphine, par Léopold Calvet,... Paris: V.-A. Delahaye; 1877.

132. CEIP Addictovigilance - Résumé des résultats de l'enquête ASOS 15.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecb099a2a0e037284ce7f6ce0e8fc1cd.pdf

133. OPEMA - addictovigilance [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/opema

134. Przychodny S. Le monde en face Etats-Unis, la mort sur ordonnance [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.france.tv/france-5/le-monde-en-face/861883-etats-unis-la-mort-sur-ordonnance.html

135. Le Business des stupéfiants | Site officiel de Netflix [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.netflix.com/fr/title/80199963

136. Le Pharmacien | Site officiel de Netflix [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.netflix.com/fr/title/81002576

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12