



HAL
open science

Prise en charge de la constipation induite par les opioïdes : audit des pratiques professionnelles des médecins généralistes des Hauts-de-France

Alexandre Starzyk

► **To cite this version:**

Alexandre Starzyk. Prise en charge de la constipation induite par les opioïdes : audit des pratiques professionnelles des médecins généralistes des Hauts-de-France. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03666561

HAL Id: dumas-03666561

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03666561>

Submitted on 12 May 2022

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2022

N°2022 - 5

**PRISE EN CHARGE DE LA CONSTIPATION INDUITE PAR LES
OPIOIDES :
AUDIT DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DES MEDECINS
GENERALISTES DES HAUTS-DE-FRANCE.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MENTION MEDECINE GENERALE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 4 FEVRIER 2022, A 18H00

Par Monsieur STARZYK Alexandre

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur SABBAGH Charles

JUGES : Monsieur le Professeur FARDELLONE Patrice

Monsieur le Professeur HAVET Éric

Monsieur le Docteur COUTTE Alexandre

Madame le Docteur GRIMAUX Camille

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur SORIOT-THOMAS Sandrine

DÉDICACES

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie digestive)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Soyez assuré de mon plus profond respect.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Pôle « Autonomie »

Vous me faites l'honneur d'être présent ce jour et je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir immédiatement répondu par l'affirmative pour faire partie de ce jury.

Monsieur le Professeur Éric HAVET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie-Chirurgie orthopédique

Assesseur en charge des formations

Vice-Doyen

Vous m'honorez ce jour, par votre présence. Veuillez croire en l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie-Radiothérapie

CHU Sud Amiens

Vous savez combien j'ai de l'estime pour vous et vous m'honorez ce jour, en portant attention à mon travail. Veuillez croire en mon plus profond respect.

Madame le Docteur Camille GRIMAUX

Praticien Hospitalier

Service de Soins Palliatifs-Unité Mobile de Soins Palliatifs

CHU Sud Amiens-Centre Saint Victor Amiens

Vous me faites l'honneur et la gentillesse de juger ce travail qui, sans vous, n'aurait pu exister. Soyez assuré de mon amitié la plus sincère.

A ma Directrice,

Madame le Docteur Sandrine SORIOT-THOMAS

Praticien Hospitalier

Médecin algologue

Service de Chirurgie orthopédique et traumatologie

Médecin coordonnateur du centre de recherche clinique

CHU Sud Amiens

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer et de diriger ce travail. Merci d'avoir su me guider au sein de ce vaste sujet, d'avoir su recadrer mes idées quand elles se dispersaient, d'avoir pris le temps en journée et parfois lors de longues soirées. Vous avez su vous rendre disponible quand il le fallait et j'espère que mon travail saura vous rendre honneur.

REMERCIEMENTS

Papa, ma plus grosse pensée vient vers toi. En ce jour si spécial je pense forcément à toi et au fait que tu me manques énormément. Pas un jour sans penser à toi. Je te devais bien la première place de ces remerciements. Merci d'avoir travaillé dur dans la vie et de m'avoir inculqué cette valeur qui m'a souvent porté au-dessus des soucis du quotidien. Avant de partir, tu comprenais qui j'étais en train de devenir et tu me faisais confiance. Aujourd'hui, chaque jour, tu me portes et je pense à toi. Au quotidien, tu es là à mes côtés, tu m'accompagnes. Je t'aime.

Maman, ton sale caractère a forgé le miens, celui de quelqu'un qui ne se laisse pas faire. Toute ma vie je m'efforcerai à essayer de donner le meilleur de moi-même. J'espère te rendre fière, encore une fois ce jour. Et tu sais, toi aussi, combien je t'aime.

Max. Déjà bientôt 7 ans que tu partages ma vie. On a commencé ensemble timidement et aujourd'hui nos projets sont faits de maisons et de voyages. Je ne saurai jamais assez te remercier, toi qui as su m'accompagner au quotidien, dans les bons comme dans les plus mauvais moments. Tu as su me relever quand je perdais espoir en moi. Tu as su me motiver, me remotiver, me faire sourire, me faire pleurer, m'épauler, m'éclairer, et pour tout ça : Merci. Je t'aime et tu le sais. Je n'ai plus peur de le dire et je l'assume. Tu m'as donné confiance en moi. Je t'aime si fort.

Thibaut, le plus chiant de tous, mais en même temps j'étais ton modèle. Continue de vouloir toujours mieux et plus, cela te mènera loin. Sois fier de qui tu es.

Flo, ma folle de sœur (et son timbré de mec !). Tu traverses aujourd'hui la France pour venir pleurer de joie. Tu fais de moi un parrain et un tonton comblé en m'ayant fait deux beaux et magnifiques neveux que j'aime si fort. J'espère que je continuerai longtemps à te faire pleurer de bonheur.

Momy, l'intemporelle. Toujours aussi jeune d'esprit, on s'était fait une promesse quand Popy était parti, et tu l'honores aujourd'hui. Je suis si heureux de t'avoir à présent auprès de moi, toi qui as quitté ta grande maison du Cher pour venir vivre par chez nous, au pays de la pluie. Je t'aime fort.

Parrain, le toulousain. Tu as été à l'origine de tellement de bons souvenirs d'enfance : l'entrée dans l'an 2000, nos virées parisiennes jusque tard dans la nuit alors que je n'étais encore

qu'un enfant, les sapins mal décorés, les trains ratés, la bonne bouffe...J'espère qu'il y en aura encore tellement d'autres.

Valentin, le frère. Plus de 13 ans qu'on se connaît et que tu me fais marrer. Nos fous rires sont les plus mémorables. Nos escapades de bidasses resteront gravées à jamais comme le fruit d'un éternel échec. Toi l'ingénieur devenu roi de la saucisse, te voir épanoui aujourd'hui me fait tellement plaisir. Merci d'avoir su m'écouter et trouver les mots quand il le fallait. Merci de me faire autant rire.

Corinne, Jean-Luc, merci d'être présents au quotidien, toujours à l'écoute, toujours bienveillants. Corinne, la reine de la cuisine et des bons conseils. Jean-Luc, toujours prêt à venir chopper la crève par 3°C et un crachin breton au stade de foot pour passer une soirée avec Max et moi. Merci d'avoir mis sur mon chemin votre fils.

Merci à tous mes amis. Maureen, pour ton humour, ta gentillesse et ta bienveillance, mémère tricot. Amandine et Mélanie, pour votre bonne humeur et votre franchise, vieilles meufs ! Léo (skieuse professionnelle) et Clémence (femme sans cou, inventeuse de la tenue collants-Culotte), pour votre folie, pour me faire perdre 3 points d'audition à chaque fois que l'on vous met dans la même pièce, pour me faire rire et pleurer. Vincent, l'éternel indécis mais tellement drôle. Claire, toujours disponible pour filer un coup de mains et partir guincher en Ardèche (Jean-Marie ?).

Merci à tous les autres. Françoise et Jean pour votre accueil, votre écoute, votre humour et votre bon vin. Mes voisins d'enfance, Raymonde, Popaul, Lucette, Gérard, Céline, vous m'avez vu grandir et me voilà aujourd'hui médecin. Carole et Marc, auparavant mes médecins, vous êtes aujourd'hui devenus mes amis. David, qui m'accompagne dans tous mes projets les plus fous !

Merci à tous ceux que j'ai croisé et qui ont fait de moi le médecin que je suis. Camille, tellement à l'écoute, nos liens sont si forts et tu sais pourquoi. Anne, Adeline et Oméga, pour ces midis endiablés à jouer au devine-tête. Caroline, pour les pauses café à parler de nos dossiers mais surtout à se raconter nos vies. Léandre, mon co-interne, toi qui m'as accompagné durant mon dernier semestre. Et tous les infirmiers et infirmières, Docteurs et Professeurs qui m'ont accompagné et formé. Merci.

GLOSSAIRE

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASP : Abdomen Sans Préparation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CDME : Corne Dorsale de la Moelle Epinière

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus induit par une stimulation Nociceptive

CIO : Constipation Induite par les Opioides

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

DCNC : Douleur Chronique Non Cancéreuse

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FF : Facteur Favorisant.

FMC : Formation Médicale Continue

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MSU : Maître de Stage Universitaire

NRM : Noyau Raphé Médian

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

ORL1/NOP : Opioid Receptor-Like1/Nociceptin Opioid Receptor

PAMORA : Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonists

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RHD : Règles Hygiéno-Diététiques

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs

SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

SGPA : Substance Grise Périaqueducule

SNC : Système nerveux central

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SNP : Système nerveux périphérique

TAS : Tirage au sort

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	3
REMERCIEMENTS	5
GLOSSAIRE	7
INTRODUCTION	11
1. La douleur.....	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Les différents types de douleur.....	12
1.3. Bases neurophysiologiques.....	13
1.3.1. Sensibilité non douloureuse.....	13
1.3.2. Sensibilité douloureuse.....	14
1.3.2.1. Les mécanismes du processus douloureux.....	14
1.3.2.2. Récepteurs et fibres nerveuses de la douleur.....	15
1.3.2.3. Les voies de la douleur.....	18
1.3.3. Les mécanismes de contrôle de la douleur.....	21
1.3.3.1. Contrôle segmentaire ou gate control.....	21
1.3.3.2. Contrôles supra-segmentaires (ou supra-spinaux).....	22
2. Les antalgiques opioïdes.....	23
2.1. Etat des lieux de la consommation des opioïdes et de leur place dans la prise en charge de la douleur.....	23
2.2. Les différents types d'opioïdes.....	25
2.3. Modes d'action des opioïdes.....	26
2.4. Place des opioïdes dans la prise en charge de la douleur.....	27
2.5. Les effets indésirables des opioïdes.....	28
3. La constipation induite par les opioïdes (CIO).....	29
3.1. Définition et physiopathologie.....	29
3.2. Épidémiologie.....	31
3.3. Les différents traitements de la CIO.....	32
3.4. Prise en charge de la CIO.....	34
MATÉRIEL ET MÉTHODE	37
1. Choix de la méthode.....	37
2. Population étudiée et recrutement.....	37

2.1. Le recrutement.....	37
2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	38
3. Le questionnaire.....	38
3.1. Pourquoi un questionnaire.....	38
3.2. Création du questionnaire.....	39
3.3. Diffusion du questionnaire.....	39
4. Récupération, traitement et analyses des données.....	40
RESULTATS.....	41
1. Caractéristiques démographiques de la population.....	41
2. Formation des praticiens.....	48
3. Prescription des opioïdes.....	51
4. Connaissances des EI liés aux opioïdes et connaissances de la CIO.....	52
4.1. Connaissances des opioïdes.....	52
4.2. Connaissances de la CIO et de ses facteurs favorisants (FF).....	54
5. Prise en charge de la CIO.....	56
5.1. Attitude face à l'apparition d'une CIO.....	57
5.2. Place des règles hygiéno-diététiques.....	60
5.3. Place du traitement préventif de la CIO.....	62
5.4. Etude de la démarche thérapeutique des médecins généralistes interrogés.....	65
DISCUSSION.....	69
1. La population étudiée.....	69
2. Formation des MG des HdF.....	71
3. Connaissances des opioïdes, de leurs EI et de la CIO.....	72
4. Prise en charge de la CIO.....	74
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	79
ANNEXES.....	83
RÉSUMÉ.....	90

INTRODUCTION

Initialement réservée à la prise en charge des douleurs chez les patients souffrant de cancer, l'utilisation des opioïdes a ensuite été étendue aux douleurs chroniques non cancéreuses [1] ainsi qu'aux douleurs neuropathiques sous certaines conditions [2].

En 2017, 20% des antalgiques consommés étaient des opioïdes faibles et 2%, des opioïdes forts [3]. En France, en 2015, 10 millions de patients ont reçu un traitement par opioïdes au moins une fois dans l'année, le tramadol occupant la première place.

Les effets indésirables de ces traitements sont connus des prescripteurs et les problèmes digestifs, notamment la constipation, sont majoritaires. Cette dernière est bien définie par les critères de Rome IV [4, 5] et sa prévention est très fortement recommandée [6]. Sa prise en charge est indispensable car elle expose à une moins bonne gestion de la douleur et va entraîner, d'une part, des douleurs complémentaires, et peut, d'autre part, pousser les patients en souffrant à diminuer, voir arrêter leur traitement opioïde.

Devant cet effet secondaire majeur, un consensus européen a vu le jour en 2019 [7] afin de mieux prendre en charge la constipation induite par les opioïdes (CIO) en proposant un algorithme de prise en charge actualisé aux molécules disponibles sur le marché. Malheureusement les chiffres de la CIO restent hauts et se pose la question de la prise en compte de ces recommandations par les prescripteurs. Les publications sur le sujet sont maigres, seule une enquête nationale récente (2019) [8] s'y intéresse, et les données sur le sujet restent rares. Il apparaît donc intéressant d'évaluer cette problématique de la prise en charge de la CIO pour comprendre comment l'améliorer.

Ainsi, il nous a donc paru intéressant de chercher à apporter une réponse à la question suivante :
Quelle est la prise en charge de la CIO par les médecins généralistes (MG) en activités dans les Hauts-de-France (HdF) ?

Deux objectifs principaux ont alors été définis :

- Le premier, observer et analyser les pratiques professionnelles des médecins généralistes en activités dans les HdF concernant leur prise en charge de la CIO ;
- Le second, de comparer cette prise en charge aux recommandations européennes sur le sujet.

Pour répondre à cette question, une étude observationnelle quantitative à l'aide d'un questionnaire a été privilégiée. La population ciblée étant les MG actifs des HdF.

1. La douleur :

1.1. Définition :

Selon l'*International Association for the Study of Pain*, ou *IASP*, la douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion » [9]. La douleur est donc une notion subjective et sa définition peut varier d'un individu à l'autre. Elle met en action des mécanismes psychologiques et neurophysiologiques. On la considère souvent comme la résultante de 4 composantes [10] : sensori-discriminative (mécanismes physiopathologiques), cognitive (processus mentaux pouvant influencer la perception de la douleur), émotionnelle (sensation désagréable de la douleur) et comportementale (les manifestations comportementales propres à chacun en réponse à la douleur et observables au moment où l'individu a mal).

La douleur peut être aiguë (elle joue alors un rôle de signal d'alarme) ou chronique, lorsqu'elle persiste, par définition, au-delà de 3 mois [11, 12]. Dans ce cas, on retrouve une pérennisation des phénomènes douloureux, souvent associée à une disparition du stimulus nociceptif initial.

1.2. Les différents types de douleur :

On décrit 4 grands types de douleurs [10] :

- Douleurs par excès de nociception : Liées à l'activation des récepteurs nociceptifs périphériques suite à une lésion tissulaire ;
- Douleurs neuropathiques : Douleurs secondaires à une atteinte du système nerveux (central ou périphérique) ;
- Douleurs psychogènes : Douleurs dont l'origine est purement psychique ;
- Douleurs nociplastiques : Douleurs résultant de l'altération de la nociception malgré l'absence de lésion tissulaire réelle ou de menace de lésion provoquant l'activation de nocicepteurs périphériques, ou de preuve d'une maladie ou d'une lésion du système somatosensoriel provoquant la douleur [13].

1.3. Bases neurophysiologiques :

1.3.1. Sensibilité non douloureuse :

La sensibilité non douloureuse est constituée de fibres myélinisées, de calibre moyen à gros, appelées fibres $A\beta$, dont le rôle est purement sensitif (tact et pression). On retrouve les terminaisons périphériques de ces fibres au niveau cutané notamment, avec, comme particularité, qu'elles sont connectées à des récepteurs histologiquement bien différenciés (ce ne sont pas leurs terminaisons nerveuses qui font fonction de récepteurs).

On retrouve dans ces récepteurs (figure 1) les corpuscules de Pacini (réagissent aux vibrations de haute fréquence), les disques de Merkel (réagissent aux déformations de la peau), les corpuscules de Meissner (réagissent aux faibles pressions), les corpuscules de Ruffini (réagissent aux vibrations de basse fréquence) et les récepteurs des follicules pileux (réagissent aux mouvements des poils). Ces différents récepteurs diffèrent donc des récepteurs à la douleur par leur capacité à être activés par des stimuli non douloureux et n'ont donc pas de rôle dans la perception douloureuse.

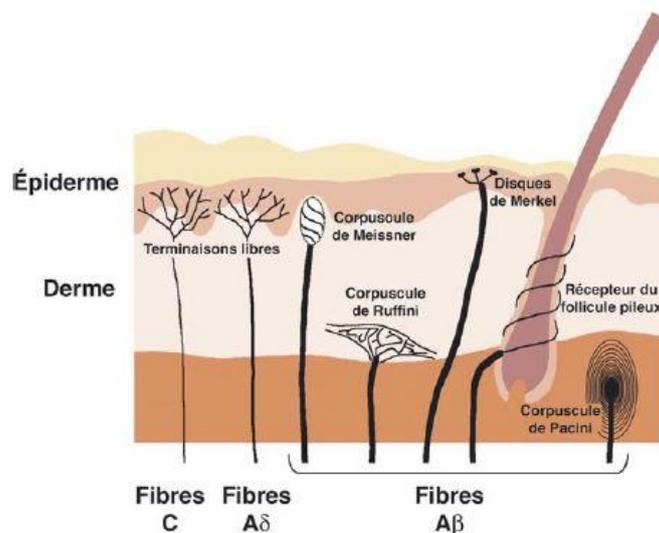


Figure 1 : Principaux récepteurs cutanés (d'après Le Bars et Willer, EMC-Anesthésie Réanimation, 2004).

Rattachés à ces récepteurs, les premiers neurones de cette voie de la sensibilité non douloureuse vont ensuite se diviser en deux contingents, l'un vient faire synapse dans la CDME (Corne Dorsale de la Moelle Epinière), précisément dans ses couches III et IV que nous détaillerons ultérieurement. Le second contingent, va venir emprunter le lemnisque médian (et former le système lemniscal) après avoir fait relais au niveau bulbaire et avoir décussé (figure 2). Il

viendra faire relais ensuite dans le thalamus latéral. Le troisième neurone se projette alors sur le cortex somesthésique primaire (SI), appelé également homonculus sensitif.

Ce système à 3 neurones et 2 relais permet une rapidité de communication importante des informations tactiles.

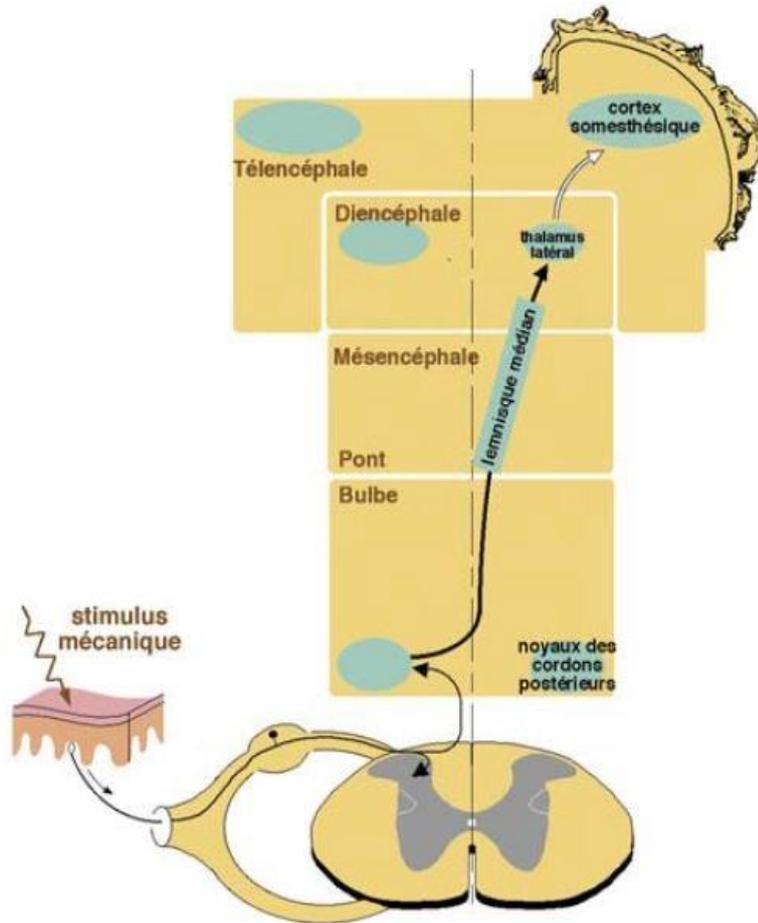


Figure 2 : Trajet des fibres A β , réparties en deux contingents : l'un faisant relais dans la CDME et le second empruntant la voie lemniscale (d'après Le Bars et Willer, EMC-Anesthésie Réanimation, 2004).

1.3.2. Sensibilité douloureuse :

1.3.2.1. Les mécanismes du processus douloureux [10, 14] :

Afin de mieux comprendre la physiologie de la douleur, il est important de connaître les 4 processus entrant en action dans ce phénomène (Figure 3) :

- **Transduction** : C'est la conversion du stimulus sensoriel en un signal électrique (potentiel d'action). Le site de transduction correspond à la terminaison libre du premier neurone, servant de récepteur.
- **Transmission** : C'est l'acheminement du signal électrique. Elle se fait via le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux central (SNC).

- Modulation : C'est la régulation et la modification du signal douloureux par d'autres voies comme les voies descendantes modulatrices, segmentaires modulatrices ou intracérébrales.
- Perception : C'est l'expérience de la douleur.

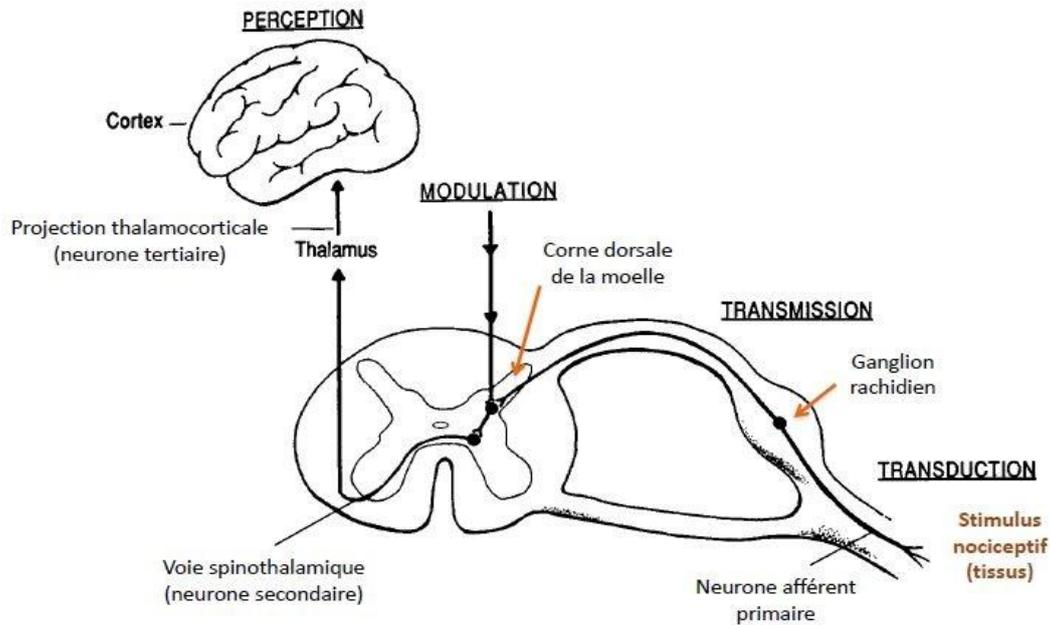


Figure 3 : Les 4 processus physiologiques de la douleur (d'après Beaulieu, 2020).

1.3.2.2. Récepteurs et fibres nerveuses de la douleur [10, 14, 15, 16] :

On peut simplifier l'articulation des voies de la douleur en quelques étapes :

Nocicepteur (Premier neurone) → Relais dans la CDME avec le second neurone → Voie spinothalamique (Second neurone) → Relais dans le thalamus avec le troisième neurone → Projection thalamo-corticale (Troisième neurone) → Cortex (Figure 4).

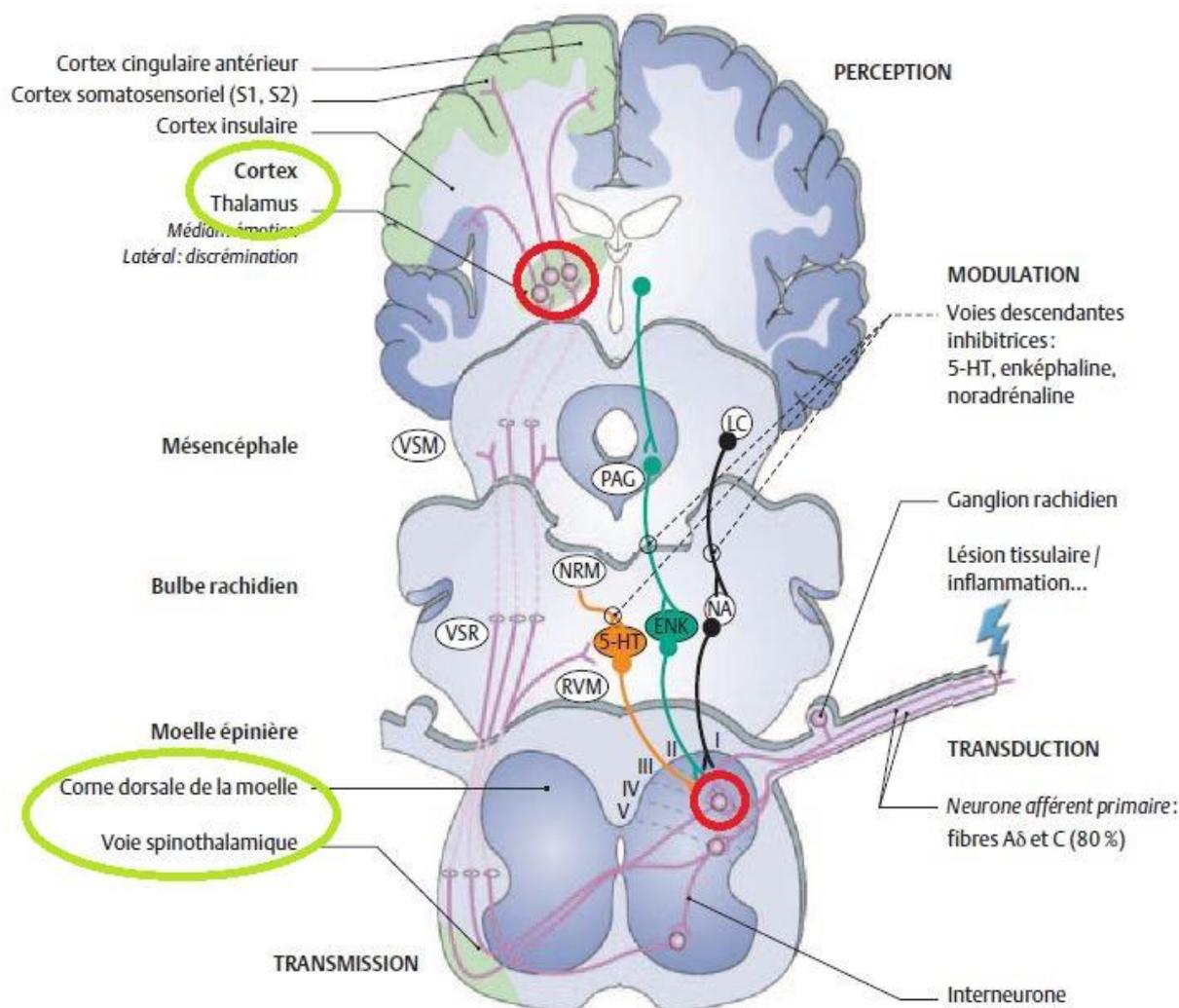


Figure 4 : Les voies de la douleur (chaque cercle rouge correspond à un relais nerveux, d'après Fields, 2004).

Les nocicepteurs représentent l'étape initiale du processus douloureux. Ils correspondent aux terminaisons libres des fibres nerveuses périphériques et sont le siège du processus de transduction. Ils sont le point de départ de l'activation du neurone nociceptif et du mécanisme physiologique de la douleur par excès de nociception. Ils peuvent être de différents types : mécanonocicepteurs (sensibles à la pression et activés lors de pressions élevées), thermonocicepteurs (sensibles aux températures basses, inférieures à 10°C, ou hautes, supérieures à 43°C), chémonocicepteurs (sensibles aux molécules chimiques algogènes comme à certains médiateurs de l'inflammation) et les nocicepteurs polymodaux qui peuvent inclure deux, voire trois composantes différentes. On retrouve ces différents types de nocicepteurs à la fois au niveau musculaire, cutané, viscéral, articulaire...c'est-à-dire au niveau de tous types de tissus, excepté le tissu nerveux lui-même.

Ils correspondent en réalité aux terminaisons libres d'un certain type de fibres nerveuses, parmi lesquelles on retrouve des fibres de fin diamètre qui sont, soit myélinisées (fibres A δ , qui jouent un rôle dans les douleurs brèves et localisées), soit non myélinisées (fibres C, qui elles, jouent un rôle dans des douleurs plus diffuses, mal localisées). Ces dernières (les fibres C) représentent 60 à 90% des nocicepteurs cutanés et la quasi-intégralité des nocicepteurs viscéraux. Ce sont ces fibres qui jouent le rôle de nocicepteurs polymodaux.

Si la douleur par excès de nociception prend naissance au niveau des nocicepteurs périphériques, les mécanismes de l'inflammation sont également activateurs ou sensibilisateurs de ces derniers. Ainsi, une lésion n'est pas obligatoire pour générer une douleur, mais un processus inflammatoire va pouvoir sensibiliser et activer les chémocicepteurs. Certains médiateurs de l'inflammation, bien connus, sont à l'origine de cette activation. On retrouve notamment le NGF (Nerve Growth Factor), la bradykinine, certaines cytokines, la substance P (sP), le CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), le BDNF (Brain Derive Neurotrophic Factor). Ils appartiennent à ce qu'on nomme la « soupe inflammatoire » et ont trois origines possibles (figure 5) :

- Les cellules lésées, dont la destruction et le nettoyage des débris vont relarguer des médiateurs de l'inflammation ;
- Les cellules de la lignée inflammatoire, directement productrice de médiateurs de l'inflammation ;
- Les nocicepteurs eux-mêmes, dont certains, un sous-groupe de fibres C appelés nocicepteurs peptidergiques, sont capables de produire la substance P, responsable d'une inflammation neurogène par activation directe ou indirecte de peptides vasoactifs.

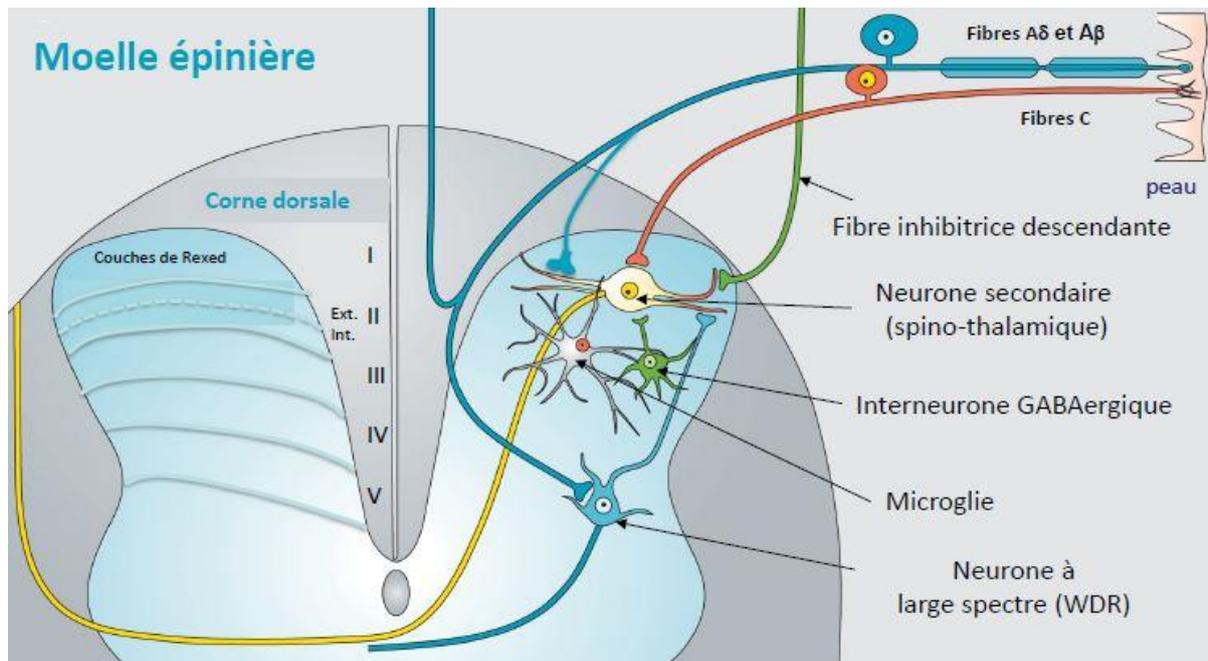


Figure 6 : Division de la CDME selon les couches de Rexed, afférence des fibres nociceptives (premier neurone) et relais avec le second neurone (d'après Baron et al, 2010).

Les fibres A δ et C se projettent majoritairement sur les couches I et II.

Deuxième neurone (neurone post-synaptique de la CDME) :

La synapse avec le premier neurone nociceptif se faisant au niveau de la CDME, le second neurone va alors décussar (au même niveau médullaire que la synapse) pour venir positionner son axone dans les faisceaux spino-thalamique ou spino-réticulé (les deux formant la voie extra-lemnisciale) controlatéraux, jusqu'ou il rejoindra ensuite la structure supra-spinale ou il viendra faire relais (Figure 7).

On distingue différentes structures supra-spinale de projection, au nombre de 4 :

- Le thalamus ventro-postéro-latéral (composante sensori-discriminative de la douleur) qui a un rôle dans la nociception mais également dans la sensibilité tactile ;
- Les sites bulbaires (noyau giganto-cellulaire) et mésencéphaliques (Substance grise périaqueducale) qui ont un rôle dans les réactions motrices liées à la douleur ;
- L'hypothalamus (rôle dans les processus végétatifs et endocriniens liés à la douleur) ;
- Le noyau central amygdalien (rôle dans les processus émotionnels de la douleur).

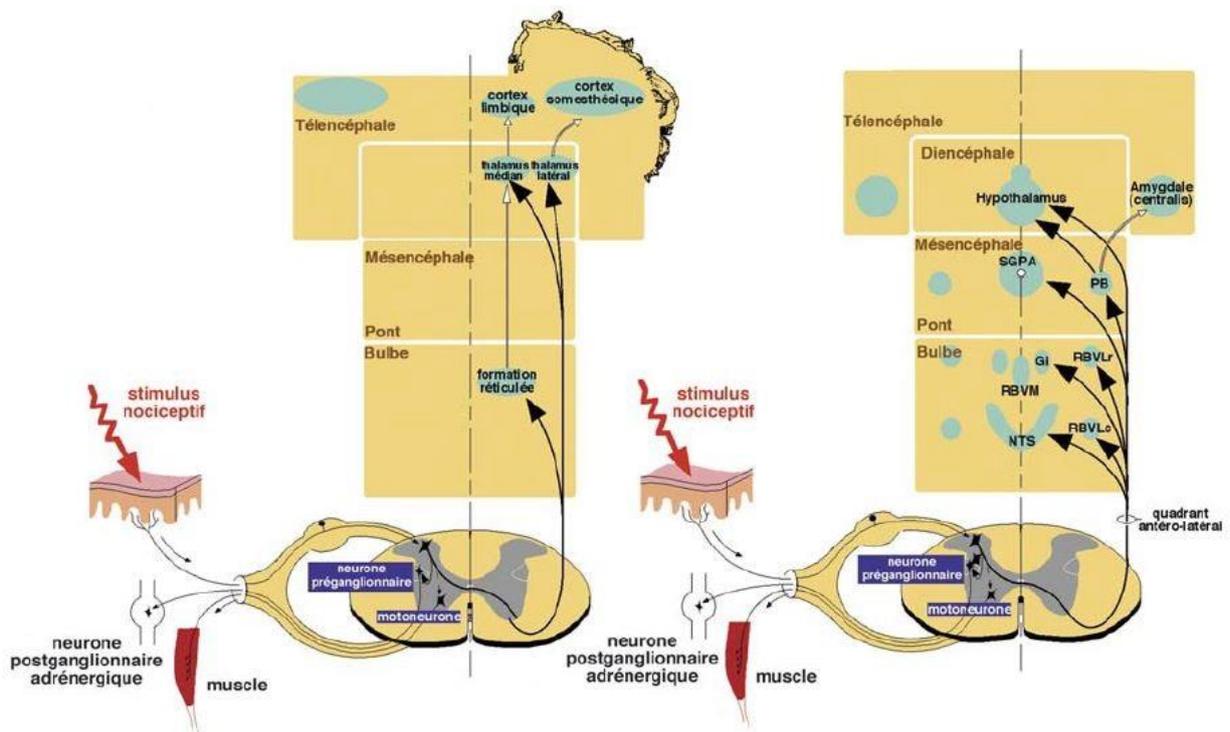


Figure 7 : A gauche, les faisceaux spino-thalamique et spino-réticulé forment la voie extra-lemnisciale. A droite, on retrouve les différentes structures de projection supra-spinale (d'après Le Bars et Willer, EMC-Anesthésie Réanimation, 2004).

Troisième neurone :

Il fait relais avec le second neurone au niveau d'une structure supra-spinale et envoie ensuite ses projections sur différentes aires corticales (Figure 8) telles que le cortex cingulaire, le cortex insulaire et dans une moindre mesure les cortex somatosensoriels primaire et secondaire (qui ont également un rôle dans le tact). Il est important de noter que cortex cingulaire et insulaire jouent un rôle dans la dimension émotionnelle de la douleur tandis que les cortex somatosensoriels primaire et secondaire jouent plutôt un rôle dans la dimension sensorielle de la douleur.

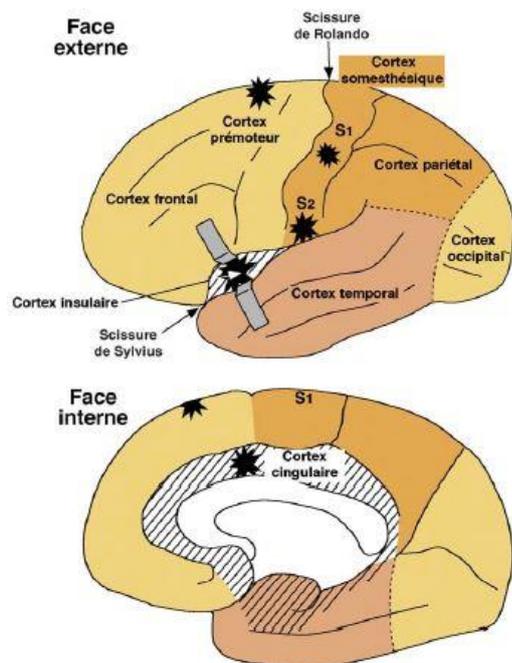


Figure 8 : Aires corticales de projection du troisième neurone de la voie de la douleur (d'après Le Bars et Willer, EMC-Anesthésie Réanimation, 2004).

1.3.3. Les mécanismes de contrôle de la douleur :

A ce chemin neuronal bien défini viennent s'ajouter des systèmes de modulation et de contrôle de la douleur qui peuvent être de deux niveaux de localisation différents : segmentaire et supra-segmentaires.

1.3.3.1. Contrôle segmentaire ou gate control :

Le contrôle segmentaire est spinal et repose sur la « théorie du portillon » ou « gate control » décrite par Melzack et Wall en 1965 [17] dans laquelle une activité activatrice s'oppose à une activité inhibitrice (Figure 9). L'activité excitatrice est celle des fibres A δ et C et l'activité inhibitrice est celle des fibres A β . Ces activités, qu'elles soient activatrices ou inhibitrices, se font soit directement sur le second neurone (également appelé neurone nociceptif non spécifique spinal), soit sur un interneurone inhibiteur. Ainsi les fibres de petit calibre A δ et C peuvent à la fois activer le second neurone ou inhiber l'interneurone inhibiteur, et les fibres de gros calibre, A β , activer l'interneurone inhibiteur ou inhiber le second neurone. Dans ce modèle, la douleur s'exprime donc soit par un excès de l'activité des fibres nociceptives, soit par un défaut de l'activité des fibres inhibitrices.

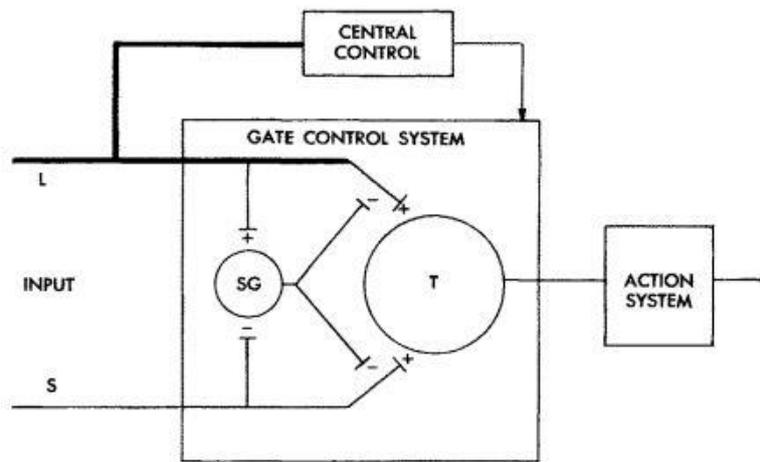


Figure 9 : Théorie du « gate control » où les fibres de gros calibre (L sur la figure), viennent activer l'inter-neurone inhibiteur (SG) et donc inhiber les fibres de petit calibre (S). D'après Melzack et Wall, 1965.

1.3.3.2. Contrôles supra-segmentaires (ou supra-spinaux) :

La modulation supra-spineale est, quant à elle, multiple (Figure 4).

Elle se fait via des contrôles inhibiteurs descendants sérotoninergiques (point de départ dans le bulbe rachidien au niveau du noyau raphé médian, NRM), noradrénergiques (protubérance) et enképhalinergiques (substance grise périaqueducale, ou SGPA, et bulbe rachidien),

Il existe également un contrôle inhibiteur diffus induit par une stimulation nociceptive (CIDN, figure 10), formé par une boucle spino-bulbo-spinale et déclenché par une stimulation nociceptive dans un territoire corporel distinct du territoire douloureux initial.

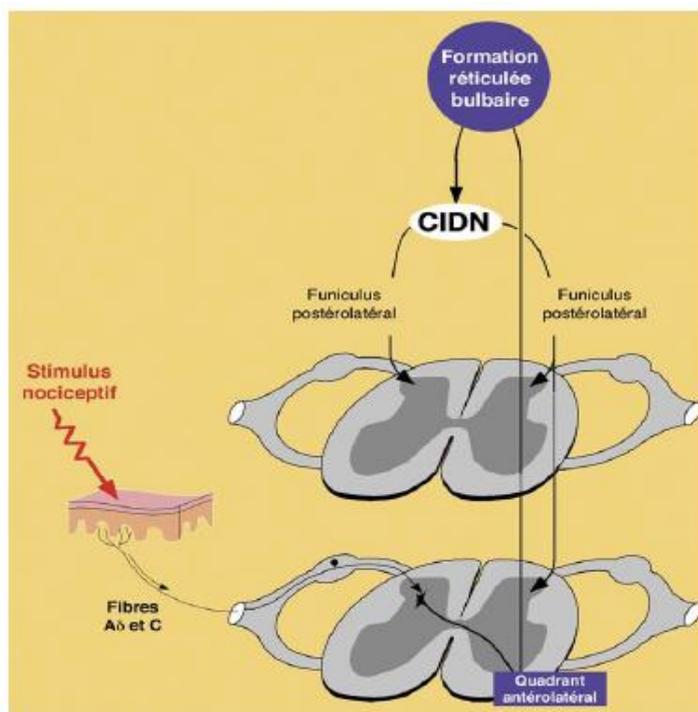


Figure 10 : Contrôle inhibiteur diffus (CIDN, d'après Le Bars et Willer, EMC-Anesthésie Réanimation, 2004. A chaque stimulus nociceptif, des neurones du quadrant antérolatéral viennent stimuler des structures de la formation réticulée bulbaire qui vont en retour, via les faisceaux postérolatéraux, déclencher des CIDN.

2. Les antalgiques opioïdes :

2.1. Etat des lieux de la consommation des opioïdes et de leur place dans la prise en charge de la douleur [3, 18] :

En Février 2019 [3], l'ANSM a publié un rapport permettant de faire état de la consommation des opioïdes en France (période 2006-2017).

En 2017 (Figure 11), les principaux antalgiques utilisés restent les antalgiques non opioïdes dans 78% des cas. Viennent ensuite les opioïdes faibles (appelés ainsi car ils possèdent une faible affinité avec les récepteurs opioïdes, en comparaison avec le chlorhydrate de morphine qui est la référence), 10 fois plus utilisés (20%) que les opioïdes forts (2%, nommés ainsi car ils possèdent une forte affinité avec les récepteurs opioïdes sur lesquels ils se fixent). Le retrait sur le marché du Dextropropoxyphène en 2011 est à l'origine d'une diminution de la consommation d'opioïdes faibles, qui représentait 45% des consommations en 2006, au profit de l'augmentation des non opioïdes. Sur la même période, la consommation des antalgiques de palier 3 a, quant à elle, doublé.

En 2019, le rapport de l'ANSM mettait en évidence que 10 millions de français prenaient des opioïdes dit faibles et 1 millions des opioïdes dits forts. Si la consommation des opioïdes faibles a globalement diminué, la consommation de tramadol a progressé de près de 68% sur la période étudiée, en faisant ainsi l'antalgique de palier 2 le plus consommé en France aujourd'hui, suivi de la codéine puis de l'opium (Figure 11). Toujours sur la même période, la morphine voit sa consommation diminuer de 18% tandis que celle de l'oxycodone explose à + 738% (Figure 12).

Les consommateurs de ces antalgiques opioïdes, sans distinction, sont majoritairement les femmes (environ 60%) et les opioïdes forts sont davantage consommés par une population plus âgée que les opioïdes faibles. Quant aux prescripteurs, il s'agit majoritairement de médecins généralistes (environ 87% des prescriptions d'opioïdes).

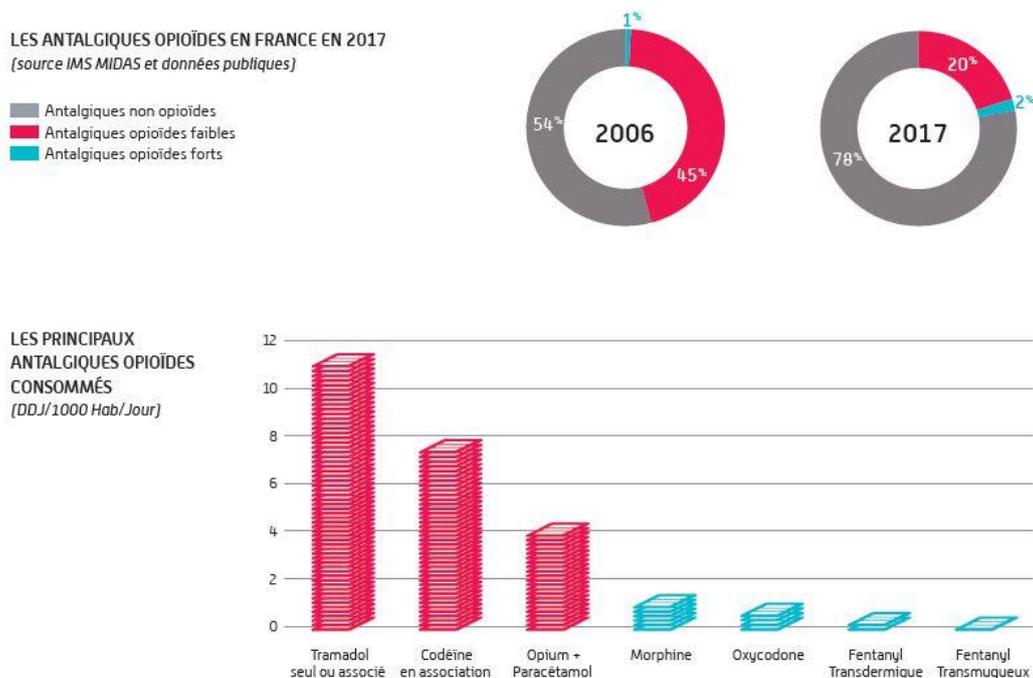


Figure 11 : Répartition de la consommation des antalgiques en 2006 et 2017, en France, et répartition de la consommation des différentes molécules opioïdes (ANSM, 2019).

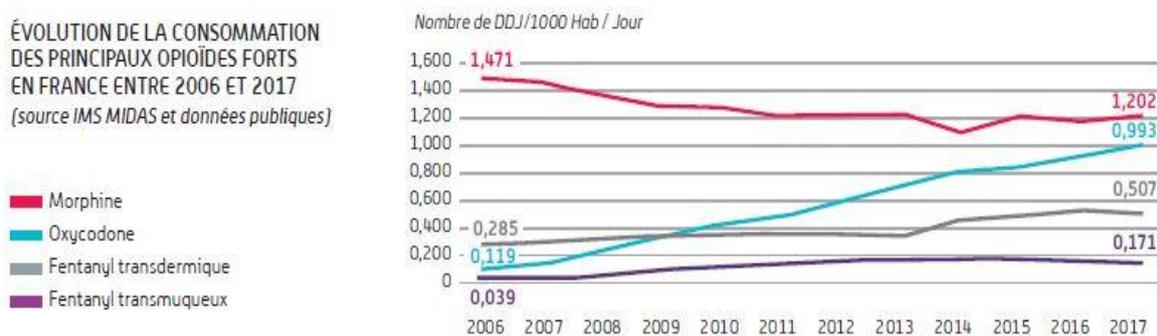


Figure 12 : Evolution de la consommation des opioïdes forts, de 2006 à 2017 (ANSM, 2019).

Une étude réalisée par l’Observatoire de la Médecine Générale entre 2007 et 2009 [19] sur les prescriptions d’antalgiques de palier II retrouvait également une augmentation de prescription des associations palier I + codéine ou tramadol (respectivement 5,1% et 4,6%) ainsi qu’une augmentation de la prescription de tramadol seul. La population féminine était principalement visée par ces prescriptions (57%).

Enfin, l’OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques) avait réalisé une étude rétrospective sur les données de consommation d’opioïdes, de 2004 à 2015 [20] et retrouvait une augmentation des consommations, de 2004 à 2008, de + 113% pour le tramadol, + 127% pour la codéine et + 171% pour la poudre d’opium. La part de consommation des opioïdes faibles représentait alors, en 2015, 16,7% de la consommation totale d’antalgiques et les opioïdes forts 0,92%.

2.2. Les différents types d'opioïdes [21, 22, 23, 24] :

La classification OMS des antalgiques regroupe trois paliers bien connus de tous :

- Palier I : Antalgiques non opioïdes, regroupant le paracétamol, les AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et le néfopam ;
- Palier II : Antalgiques opioïdes faibles, regroupant le tramadol, la codéine et la poudre d'opium, seuls ou en association avec un palier I ;
- Palier III : Antalgiques opioïdes forts, regroupant la morphine et ses dérivés (hydromorphone, oxycodone, fentanyl, méthadone, buprénorphine).

Le tramadol est un opioïde synthétique d'action centrale, agoniste des récepteurs opiacés. Il existe sous forme LI (Libération immédiate) et LP (Libération prolongée). Sa puissance antalgique (appelée rapport équi-analgésique, toujours réalisé en comparaison avec la morphine) est de 1 pour 5 (1mg de morphine = 5 mg de tramadol). Le tramadol possède également un effet sérotoninergique non négligeable. En effet, il vient inhiber la recapture de la sérotonine, ce qui peut exposer à un syndrome sérotoninergique. Cela explique également les EI de cette molécule.

La morphine est l'agoniste opioïde naturel de référence. Elle existe sous forme injectable (chlorhydrate de morphine) et orale (sulfate de morphine, LI ou LP).

La codéine est un alcaloïde morphinique naturellement présent dans le pavot nécessitant un premier passage hépatique pour être métabolisée en morphine (Cytochrome CYP2D6), son métabolite actif. C'est donc un agoniste opioïde naturel, disponible seule ou en association. Son rapport équi-analgésique est de 1 pour 6.

La dihydrocodéine est un agoniste opioïde semi-synthétique, obtenu par modification de la molécule naturelle de codéine, d'emblée actif et dont les métabolites sont tous inactifs. Elle existe sous forme LP. Son rapport équi-analgésique est de 1 pour 5 à 1 pour 3.

La poudre d'opium est le plus souvent constituée d'un mélange d'agonistes opioïdes naturels. Elle n'existe uniquement que sous forme LI. Sa puissance analgésique est de 1 pour 10 équivalent-morphine.

L'hydromorphone est un agoniste opioïde semi-synthétique qui n'existe que sous forme orale. Son rapport équi-analgésique est de 7,5 pour 1.

L'oxycodone est un agoniste opioïde semi-synthétique existant sous forme orale ou IV, LI ou LP. Elle est 1,5 à 2 fois **plus puissante** que la morphine.

Le fentanyl est un agoniste opioïde synthétique uniquement transdermique ou transmuqueux (il présente une forte liposolubilité). Il est 50 à 150 fois **plus puissant** que la morphine.

Enfin, la méthadone et la buprénorphine sont des traitements de substitution. La première est un agoniste opioïde synthétique et la seconde un agoniste opioïde partiel, synthétique.

2.3. Modes d'action des opioïdes [25] :

La morphine est la molécule mère des opioïdes. C'est un alcaloïde de l'ergot de seigle, qui, une fois métabolisé dans le foie donne deux métabolites : la M3G (morphine-3-glucuronide) et la M6G (morphine-6-glucuronide), qui est le métabolite actif de la morphine.

Différents récepteurs opioïdes ont été mis en évidence et sont aujourd'hui bien connus. On retrouve notamment :

- Le MOR (Récepteur Opioïde Mu, μ), qui est le plus représenté en nombre ;
- Le DOR (Récepteur Opioïde Delta, δ)
- Le KOR (Récepteur Opioïde Kappa, κ) ;
- L'ORL1/NOP (Opioid Receptor-Like 1/Nociceptin Opioid Receptor).

Si la morphine représente un agoniste exogène de ces récepteurs, il existe également des peptides opioïdes endogènes pouvant se fixer sur les récepteurs opioïdes, comme les enképhalines (qui présentent une affinité pour le MOR et dans une moindre mesure pour le DOR), les endorphines α et β (affinité pour le MOR) et les dynorphines (affinité pour le KOR).

L'ensemble de ces récepteurs sont ubiquitaires dans l'organisme et sont localisés, à la fois au niveau du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) mais aussi tout le long du tractus digestif.

Au niveau du SNC, on localise les MOR au niveau de l'amygdale, du noyau caudé, du thalamus, de l'hypothalamus, du cortex somesthésiques (SI), du cortex préfrontal, du cortex insulaire, du gyrus cingulaire et de la SGPA. On retrouve les KOR au niveau de l'amygdale, du système limbique, de l'hypothalamus, du thalamus et de la moelle épinière. Enfin, on retrouve les DOR au niveau de certaines zones de l'encéphale et de la moelle épinière.

Au niveau du SNP, les récepteurs μ , δ et κ sont localisés dans la CDME, au niveau des terminaisons centrales des fibres A δ et C, sur leur versant pré-synaptique, avec une expression des récepteurs μ majoritaire par rapport aux récepteurs δ et κ .

Enfin, des récepteurs opioïdes non impliqués dans les voies de la douleur sont retrouvés tout le long du tube digestif, de l'œsophage jusqu'au rectum, avec une sous-population de récepteurs μ majoritaire.

2.4. Place des opioïdes dans la prise en charge de la douleur :

Les recommandations quant à la place des traitements opioïdes dans les prises en charge de la douleur sont nombreuses et fréquemment mises à jour.

En 2002, la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a mis à jour ses recommandations de 1996 (SOR pour Standards, Options et Recommandations) [26, 27] sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Ainsi, elle recommandait l'utilisation des opioïdes faibles pour des douleurs modérées et d'opioïdes forts pour des douleurs modérées à fortes (leur prescription d'emblée étant possible devant des douleurs très intenses). La morphine était décrite comme le palier III de première intention avec une introduction précoce devant une douleur résistante aux traitements PI et PII. Enfin, l'hydromorphone et l'oxycodone étaient réservées aux douleurs intenses d'origine cancéreuse devant une résistance ou une intolérance à la morphine.

En 2010, les « Recommandations de Limoges 2010 » [1] visaient à préciser l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses. Ces antalgiques de palier III étaient alors recommandés dans la prise en charge de certaines affections ostéo-articulaires et sous certaines conditions, la règle étant de privilégier les formes per os et LP. Ils étaient notamment indiqués dans la prise en charge des douleurs ostéo-articulaires chroniques mais non-indiqués dans la prise en charge d'une fibromyalgie.

En 2010 également, la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) dévoilait ses recommandations de traitement en ambulatoire des douleurs neuropathiques chroniques [2]. Là encore, les opioïdes trouvaient leur place. Le tramadol était recommandé en 2nde intention, ou en 1^{ère} intention dans les crises douloureuses neuropathiques ou en cas de douleur inflammatoire associée. Son utilisation était fortement recommandée dans les polyneuropathies diabétiques. Le sulfate de morphine et l'oxycodone, eux, étaient indiqués en 2nde intention dans le traitement des douleurs neuropathiques, après échec des traitements de 1^{ère} intention utilisés en monothérapie ou en association. Enfin, l'efficacité des opioïdes forts était surtout établie dans les douleurs neuropathiques post-zostérienne et diabétique.

Enfin, en 2016, la SFETD a publié ses recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) chez l'adulte [6] et leur accordait une

efficacité (modérée) dans la prise en charge des douleurs des membres inférieurs, des lombalgies chroniques réfractaires et des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales (preuves modérées, accord fort d'experts). Elle contre-indiquait son utilisation dans la fibromyalgie (preuves faibles, accord fort) et les céphalées primaires (migraines notamment, preuves modérées, accord fort d'experts). Enfin, elle préconisait de privilégier les formes LP (preuves modérées, accord relatif).

2.5. Les effets indésirables des opioïdes :

Dès 2002 [26, 27], les effets indésirables des opioïdes étaient largement décrits, avec une part importante aux symptômes digestifs (Figure 13) : constipation, nausées et vomissement, somnolence, troubles neuropsychiatriques, myoclonies, dépression respiratoire, sueurs, rétention d'urines, dépendance, syndrome de sevrage... et les diverses recommandations sus-citées insistaient également dessus.

La constipation induite par les opioïdes (CIO) prenait déjà une place importante comme dans les SOR 2002 [26, 27] où il était recommandé de la prévenir systématiquement par la prescription d'un laxatif durant toute la durée d'un traitement par opioïde. Les « Recommandations de Limoges 2010 » [1] rappelait que devant une CIO, le réflexe devait être d'augmenter les règles hygiéno-diététiques (RHD) ainsi que le traitement laxatif, de rechercher un fécalome et de prescrire éventuellement un traitement par voie rectale.

Enfin, en 2016, la SFETD [6] rappelait que la « constipation doit systématiquement être prévenue par l'utilisation d'un médicament favorisant le transit (laxatif) et des mesures hygiéno-diététiques » (avis d'experts, accord fort).

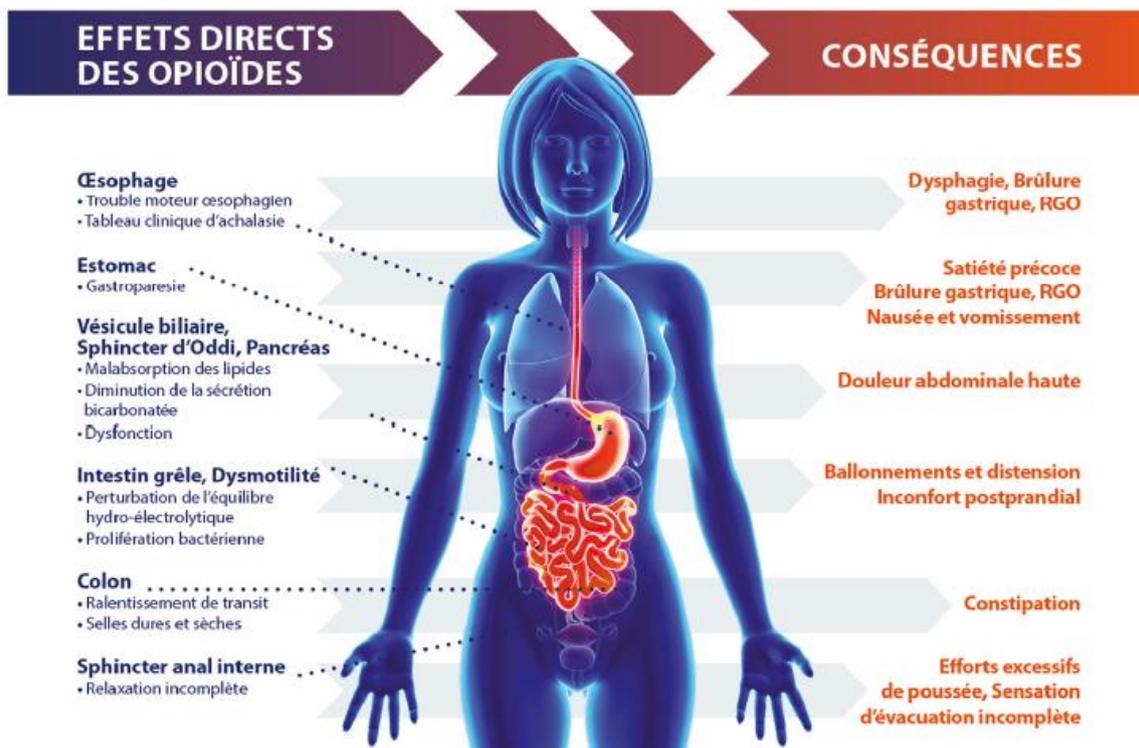


Figure 13 : Effets indésirables digestifs des opioïdes (Gourcerol et al, 2020).

3. La constipation induite par les opioïdes (CIO) :

3.1. Définition et physiopathologie :

La constipation est définie par un ralentissement du transit intestinal entraînant un retard et une raréfaction de l'émission de selles [28]. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [29] (SNFGE) la définit comme une fréquence de selles inférieure à 3 par semaine, et/ou une difficulté d'exonération. Elle est dite chronique si elle dure plus de 6 mois.

La notion de CIO a été introduite et définie dans les critères de ROME IV, publiés en 2016 [4, 5]. Elle devient alors la sixième catégorie de trouble fonctionnel intestinal et se définit alors par :

- Une aggravation ou apparition de symptômes de constipation à l'introduction, le changement ou l'augmentation d'un traitement par opioïde associé à au moins 2 des critères suivants :
 - Effort de poussée dans plus de 25% des défécations ;
 - Selles dures et grumeleuses (Type 1 ou 2 selon l'échelle de Bristol, figure 14) dans plus de 25% des défécations ;
 - Sensation incomplète d'évacuation des selles dans plus de 25% des défécations ;
 - Sensation de blocage ano-rectal dans plus de 25% des défécations ;

- Manœuvres manuelles d'évacuation dans plus de 25% des défécations ;
- < 3 selles spontanées par semaine.
- Des selles molles rarement présentes sans laxatifs.

L'échelle de Bristol permet de qualifier l'aspect des selles. Elle permet pour un type 1 ou 2 de parler de constipation et pour un type 5, 6, ou 7, de diarrhée. Les selles idéales étant les types 4 car faciles à évacuer.

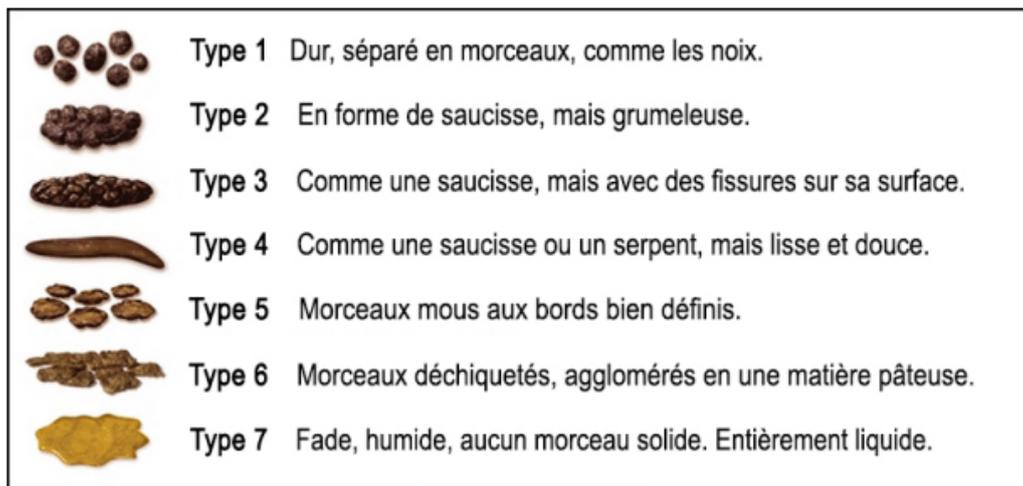


Figure 14 : Echelle de Bristol.

Le mécanisme de fonctionnement des opioïdes est aujourd'hui de plus en plus connu [4, 30, 31, 32]. Ces antalgiques, appelés opioïdes exogènes, se fixent sur les récepteurs opioïdes μ , κ et δ . Présent tout le long du tractus digestif, ces récepteurs sont à l'origine d'effets secondaires.

En effet, au niveau digestif, l'innervation est double (intrinsèque, appelée système nerveux entérique, et extrinsèque, via le système nerveux autonome). La contraction au niveau du tube digestif, appelée péristaltisme et permettant l'avancée des matières fécales, dont la musculature par ses contractions coordonnées, en est responsable, se fait grâce à l'intervention de neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs. C'est la balance entre les deux qui permet de réguler le transit. L'acétylcholine (ACh) est ainsi le médiateur excitateur principal de la motricité intestinale et de la sécrétion digestive. Les récepteurs aux opioïdes (qui sont des récepteurs couplés à une protéine G, dits RCPG) sont activés par les opioïdes. Leur activation va bloquer le RCPG, bloquer la libération de neurotransmetteur excitateur (et donc, d'ACh) et ainsi entraîner de nombreux effets sur le tube digestif, qui seront doubles : moteurs et sécrétoires (figure 13).

Parmi les effets moteurs, on retrouve :

- Une diminution des contractions propulsives ;
- Une stimulation des contractions segmentaires au niveau du recto-sigmoïde, s'opposant à la progression des matières fécales ;
- Une diminution du tonus du colon entraînant une augmentation de sa capacité de stockage ;
- Une diminution de la sensibilité ano-rectale avec pour conséquence une diminution du besoin d'exonération ;
- Une augmentation du tonus anal générant ainsi un obstacle de plus à l'exonération terminale.

Au niveau sécrétoire :

- Diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques et gastriques ;
- Stimulation de l'absorption de l'eau par le côlon et l'intestin grêle entraînant des selles plus dures et plus difficiles à exonérer.

Il est important ici de préciser que, étant ubiquitaires le long du tube digestif, les récepteurs aux opioïdes sont facilement responsables d'autres effets indésirables digestifs comme les dysphagies, les RGO, les ballonnements, l'inconfort digestif, les nausées et les vomissements.

La CIO est donc multifactorielle.

3.2. Epidémiologie :

Parmi les effets indésirables engendrés par la prise d'opioïde, la CIO est l'effet secondaire le plus fréquemment décrit.

Les chiffres varient d'une étude à l'autre, mais il est mis en évidence une CIO dans 21 à 94% [4, 31, 33, 34, 35, 36, 37] des cas. Cette variabilité s'explique d'une part par la définition choisie par les auteurs pour caractériser ce qu'est une CIO (toujours inspirée des critères de Rome IV mais jamais dans leur intégralité) et d'autre part par le profil des patients inclus dans ces études. On constate que la prévalence de la CIO est plus importante chez les patients traités pour des douleurs chroniques cancéreuses plutôt que pour des DCNC [4] ; de même que chez les patients ayant une consommation d'opioïde chronique (par opposition aux consommations ponctuelles), ou souffrant de constipation antérieure à la mise en place d'un traitement opioïde [36, 37] chez qui on va retrouver une aggravation de cette dernière.

L'absence de prise en charge de la CIO expose à des répercussions conséquentes pour le patient avec un impact sur la qualité de vie important [4, 33, 37] (plus de 50% des patients le rapportent) et jusqu'à 30% de patients qui vont diminuer leur traitement voir l'arrêter, au risque d'une moins bonne prise en charge de leur douleur [4, 31].

Quelques idées reçues doivent être gommées concernant la CIO [37] notamment concernant ses facteurs favorisants ou non. On sait à présent que certains facteurs favorisent la CIO, comme :

- Une constipation antérieure ;
- Une diminution de la mobilité ;
- Des traitements associés (anticholinergiques, antidépresseurs) ;
- Un traitement prolongé.

D'autres facteurs ont été identifiés comme ne la favorisant pas :

- Le sexe ;
- Le type d'opioïde (faible ou fort) ;
- La voie d'administration ;
- La posologie et le dosage.

3.3. Les différents traitements de la CIO :

Le premier traitement de la constipation est non médicamenteux et toujours indiqué même si le niveau de preuve reste faible, et fait toujours partis des recommandations d'experts. Il s'agit des règles hygiéno-diététiques, à dispenser à chaque patient. Elles regroupent différents points, notamment [31, 38] :

- Maintenir une bonne hydratation : en variant notamment le type de boisson (café, thé, soupe), l'heure de prise et en alternant boissons chaudes ou froides ;
- Avoir une alimentation riche en fibres : en majorant la consommation de fruits, de légumes, de pain complet ;
- Pratiquer une activité physique régulière comme la marche notamment ;
- Avoir un environnement favorisation l'exonération : Respect de l'intimité (patient seul, non dérangé, éventuellement couvert), installation correcte en position assise ou grâce à l'utilisation d'aides techniques, respect des horaires afin d'éviter de devoir se retenir, respect des habitudes du patient.

Les traitements médicamenteux sont quant à eux, nombreux et peuvent être, dans certains cas, indiqués dans le traitement de la CIO.

On retrouve parmi les traitements non spécifiques les laxatifs conventionnels [4, 32, 39] :

- Laxatifs osmotiques (lactulose, sorbitol, macrogol) : Leur caractéristique osmotique permet un appel d'eau permettant de ramollir les selles. Ils ne sont pas absorbés par l'organisme. Ils sont le traitement de première intention de la CIO mais exposent à des EI à type de diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements et gêne intestinale ;
- Laxatifs de lest (ispaghul, sterculia, psyllium) : Composés de fibres, ces dernières gonflent au contact de l'eau et viennent augmenter le volume des selles, tout en les ramollissant afin de les faire progresser. Ils peuvent être à l'origine de ballonnements, diarrhées ou douleurs abdominales.
- Laxatifs stimulants (bisacodyl) : Ils viennent augmenter la motricité intestinale. Leurs principaux EI sont la diarrhée, les troubles intestinaux et la dépendance (c'est pourquoi il ne faut les utiliser que sur une courte durée).
- Laxatifs lubrifiants (vaseline, paraffine) : Ils permettent de mieux faire progresser les selles, par lubrification. Ils peuvent entraîner diarrhée et ballonnement et leur utilisation prolongée peut réduire l'absorption des vitamines A, D, E et K.

Il existe également des traitements de l'encombrement rectale, dans le cadre des bouchons fécaux rectaux. Ils viennent soit lubrifier le fécalome, ou provoquer son évacuation (réflexe d'exonération) par contraction du rectum :

- Suppositoires : Ils peuvent être constitués de vaseline ou de bicarbonate de sodium (effet effervescent, utilisé hors AMM) ;
- Lavement : indiqués dans le cadre d'un bouchon fécal bloqué au niveau distal.

Si les laxatifs osmotiques et stimulants sont connus et indiqués dans le cadre de la CIO, l'utilisation des suivants est plus réservée et non reconnue [7] (accord d'experts). Cependant, même l'utilisation de laxatifs appropriés ne permet pas toujours une prise en charge optimale de la CIO. En effet, nombreux sont les patients bénéficiant d'un traitement par laxatif et souffrant tout de même de constipation [35], et ce, même lors d'une utilisation cumulée en mono-, bi- ou trithérapie [33, 36].

Outre les laxatifs, il existe aujourd'hui des traitements spécifiques de la CIO, agissant sur les récepteurs μ [4, 31, 32, 37, 40]. On y retrouve :

- **Les antagonistes des récepteurs μ** parmi lesquels la naloxone qui est un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes. Sa très haute affinité avec ces récepteurs lui permet de déplacer les agonistes opioïdes. Son caractère non sélectif entraîne un principal inconvénient : celui de se fixer à la fois sur les récepteurs périphériques et centraux, ce qui peut entraîner une diminution de l'effet antalgique central par passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La voie orale est moins pourvoyeuse de cet effet et c'est en ce sens qu'a été développée une association naloxone + oxycodone LP, utilisable en seconde intention, mais qui ne possède pas l'AMM en France.
- **Les PAMORA (Peripherally Acting μ -Opiod Receptor Antagonists)**. Ils agissent principalement sur les récepteurs μ au niveau intestinal, et ne perturbent pas ou peu l'effet central analgésique des opioïdes. On en compte trois :
 - La Méthylalantrexone (RELISTOR®) : C'est un antagoniste périphérique sélectif (il se fixe sur les récepteurs μ), sans effet central, qui ne traverse pas la BHE. N'existant que sous forme injectable sous-cutanée, elle est la première molécule autorisée pour la prise en charge de la CIO. Il peut exister des EI à type de vertiges, nausées ou vomissements ;
 - Le Naloxégol (MOVENTIG®) : C'est également un antagoniste périphérique sélectif (se fixe aux récepteurs μ périphériques), existant sous forme orale. Il est utilisé en seconde intention en cas de non réponse aux traitements laxatifs standards dans le cadre d'une CIO et peut être à l'origine d'EI comme des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées ou des flatulences ;
 - La Naldemedine : Elle vient d'être autorisée par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) et son AMM en France est en cours

3.4. Prise en charge de la CIO :

En 2008, la SFAP (Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs) avait publié les premières recommandations [38] de la prévention et du traitement de la CIO chez le patient relevant de soins palliatifs en mettant l'accent sur deux axes : les RHD et le traitement laxatif.

Il faut attendre 2019 pour qu'un consensus européen soit proposé [7], permettant ainsi une prise en charge harmonisée et codifiée. L'arbre décisionnel ci-dessous, extrait de ces recommandations, déroule la prise en charge.

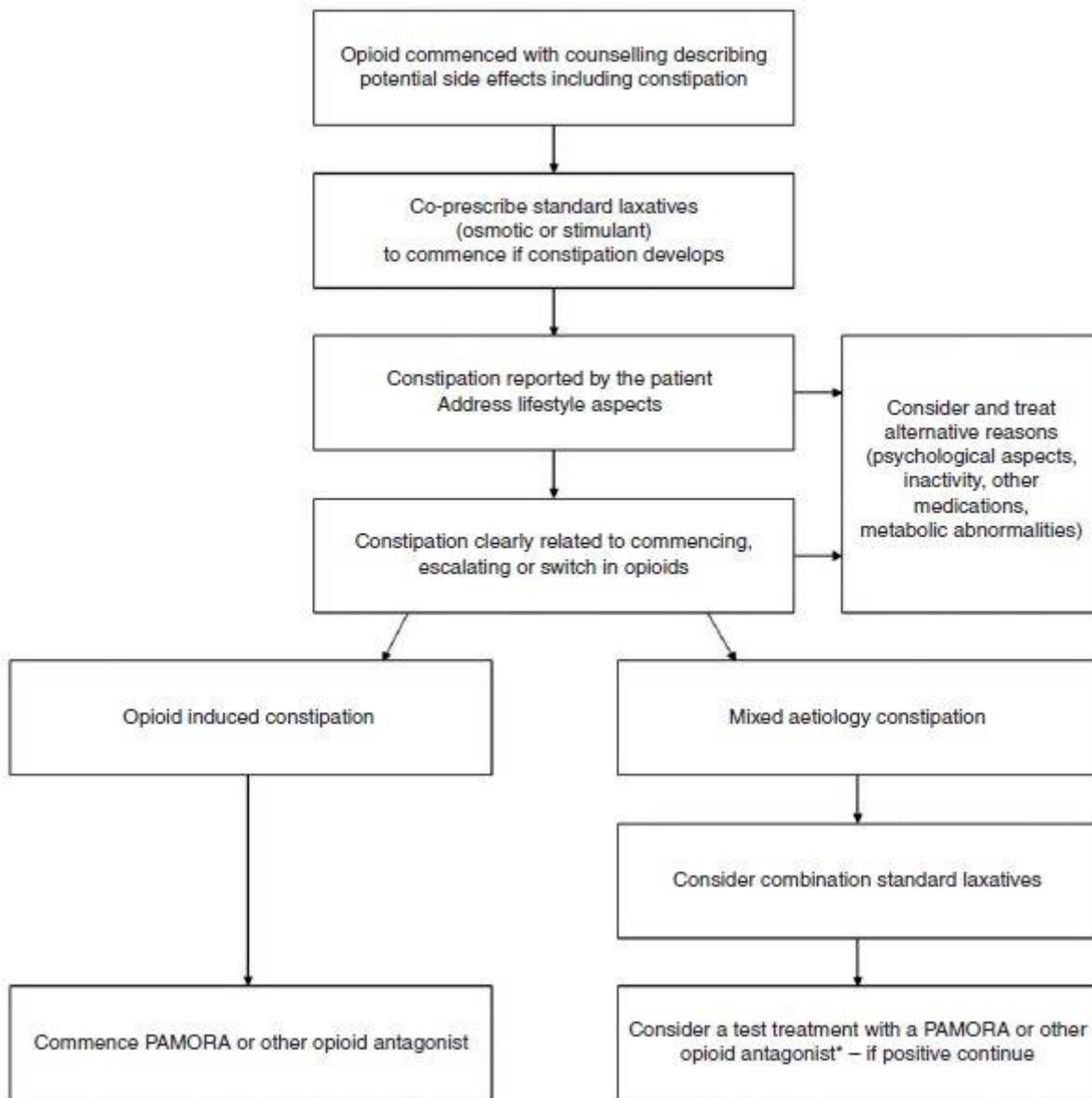


Figure 15 : Diagramme de PEC de la CIO (Farmer et al, 2019)

Chaque patient recevant un traitement par opioïdes doit être prévenu du risque de CIO, doit faire l'objet d'un dépistage de l'existence d'une constipation préalable à l'introduction d'un opioïde mais également d'un dépistage, à chaque consultation, de l'apparition d'une CIO. Il doit être éduqué, à la fois sur son traitement préventif de la CIO mais également sur le repérage des signes évoquant qu'il souffre de CIO, dans le but de pouvoir mieux se traiter et se prendre en charge.

Dès lors, chaque ordonnance d'opioïde doit être accompagnée de la prescription d'un laxatif osmotique ou stimulant. Si malgré ce traitement le patient rapporte une constipation, il faut alors éliminer dans un premier temps une étiologie autre que la seule prescription d'opioïde et la traiter. Il peut alors s'agir de conséquences de la pathologie pour laquelle le patient est traité, ou de ses traitements (syndrome occlusif sur tumeur, hypercalcémie, déshydratation, confusion,

radiothérapie), d'une pathologie intercurrente (pathologie endocrinienne, trouble métabolique) ou d'une cause iatrogène (anti-dépresseurs par exemple).

Si la constipation rapportée est mixte, on peut augmenter le traitement laxatif ou cumuler différentes spécialités. Dans le cas où cela n'est pas suffisant mais aussi dans le cas d'une CIO totalement imputable à la prise d'opioïde, un traitement par PAMORA ou un autre antagoniste des récepteurs aux opioïdes est alors indiqué.

A noter qu'en 2015, l'HAS [41] a positionné le Naloxégol (MOVENTIG®) en traitement de première intention de la CIO chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs. La posologie est de 25mg en une prise par jour, sous couvert de l'arrêt des autres traitements laxatifs.

Dans le cas d'une utilisation de méthylnaltrexone (RELISTOR®), la posologie est de 12mg par jour par voie sous-cutané chez les patients souffrant de douleurs chroniques (non palliatifs) et de 8mg une fois par jour (si poids de 38 à 61 kg) ou de 12mg une fois par jour (si poids de 62 à 114kg) chez les patients en soins palliatifs.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Choix de la méthode :

Afin de répondre aux objectifs fixés pour ce travail, il a été décidé d'utiliser une méthode quantitative, avec la réalisation d'une étude observationnelle descriptive. La récupération des données se faisant par questionnaire. Cette méthode permet d'acquérir une quantité de données importante sur la population étudiée, ce qui facilite la caractérisation de cette dernière.

2. Population étudiée et recrutement :

2.1. Recrutement :

La sélection initiale des candidats a été faite par tirage au sort (TAS), directement sur l'annuaire des médecins disponible sur le site du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM). Ce tirage au sort ne concernait uniquement que les médecins généralistes (MG) référencés de la région des Hauts-de-France (l'annuaire de l'Ordre permettant de filtrer la spécialité des professionnels ainsi que le lieu d'exercice). Sur cet annuaire, les professionnels étaient regroupés par page (pour chaque département de la région, 50 pages contenant chacune 10 médecins).

Le tirage au sort a été réalisé par l'intermédiaire de la formule =ALEA.ENTRE.BORNES(X;Y) du logiciel EXCEL®, qui a été utilisé à deux reprises, la première étant pour sélectionner le numéro de page (de 1 à 50), la seconde étant pour sélectionner au sein de la page, le professionnel (de 1 à 10). Avant ce tirage au sort, une stratification par département était réalisée.

Après chaque sélection, le médecin était contacté par téléphone afin de lui présenter le travail et lui demander s'il acceptait, ou non, d'y participer. Si ce dernier acceptait, il lui était adressé, par mail, le lien vers le questionnaire.

La sélection des médecins et la diffusion du questionnaire s'est déroulée du 15 Mai 2021 au 9 Novembre 2021. Les questionnaires étaient adressés aux professionnels au fur-et-à-mesure des tirages au sort.

Si la diffusion initiale du questionnaire était basée sur une population de médecins généralistes tirés au sort, la confraternité ayant produit son effet, le questionnaire a fuité au sein de différents réseaux de médecins généralistes de la région, sur les réseaux sociaux, au sein de réseaux locaux de médecins généralistes et via les réseaux de Maîtres de Stage Universitaire

(MSU) des facultés de Médecine d'Amiens (208 MSU concernés) et de Lille (334 MSU concernés).

Enfin, dans le but d'obtenir un maximum de réponse au questionnaire, un mail de relance était adressé à chaque médecin acceptant de participer.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusions pour cette étude étaient :

- Être médecin généraliste thésé ;
- Exercer la Médecine Générale à temps complet ou partiel (activité mixte hospitalière-Médecine Générale, ou activité partagée Médecine Générale-autre spécialité) ;
- Exercer à temps plein ou partiel dans la région des Hauts-de-France.

Les critères d'exclusion étaient :

- Médecins généralistes non thésés ;
- Médecins généralistes dont l'activité est exclusivement dédiée à une autre spécialité que la médecine générale (praticiens hospitaliers à temps plein, médecins de l'EFS, médecins de PMI, médecins conseils de la Sécurité Sociale, médecins conseils de la CPAM, médecins esthétiques, médecins généralistes exerçant à temps plein une autre spécialité) ;
- Médecins généralistes mal référencés dans l'annuaire (erreur de département, erreur de spécialité) ;
- Médecins généralistes retraités.

3. Le questionnaire :

3.1. Pourquoi un questionnaire ?

Pour ce travail de thèse, l'utilisation d'un questionnaire concis, précis et rapide à remplir nous est apparu évident. L'objectif premier était la réalisation d'un questionnaire rapide et intuitif car il s'adresse à des médecins dont la charge de travail au quotidien est importante et ayant souvent peu de temps à accorder à la réponse d'un questionnaire de thèse. Le nombre limité de questions visait à maintenir un niveau de concentration identique tout au long des questions.

3.2. Création du questionnaire :

Ce questionnaire a été réalisé communément par le Dr SORIOT-THOMAS et moi-même, au cours d'entretiens et de sessions de travail. Il a pu être revu et corrigé à de nombreuses reprises et a été validé avant sa diffusion (test en conditions réelles afin de s'assurer de sa faisabilité, de sa durée moyenne de réalisation, de son utilisation sur différents supports tels que smartphone, tablette ou ordinateur et enfin de son intuitivité).

Avant sa diffusion, le questionnaire a été contrôlé par la check-list « enquêtes par questionnaire » réalisée par Hubert Maisonneuve et Jean-Pascal Fournier [42] et répondait positivement à 4/6 items de la check-list protocole, 6/7 items de la check-list lettre d'accompagnement, 7/7 items de la check-list ergonomie du questionnaire, 5/5 items de la check-list forme des questions et de 3/3 items de la check-list forme des réponses.

Le questionnaire était composé de 27 à 32 questions (27 questions identiques pour tous les médecins, auxquelles peuvent s'ajouter 5 questions conditionnelles en fonction des réponses) dont 19 questions à choix simple, 8 questions à choix multiples et 5 questions rédactionnelles (rédactions courtes sous forme de mots clés). L'ensemble de ces questions étaient réparties en 3 catégories dont l'utilisateur ne connaissait pas l'intitulé, à savoir, une première partie regroupant les questions sur les données démographiques des médecins interrogés, une seconde partie interrogeant les connaissances de ces mêmes médecins sur la CIO et enfin, une troisième et dernière partie questionnant les pratiques de prise en charge de la CIO. Ces 3 parties n'étaient symbolisées pour l'utilisateur que par un saut de page. L'intérêt de diviser ainsi était de rendre l'expérience du questionnaire par l'utilisateur plus agréable, aérée et légère, en évitant ainsi un déroulé unique des questions, en monobloc, plus lourd.

3.3. Diffusion du questionnaire :

Une diffusion informatique, par mail, a été préférée à une diffusion papier.

L'ensemble du questionnaire a été rédigé sur la plateforme framaforms.org, plateforme de rédaction de formulaires et de questionnaires, alternative à Google forms®, d'utilisation libre, gratuite et garantissant la protection des données (ces dernières ne deviennent pas propriété de la plateforme) puisqu'elle respecte le RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

Le format informatique a été préféré au format papier dans un souci de confort de réponse, ce format permettant une réponse rapide, facile et adaptée aux utilisateurs souhaitant répondre via smartphone. Il permettait également une centralisation des données.

4. Récupération, traitement et analyses des données :

A chaque réponse au questionnaire, une notification était adressée par mail à l'investigateur de l'étude. L'anonymat de chaque participant était conservé sauf si ce dernier acceptait d'être contacté par la suite dans le cadre d'un travail complémentaire à ce travail de thèse (il laissait alors son adresse mail en fin de questionnaire dans une réponse ouverte).

Les données collectées via le questionnaire étaient centralisées sur le site framaforms.org et pouvaient être regroupées sous la forme d'un fichier Excel® (.xlsx). Elles étaient ensuite extraites de ce fichier Excel® et analysées à l'aide du logiciel IBM® SPSS Statistics 22.

Des tests statistiques permettant l'analyse de ces données ont ensuite été réalisées, à savoir :

- Test du X^2 (Chi2) de Pearson ;
- Test t de Student ;
- Test de Fisher

RÉSULTATS

1. Caractéristiques démographiques de la population :

Un total de 253 tirages au sort a été effectués et 82 médecins ont été exclus car ne respectant pas les critères d'inclusions (figure 16).

Sur les 171 médecins restants, 72 ont accepté de répondre au questionnaire, 31 ne souhaitaient pas répondre et 68 n'ont pas réussi à être joints.

Le suivi hebdomadaire des réponses au questionnaire a permis de relever une augmentation majeure des répondants, bien au-delà du nombre tiré au sort et acceptant de participer. Une recherche des causes de cette augmentation a permis d'identifier une fuite du questionnaire au sein d'un réseau de MG. Dès lors, la sélection des médecins interrogés uniquement par TAS n'était plus possible car l'anonymat des réponses ne permettait pas d'identifier parmi les répondants qui avait été tiré au sort et qui ne l'était pas. Il a été décidé d'associer la poursuite des TAS à la diffusion du questionnaire au sein des différents réseaux de MG. Le questionnaire a ensuite été diffusé par l'intermédiaire des réseaux de MSU (208 MSU rattachés à la faculté de médecine d'Amiens et 334 à celle de Lille), des réseaux locaux de MG (mailing liste) et des réseaux sociaux mettant en lien les MG de la région.

Un total de 171 réponses a été collecté sur la période du 15 Mai 2021 au 9 Novembre 2021, dont 4 ont été retirés car ne répondant pas aux critères d'inclusion (ils n'étaient pas thésés).

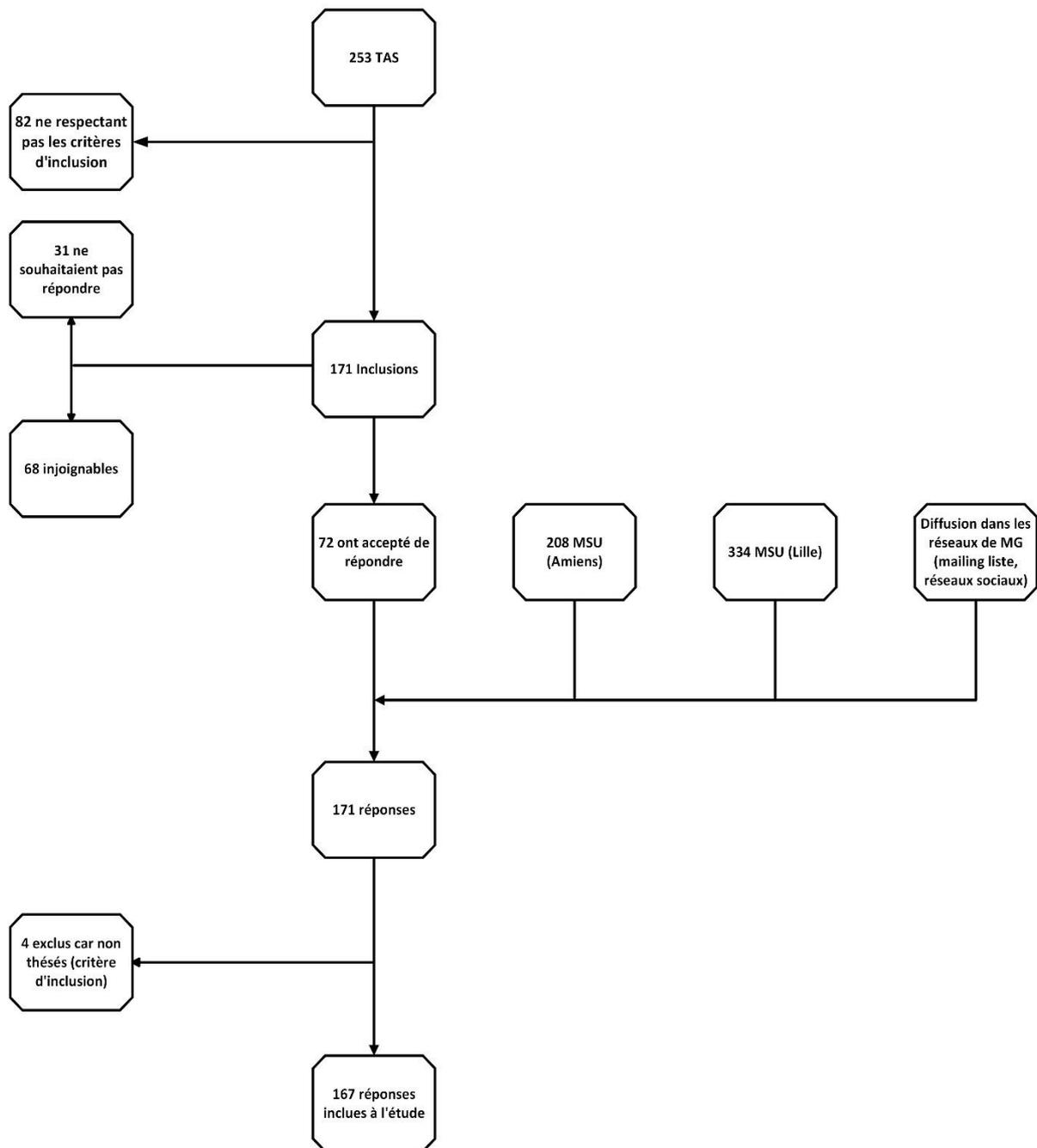


Figure 16 : Diagramme de flux.

Sur un effectif total de 167 médecins, les hommes représentent 55,1 % (N = 92) et les femmes 44,9 % (N = 75) (tableau 1).

La répartition entre les différents départements varie de 12,0 % à 28,1 % de l'effectif total (Figure 17) et les 30-39 ans sont les plus répondeurs (35,3 %)

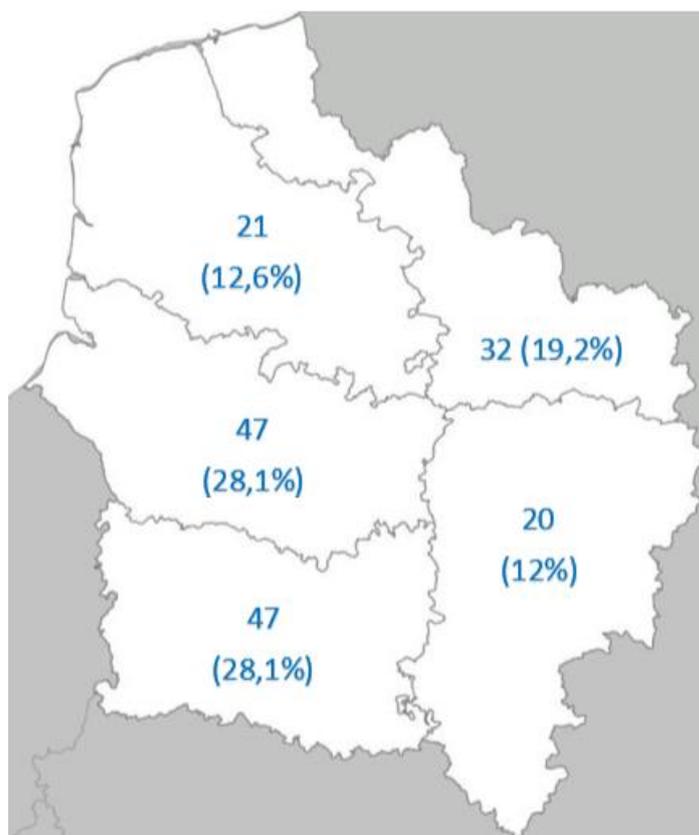


Figure 17 : Répartition par département de la population étudiée (effectif et pourcentage).

Alors que les remplaçants ne représentent que 5,4 % de la population totale (N = 9), les praticiens installés sont dominants (94,6 %, N = 158) et sont, pour la majorité, installés en structure de groupe ou pluridisciplinaire (74,9%). L'exercice semi-urbain prédomine (43,7%), suivi de l'exercice urbain (32,9%) et rural (23,4%).

Parmi les médecins interrogés, 13,8% (N = 23) exercent, en plus de leur activité libérale, une activité hospitalière à temps partiel, ce qui reste minoritaire car plus de 86% sont libéraux à temps complet.

Enfin, 71,9 % de l'effectif est Maître de Stage Universitaire (MSU), rattaché au Département de Médecine Générale (DMG) de Lille ou d'Amiens.

Critère étudié		Fréquence	Pourcentage
Sexe	Homme	92	55,1 %
	Femme	75	44,9 %
Département	Aisne	20	12,0 %
	Somme	47	28,1%
	Oise	47	28,1 %
	Nord	32	19,2%
	Pas-de-Calais	21	12,6 %
Âge	< 30 ans	5	3,0 %
	30-39 ans	59	35,3 %
	40-49 ans	40	24,0 %
	50-59 ans	35	21,0 %
	> 60 ans	28	16,8 %
Installé ?	Oui	158	94,6 %
	Non (= remplaçant)	9	5,4 %
Mode d'installation	Ø réponse	12 (9 remplaçants)	7,2 %
	Cabinet de groupe	75	44,9 %
	MSP	49	29,3 %
	Seul	27	16,2 %
	Autre	4	2,4 %
Activité hospitalière ?	Oui (= act. Mixte)	23	13,8%
	Non	144	86,2 %
Lieu d'activité	Rural	39	23,4 %
	Semi-urbain	73	43,7 %
	Urbain	55	32,9 %
MSU ?	Oui	120	71,9 %
	Non	47	28,1 %
Total		167	100%

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée.

Au sein des départements (tableau 2), les hommes sont majoritairement représentés, sauf dans le département de la Somme où les femmes représentent 63,8% des répondus.

Les 30-39 ans sont les plus représentés dans 3 des 5 départements étudiés (Aisne, Somme et Oise), les plus de 60 ans étant les plus nombreux dans le Nord (28,1%), et les 40-49 ans, dans le Pas-de-Calais (33,4%).

Les médecins installés sont toujours majoritaires, et pour l'ensemble des praticiens ayant répondu, l'activité libérale à temps plein est le mode d'exercice privilégié (entre 80% et 95,7% selon le département).

Enfin, les MSU sont également les plus représentés en population globale (71,9%) et au sein de chaque département (de 55% à 96,9% selon le département).

L'exercice en cabinet de groupe est le mode d'installation privilégié dans la Somme, l'Oise, le Nord et le Pas-de-Calais (de 43,8% à 54,3%), alors que l'exercice seul ou en MSP prédomine dans l'Aisne (41,2%).

Critère étudié		Aisne	Somme	Oise	Nord	P-d-C
Sexe	Homme	15 (75%)	17 (36,2%)	26 (55,3%)	21 (65,6%)	13 (61,9%)
	Femme	5 (25%)	30 (63,8%)	21 (44,7%)	11 (34,4%)	8 (38,1%)
Âge	< 30 ans	1 (5%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (4,8%)
	30-39 ans	7 (35%)	17 (36,2%)	22 (46,8%)	8 (25%)	5 (23,8%)
	40-49 ans	4 (20%)	14 (29,8%)	7 (14,9%)	8 (25%)	7 (33,4%)
	50-59 ans	3 (15%)	11 (23,4%)	10 (21,3%)	7 (21,9%)	4 (19%)
	> 60 ans	5 (25%)	3 (6,4%)	7 (14,9%)	9 (28,1%)	4 (19%)
Installé ?	Oui	17 (85%)	42 (89,4%)	46 (97,9%)	32 (100%)	21 (100%)
	Non	3 (15%)	5 (10,6%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Mode d'installation (Effectif 17)	Ø réponse	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0 (0%)	1 (4,8%)
	Cab. groupe	3 (17,6%)	22 (52,4%)	25 (54,3%)	14 (43,8%)	11 (52,4%)
	MSP	7 (41,2%)	13 (31%)	9 (19,6%)	13 (40,6%)	7 (33,3%)
	Seul	7 (41,2%)	5 (11,9%)	8 (17,4%)	5 (15,6%)	2 (9,5%)
	Autre	0 (0%)	2 (4,8%)	2 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Activité hospitalière ?	Oui	4 (20%)	9 (19,1%)	2 (4,3%)	4 (12,5%)	4 (19%)
	Non	16 (80%)	38 (80,9%)	45 (95,7%)	28 (87,5%)	17 (81%)
Lieu d'activité	Rural	9 (45%)	16 (34%)	7 (14,9%)	3 (9,4%)	4 (19%)
	Semi-urbain	6 (30%)	16 (34%)	27 (57,4%)	12 (37,5%)	12 (57,1%)
	Urbain	5 (25%)	15 (31,9%)	13 (27,7%)	17 (53,1%)	5 (23,8%)
MSU ?	Oui	11 (55%)	26 (55,3%)	33 (70,2%)	31 (96,9%)	19 (90,5%)
	Non	9 (45%)	21 (44,7%)	14 (29,8%)	1 (3,1%)	2 (9,5%)
Total		20	47	47	32	21

Tableau 2 : Caractéristiques de la population, par département.

Concernant les hommes (tableau 3), la majorité des réponses proviennent de l'Oise (28,3%). La sous-population la plus représentée est la classe d'âge 30-39 ans (29,4%). Les installés sont les plus nombreux (96,7%), avec une installation en cabinet de groupe essentiellement (40,2%) et une activité majoritairement semi-urbaine (42,4%). Seuls 17,4% des hommes ont une activité hospitalière en plus de leur activité libérale et 81,5% sont MSU.

Du côté des femmes, celles-ci exercent majoritairement dans la Somme (40%), en cabinet de groupe (50,7%) et en milieu semi-urbain (45,3%). Comme pour nos confrères, les femmes de 30-39 ans sont les plus représentées (42,7%) et les remplaçantes sont minoritaires (8%). Enfin, seules 9,3% d'entre elles exercent une activité hospitalière en plus de leur exercice libéral et 60% sont MSU.

Critère étudié		Hommes	Femmes
Effectif (% de la population totale)		92 (55,1%)	75 (44,9%)
Départements	Aisne	15 (16,3%)	5 (6,7%)
	Somme	17 (18,5%)	30 (40%)
	Oise	26 (28,3%)	21 (28%)
	Nord	21 (22,8%)	11 (14,7%)
	Pas-de-Calais	13 (14,1%)	8 (10,7%)
Âge	< 30 ans	1 (1,1%)	4 (5,3%)
	30-39 ans	27 (29,4%)	32 (42,7%)
	40-49 ans	20 (21,7%)	20 (26,7%)
	50-59 ans	20 (21,7%)	15 (20%)
	> 60 ans	24 (26,1%)	4 (5,3%)
Installé ?	Oui	89 (96,7%)	69 (92%)
	Non	3 (3,3%)	6 (8%)
Mode d'installation	Ø réponse	5 (5,4%)	7 (9,3%)
	Cabinet de groupe	37 (40,2%)	38 (50,7%)
	MSP	33 (35,9%)	16 (21,3%)
	Seul	15 (16,3%)	12 (16%)
	Autre	2 (2,2%)	2 (2,7%)
Activité hospitalière ?	Oui	16 (17,4%)	7 (9,3%)
	Non	76 (82,6%)	68 (90,7%)
Lieu d'activité	Rural	16 (17,4%)	23 (30,7%)
	Semi-urbain	39 (42,4%)	34 (45,3%)
	Urbain	37 (40,2%)	18 (24,0%)
MSU ?	Oui	75 (81,5%)	45 (60%)
	Non	17 (18,5%)	30 (40%)
Total		92	75

Tableau 3 : Caractéristiques de la population, par sexe

2. Formation des praticiens :

Au sein de cette étude de la CIO, nous avons décidé d'interroger les médecins sur leur niveau de formation dans 3 domaines respectifs :

- La douleur ;
- Les Soins Palliatifs (SP) ;
- L'Education Thérapeutique du Patient (ETP).

La majorité des praticiens ne disposent d'aucune formation dans ces 3 domaines (75,4% de non formés dans les domaines de la douleur et des SP et 79% pour l'ETP, tableau 4). Pour les autres, la formation se divise alors entre formation universitaire, formation non universitaire et non dispensée par un laboratoire et formation dispensée par un laboratoire.

La majorité des praticiens formés le sont par une formation non universitaire et non dispensées par un laboratoire (11,4% des formés à la douleur, 12% aux SP et 17,4% à l'ETP).

	Douleur	SP	ETP
Pas de formation	126 (75,4%)	126 (75,4%)	132 (79%)
Formation Universitaire	10 (6%)	12 (7,2%)	4 (2,4%)
Formation non universitaire et non dispensée par un laboratoire	19 (11,4%)	20 (12%)	29 (17,4%)
Formation dispensée par un laboratoire	12 (7,2%)	9 (5,4%)	2 (1,2%)
Total	167	167	167

Tableau 4 : Répartition des niveaux de formation à la douleur, aux SP et à l'ETP.

Si l'on n'observe uniquement la population des formés, comme le montre le tableau 5, les hommes se déclarent davantage formés que les femmes dans les 3 domaines étudiés, avec un maximum de formation dans le domaine de la douleur, où 31,5% des hommes se déclarent y être formés.

Chez les femmes, le meilleur niveau de formation est retrouvé dans le domaine des SP avec 21,3% des femmes interrogées qui s'y déclarent formées.

A l'échelle des départements, les médecins de l'Oise ont davantage bénéficié de formation à la douleur (34%) et aux SP (31,9%), alors que ceux de l'Aisne sont davantage formés à l'ETP (30%).

Les médecins sondés les plus âgés (> 60 ans) portent le pourcentage de formation le plus important dans 2 domaines (douleur et SP avec 42,9% de formés), quand les plus jeunes (< 30 ans) sont les plus formés en ETP (40%).

Les médecins installés sont toujours plus formés que les médecins remplaçants et les médecins généralistes ayant une activité hospitalière, davantage que les libéraux à temps plein.

De même, les MSU sont plus formés que les autres. Enfin, la formation des médecins urbains est meilleure dans le domaine de la douleur (32,7% de formés), quand celle des médecins ruraux l'est dans les domaines des SP et de l'ETP (respectivement 30,8% et 23,1%).

		% formés parmi chaque sous-population (effectif)		
Caractéristiques (effectif total)		Douleur	Soins Palliatifs	ETP
Sexe	Homme (N=92)	31,5% (29)	27,2% (25)	22,8% (21)
	Femme (N=75)	16% (12)	21,3% (16)	18,7% (14)
Département	Aisne (N=20)	30% (6)	25% (5)	30% (6)
	Somme (N=47)	19,1% (9)	21,3% (10)	10,6% (5)
	Oise (N=47)	34% (16)	31,9% (15)	23,4% (11)
	P-d-C (N=21)	19% (4)	28,6% (6)	23,8% (5)
	Nord (N=32)	18,7% (6)	15,6% (5)	25% (8)
Âge	< 30 ans (N=5)	20% (1)	20% (1)	40% (2)
	30-39 ans (N=59)	15,3% (9)	18,6% (11)	15,3% (9)
	40-49 ans (N=40)	17,5% (7)	22,5% (9)	25% (10)
	50-59 ans (N=35)	34,3% (12)	22,9% (8)	8,6% (3)
	> 60 ans (N=28)	42,9% (12)	42,9% (12)	39,3% (11)
Installé ?	Oui (N=158)	24,7% (39)	25,3% (40)	22,2% (35)
	Non (N=9)	22,2% (2)	11,1% (1)	0% (0)
Mode d'installation	Ø (N=12)	16,7% (2)	8,3% (1)	8,3% (1)
	Groupe (N=75)	17,3% (13)	24% (18)	9,3% (7)
	MSP (N=49)	26,5% (13)	22,4% (11)	34,7% (17)
	Seul (N=27)	37% (10)	37% (10)	29,6% (8)
	Autre (N=4)	75% (3)	25% (1)	50% (2)
Activité hospitalière ?	Oui (N=23)	39,1% (9)	34,8% (8)	21,7% (5)
	Non (N=144)	22,2% (32)	22,9% (33)	20,8% (30)
Lieu d'activité	Rural (N=39)	25,6% (10)	30,8% (12)	23,1% (9)
	S-urbain (N=73)	17,8% (13)	23,3% (17)	19,2% (14)
	Urbain (N=55)	32,7% (18)	21,8% (12)	21,8% (12)
MSU ?	Oui (N=120)	27,5% (33)	28,3% (34)	24,2% (29)
	Non (N=47)	17% (8)	14,9% (7)	12,8% (6)

Tableau 5 : Caractéristiques des médecins formés, toutes formations confondues (les pourcentages correspondent au pourcentage de formés au sein de chaque sous-population).

3. Prescription des opioïdes :

Au sein de notre population d'étude, l'utilisation des opioïdes en pratique est fréquente, avec une utilisation au moins une 1 fois/mois dans 91,6% des cas (N = 153) et une utilisation quotidienne chez 11,4% de la population (N= 19). Seul 8,4% (N=14) n'utilisent les opioïdes que moins d'une fois par mois (tableau 6, figure 18).

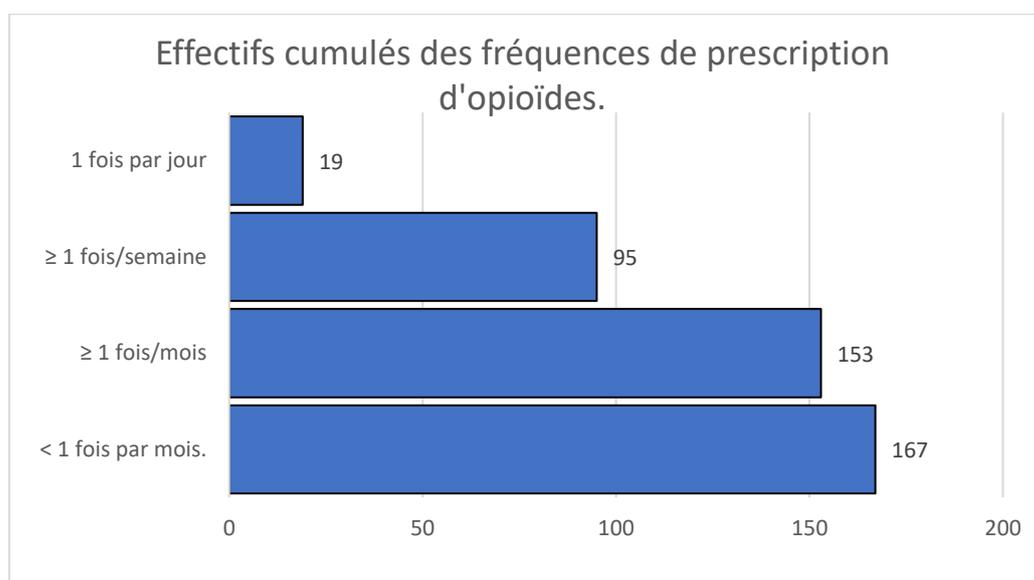


Figure 18 : Effectifs cumulés des fréquences de prescription d'opioïdes.

Plus la fréquence de prescription est importante (tous les jours ou ≥ 1 fois/ semaine) et plus les hommes sont prescripteurs, alors que les femmes le sont davantage pour des fréquences de prescriptions moindres (≥ 1 fois/mois ou < 1 fois/mois).

Les plus jeunes (< 30 ans), sont moins fréquemment prescripteurs que les plus âgés (> 60 ans) qui prescrivent au moins une fois par semaine dans 64,3% des cas.

Qu'ils soient MSU ou non, la différence dans les hautes fréquences de prescription (tous les jours et ≥ 1 fois/semaine) est faible car 56,7% des MSUs prescrivent au moins une fois par semaine contre 57,4% des non MSUs.

Enfin, l'activité hospitalière semble être facilitatrice de la prescription car 78,3% des médecins cumulant une activité libérale et hospitalière prescrivent des opioïdes au moins une fois par semaine contre seulement 53,5% chez les médecins à activité libérale exclusive.

Critère étudié		Fréquence de prescription d'opioïde			
		Tous les jours	≥1 fois/semaine	≥1 fois/mois	<1 fois/mois
Sexe	Homme (N=92)	16 (17,4%)	47 (51,1%)	25 (27,2%)	4 (4,3%)
	Femme (N=75)	3 (4%)	29 (38,7%)	33 (44%)	10 (13,3%)
Département	Aisne (N=20)	3 (15%)	11 (55%)	4 (20%)	2 (10%)
	Somme (N=47)	3 (6,4%)	17 (36,2%)	21 (44,7%)	6 (12,8%)
	Oise (N=47)	6 (12,8%)	31 (66%)	9 (19,1%)	1 (2,1%)
	Nord (N=32)	3 (9,4%)	12 (37,5%)	15 (46,9%)	2 (6,3%)
	P-de-C (N=21)	4 (19%)	5 (23,8%)	9 (42,9%)	3 (14,3%)
Âge	< 30 ans (N=5)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
	30-39 ans (N=59)	8 (13,6%)	28 (47,5%)	20 (33,9%)	3 (5,1%)
	40-49 ans (N=40)	3 (7,5%)	17 (42,5%)	18 (45%)	2 (5%)
	50-59 ans (N=35)	3 (8,6%)	17 (48,6%)	10 (28,6%)	5 (14,3%)
	> 60 ans (N=28)	5 (17,9%)	13 (46,4%)	8 (28,6%)	2 (7,1%)
MSU ?	Oui (N=120)	14 (11,7%)	54 (45%)	44 (36,7%)	8 (6,7%)
	Non (N=47)	5 (10,6%)	22 (46,8%)	14 (29,8%)	6 (12,8%)
Activité hospitalière ?	Oui (N=23)	4 (17,4%)	14 (60,9%)	5 (21,7%)	0 (0%)
	Non (N=144)	15 (10,4%)	62 (43,1%)	53 (36,8%)	14 (9,7%)

Tableau 6 : Caractéristiques des prescripteurs en fonction de la fréquence de prescription.

4. Connaissances des EI liés aux opioïdes et connaissances de la CIO :

4.1. Connaissances des opioïdes :

Lorsque les questions portent sur l'identification des molécules pourvoyeuses de CIO, les médecins interrogés savent les repérer dans 77,2% à 100% des cas (figure 19). L'hydromorphone est la molécule constipante (opioïde) la plus clivante car 22,8% des répondants la classent comme non constipante. Du côté des molécules non pourvoyeuses de CIO, le néfopam est tout de même incriminé dans 31,7% des cas alors qu'il n'est pas un opioïde.

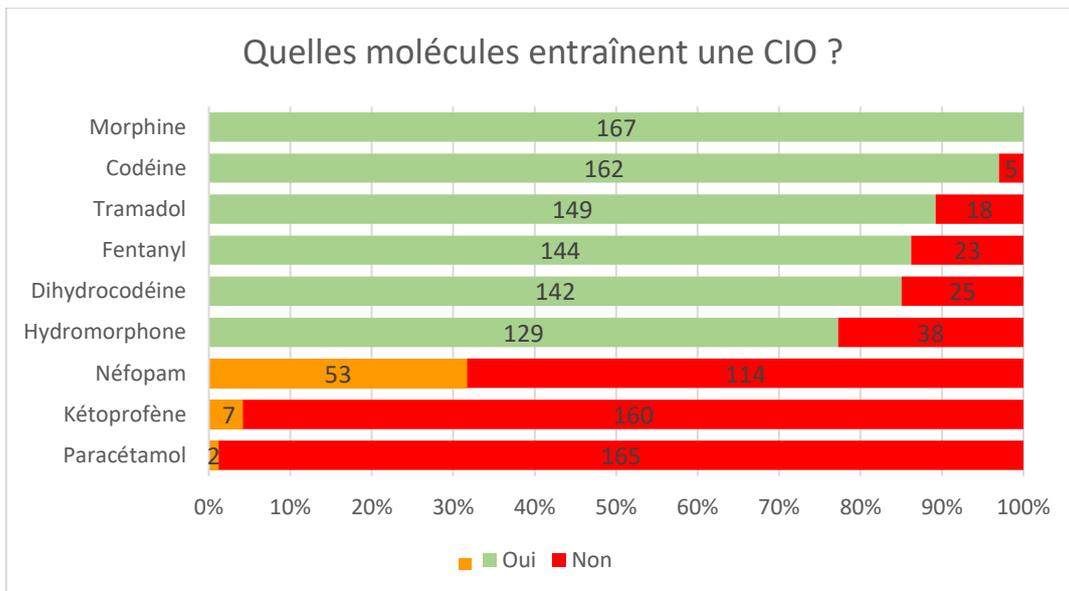


Figure 19 : Molécules antalgiques et constipation induite par les opioïdes. En orange, les molécules désignées, à tort comme constipantes. Sur chaque barre, le nombre représente l'effectif.

Du point de vue des EI généraux des opioïdes (figure 20), la CIO est le mieux identifié avec 100% de bonnes réponses. Les nausées et vomissements (92,8%), l'exonération incomplète (70,1%), les douleurs abdominales (79,6%) et les ballonnements (67,7%) sont également bien identifiés. Les RGO (10,8%) et la dysphagie (19,2%), semblent moins connus de la population interrogée.

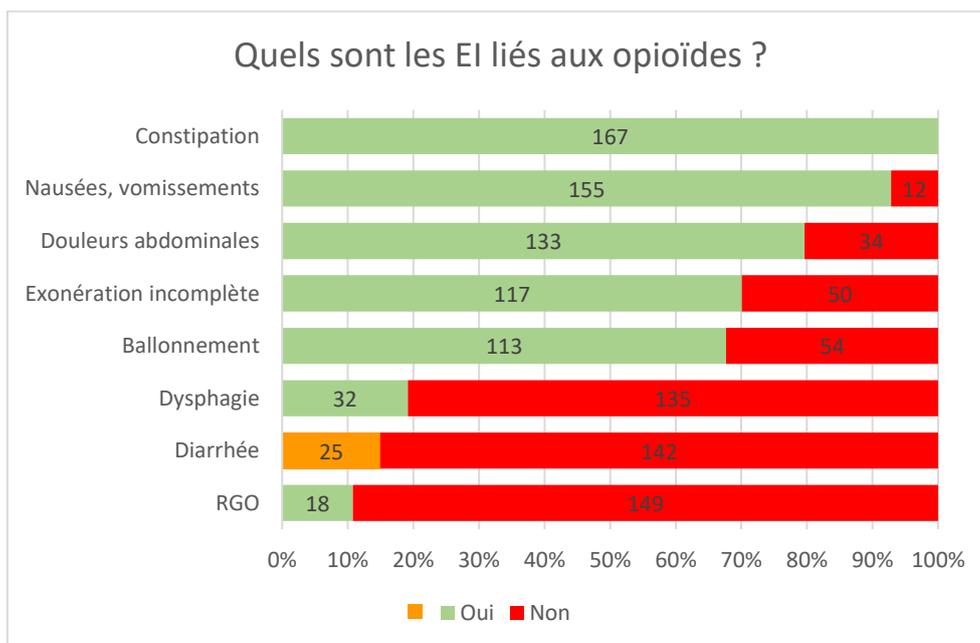


Figure 20 : Effets indésirables (EI) généraux liés aux opioïdes. En orange, l'EI désigné à tort.

4.2. Connaissances de la CIO et de ses facteurs favorisants (FF) :

A la question d'identifier les critères définissant la CIO (critères de Rome IV), 7 critères sur les 7 proposés et définis par les critères de Rome IV l'étaient à plus de 54%. 54,5% des médecins identifiaient la sensation de blocage ano-rectal, 56,3% les selles dures et grumeleuses, 60,5% les manœuvres digitales d'exonération, 62,9% la présence de < 3 selles/semaine, 65,9% les efforts de poussée, 71,9% l'impression d'exonération incomplète et 80,8% l'apparition de symptômes nouveaux à l'initiation, le changement ou l'augmentation d'un traitement opioïde (Figure 21).

Concernant les critères ne définissant pas une CIO, 64,7% des répondeurs identifiaient l'apparition de symptômes malgré des RHD bien menées comme en étant un. De même, 6% pensent qu'un ASP normal est également un critère de définition, tout comme 12% pensent que < 5 selles/semaine en est un. A noter, parmi les 20 médecins répondant que < 5 selles/semaine est un critère de définition, 7 ont également répondu vrai à < 3 selles/semaine.

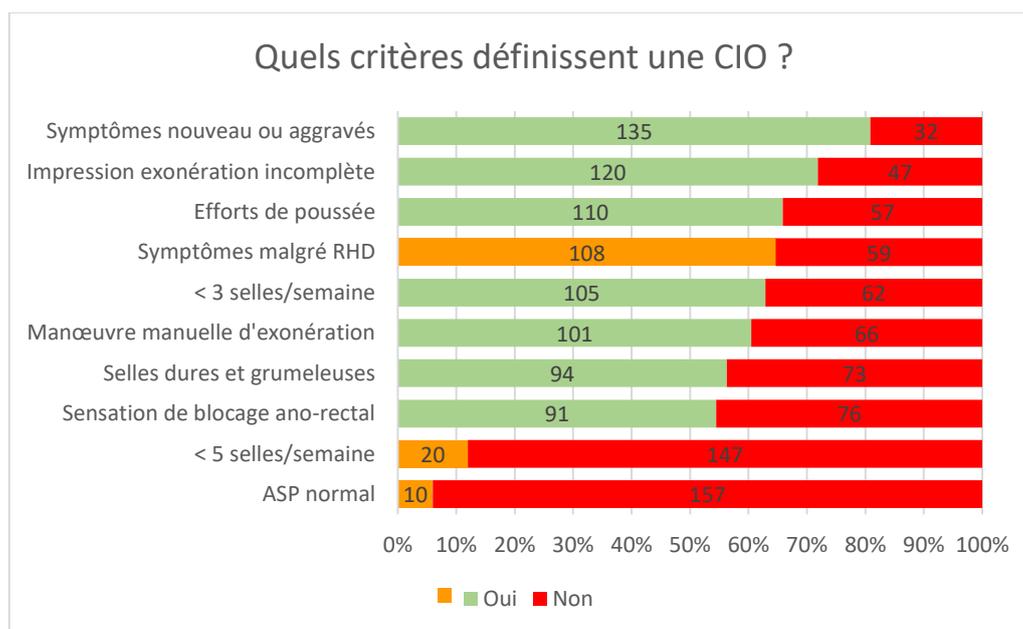


Figure 21 : Critères définissant une CIO. En orange, les critères désignés à tort.

Enfin, les médecins ont été interrogés sur leur connaissance d'une échelle évaluant la consistance du transit. Parmi eux, 73% (N=122) ne connaissent pas d'échelle spécifique, l'échelle de Bristol. 2% ne répondent pas à la question, 1% citent les critères de Rome IV et enfin 24%, (N = 40), connaissent et citent l'échelle de Bristol (figure 22).

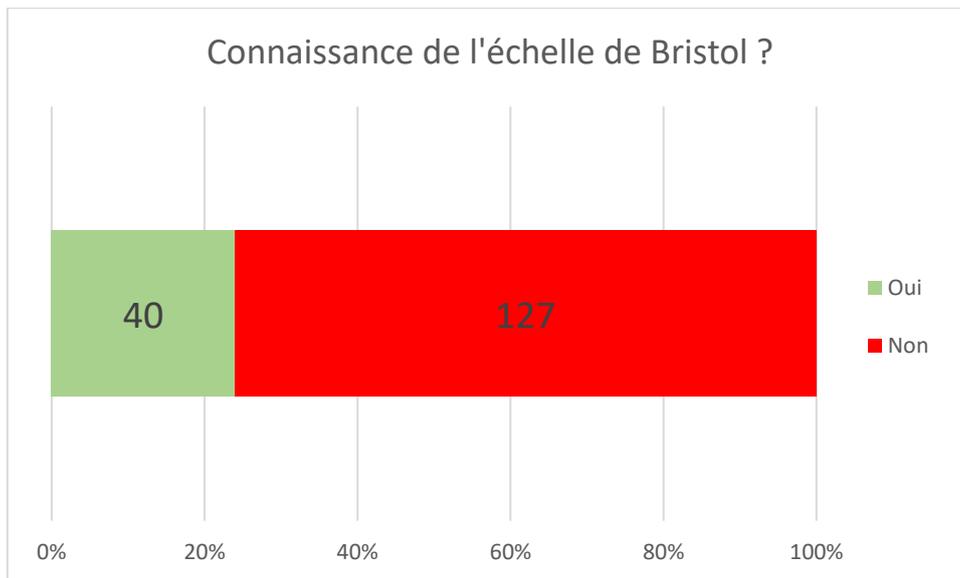


Figure 22 : Connaissance de l'échelle de Bristol.

Des facteurs favorisants (FF) de la CIO existent. Dans notre étude, 95,8% des répondants ont bien identifié une constipation antérieure comme un FF de la CIO (Figure 23). De même, la faible mobilité (89,8%) et la chronicité du traitement (55,1%) ont bien été identifiés. Cependant, 61,7% des médecins interrogés pensent qu'un opioïde fort (par rapport à un opioïde faible) est un FF de la CIO, tout comme l'est un fort dosage (64,7%), ou encore une prise quotidienne élevée (51,5%). Une majorité de répondants a bien saisi que le sexe (92,2%) ainsi que la voie d'administration (93,4%) n'ont pas d'effet favorisant sur la CIO.

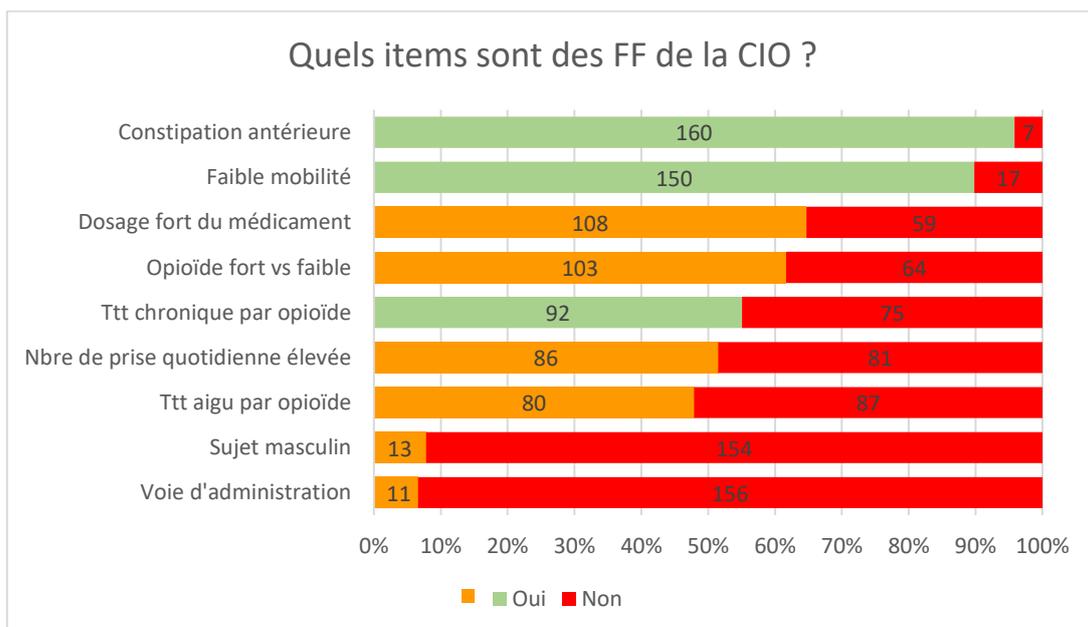


Figure 23 : Facteurs favorisants la CIO. En orange, les critères désignés vrai, à tort.

5. Prise en charge de la CIO :

Sur l'ensemble de la population étudiée, 88,6% des médecins dispensent des RHD à leurs patients lors de la prescription d'opioïdes (figure 24).

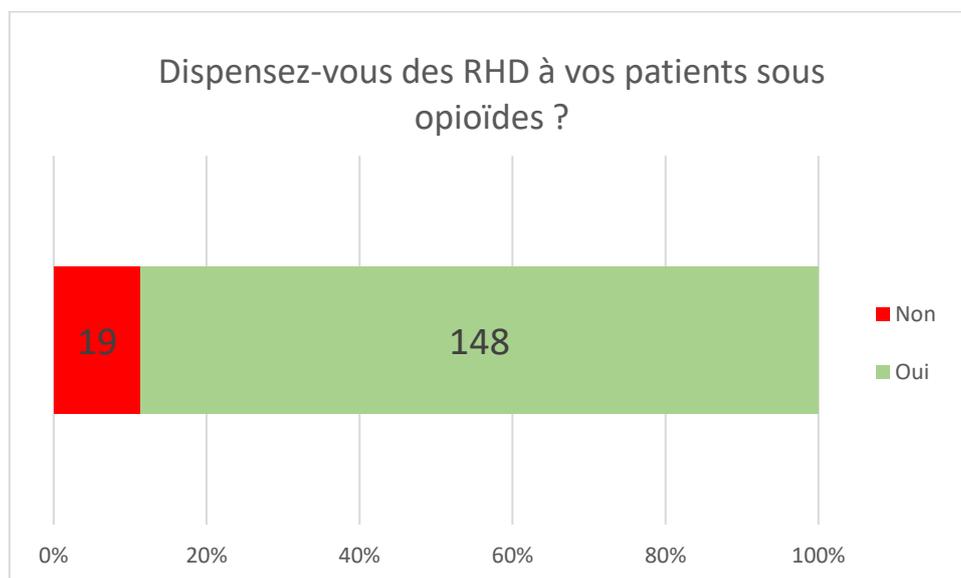


Figure 24 : Dispensation, ou non, de RHD aux patients sous opioïdes.

De plus, 89,8% prescrivent un traitement préventif de la constipation lors de l'introduction d'un traitement antalgique opioïde (figure 25).

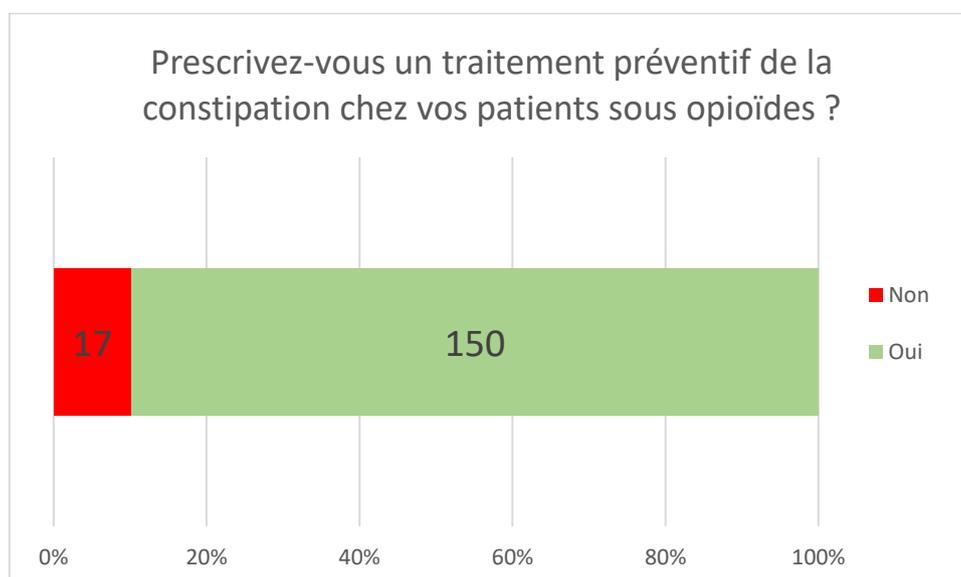


Figure 25 : Dispensation, ou non d'un traitement préventif de la constipation chez un patient sous opioïdes.

5.1. Attitude face à l'apparition d'une CIO :

Face à l'apparition d'une CIO, seul 6% des médecins interrogés déclarent ne pas modifier le traitement antalgique de leur patient (tableau 7). Ainsi, 94% d'entre eux déclarent le modifier, avec une diminution de posologie dans 17,4% des cas. Pour autant, 98,2% déclarent administrer un laxatif à l'apparition d'une constipation.

Si l'on classe les différentes réponses à cette question en réponses adaptées ou non adaptées, on peut davantage caractériser les répondants.

Ainsi, on peut définir comme :

- Réponses adaptées (effectif 129) les réponses ou association de réponses suivantes :
 - Laxatif seul
 - Laxatif + pas de modification (ce qui équivaut à une introduction de laxatif seul)
 - Laxatif + changement d'opioïde (car le changement par un autre opioïde suppose que la prise en charge de la douleur souhaite être optimale)
- Réponses non adaptées (effectif 38) : Toutes les autres associations de réponses qui apparaissent comme erronées :
 - Laxatif + diminution de posologie
 - Laxatif + changement par un non opioïde
 - Laxatif + diminution de posologie + changement par un non opioïde
 - Laxatif + changement par un opioïde + changement par un non opioïde
 - Laxatif + diminution de posologie + changement par un autre opioïde
 - Laxatif + diminution de posologie + changement par un autre opioïde + changement par un non opioïde
 - Diminution de posologie + changement par un non opioïde
 - Changement par un non opioïde
 - Changement par un autre opioïde + changement par un non opioïde.

Attitude étudiée	Que faites-vous face à l'apparition d'une CIO ?	
	Oui	Non
Pas de modification du ttt antalgique	10 (6%)	157 (94%)
Diminution de posologie	29 (17,4%)	138 (82,6%)
Changement par un autre opioïde	15 (9%)	152 (91%)
Changement par un non opioïde	15 (9%)	152 (91%)
Administration d'un laxatif	164 (98,2%)	3 (1,8%)

Tableau 7 : Attitude des médecins interrogés face à l'apparition d'une CIO chez un patient traité par opioïde.

Si la majorité des attitudes thérapeutiques sont adaptées (N=129, soit 77,2%), on retrouve parmi les attitudes non adaptées une majorité d'hommes (52,6%, tableau 8). Les 30-39 ans sont les plus représentés avec 44,7%, tout comme les libéraux à temps plein (94,7%).

Critère étudié		Attitude thérapeutique :	
		Adaptée	Non adaptée
Sexe	Homme	72 (55,8%)	20 (52,6%)
	Femme	57 (44,2%)	18 (47,4%)
Département	Aisne	17 (13,2%)	3 (7,9%)
	Somme	38 (29,5%)	9 (23,7%)
	Oise	36 (27,9%)	11 (28,9%)
	Nord	23 (17,8%)	9 (23,7%)
	Pas-de-Calais	15 (11,6%)	6 (15,8%)
Âge	< 30 ans	3 (2,3%)	2 (5,3%)
	30-39 ans	42 (32,6%)	17 (44,7%)
	40-49 ans	29 (22,5%)	11 (28,9%)
	50-59 ans	29 (22,5%)	6 (15,8%)
	> 60 ans	26 (20,2%)	2 (5,3%)
Installé ?	Oui	123 (95,3%)	35 (92,1%)
	Non	6 (4,7%)	3 (7,9%)
Mode d'installation	Sans réponse	8 (6,2%)	4 (10,5%)
	Cabinet de groupe	57 (44,2%)	18 (47,4%)
	MSP	40 (31%)	9 (23,7%)
	Seul	21 (16,3%)	6 (15,8%)
	Autre	3 (2,3%)	1 (2,6%)
Activité hospitalière ?	Non	108 (83,7%)	36 (94,7%)
	Oui	21 (16,3%)	2 (5,3%)
Lieu d'activité	Rural	31 (24%)	8 (21,1%)
	Semi-urbain	54 (41,9%)	19 (50%)
	Urbain	44 (34,1%)	11 (28,9%)
Total		129	38

Tableau 8 : Caractéristiques des attitudes thérapeutiques, adaptées ou non adaptées.

5.2. Place des règles hygiéno-diététiques :

Parmi les 167 médecins répondants, 148 (88,6%) ont déclaré dispenser des RHD à leurs patients sous opioïdes et 19 (11,4%) ont déclaré ne pas en dispenser.

Parmi ces 19 médecins (tableau 9), on retrouve majoritairement des hommes (14, soit 73,7% des « non »), des médecins exerçants dans la Somme (31,6%), en milieu semi-urbain (57,9%), en MSP (42,1%) ou cabinet de groupe (42,1%), âgés de 40-49ans (36,8%) et libéraux à temps plein (84,2%).

		Dispensez-vous des RHD à vos patients sous opioïdes ?	
Caractéristique étudiée		Oui	Non
Sexe	Homme	78 (52,7%)	14 (73,7%)
	Femme	70 (47,3%)	5 (26,3%)
Département	Aisne	18 (12,2%)	2 (10,5%)
	Somme	41 (27,7%)	6 (31,6%)
	Oise	42 (28,4%)	5 (26,3%)
	Nord	29 (19,6%)	3 (15,8%)
	Pas-de-Calais	18 (12,2%)	3 (15,8%)
Âge	< 30 ans	5 (3,4%)	0 (0%)
	30-39 ans	54 (36,5%)	5 (26,3%)
	40-49 ans	33 (22,3%)	7 (36,8%)
	50-59 ans	34 (23%)	1 (5,3%)
	> 60 ans	22 (14,9%)	6 (31,6%)
Installé ?	Oui	139 (93,9%)	19 (100%)
	Non	9 (6,1%)	0 (0%)
Mode d'installation	Sans réponse	12 (8,1%)	0 (0%)
	Cabinet de groupe	67 (45,3%)	8 (42,1%)
	MSP	41 (27,7%)	8 (42,1%)
	Seul	26 (17,6%)	1 (5,3%)
	Autre	2 (1,4%)	2 (10,5%)
Activité hospitalière ?	Non	128 (86,5%)	16 (84,2%)
	Oui	20 (13,5%)	3 (15,8%)
Lieu d'activité	Rural	36 (24,3%)	3 (15,8%)
	Semi-urbain	62 (41,9%)	11 (57,9%)
	Urbain	50 (33,8%)	5 (26,3%)
MSU ?	Oui	107 (72,3%)	13 (68,4%)
	Non	41 (27,7%)	6 (31,6%)
Total		148	19

Tableau 9 : Caractéristiques des médecins préconisant, ou non des RHD aux patients sous opioïdes.

5.3. Place du traitement préventif de la CIO :

Parmi les médecins ne prescrivant pas de traitement préventif de la constipation, on retrouve 64,7% d'hommes (tableau 14).

Les 30-39 ans sont les plus représentés (52,9%), tout comme le sont les médecins exerçant dans l'Oise (35,3%), en cabinet de groupe (52,9%) et en milieu semi-urbain (52,9%).

Enfin, quel que soit le domaine de formation (tableau 11), les médecins ne prescrivant pas de traitement préventif sont majoritairement non formés (de 82,4% à 94,1% selon le domaine de formation).

		Prescrivez-vous un ttt préventif de la CIO lors de l'introduction d'un opioïde ?	
Caractéristique étudiée		Oui	Non
Sexe	Homme	81 (54%)	11 (64,7%)
	Femme	69 (46%)	6 (35,3%)
Département	Aisne	16 (10,7%)	4 (23,5%)
	Somme	43 (28,7%)	4 (23,5%)
	Oise	41 (27,3%)	6 (35,3%)
	Nord	31 (20,7%)	1 (5,9%)
	Pas-de-Calais	19 (12,7%)	2 (11,8%)
Âge	< 30 ans	5 (3,3%)	0 (0%)
	30-39 ans	50 (33,3%)	9 (52,9%)
	40-49 ans	33 (22%)	7 (41,2%)
	50-59 ans	35 (23,3%)	0 (0%)
	> 60 ans	27 (18%)	1 (5,9%)
Installé ?	Oui	142 (94,7%)	16 (94,1%)
	Non	8 (5,3%)	1 (5,9%)
Mode d'installation	Sans réponse	10 (6,7%)	2 (11,8%)
	Cabinet de groupe	66 (44%)	9 (52,9%)
	MSP	44 (29,3%)	5 (29,4%)
	Seul	26 (17,3%)	1 (5,9%)
	Autre	4 (2,7%)	0 (0%)
Activité hospitalière ?	Non	128 (85,3%)	16 (94,1%)
	Oui	22 (14,7%)	1 (5,9%)
Lieu d'activité	Rural	39 (26%)	0 (0%)
	Semi-urbain	64 (42,7%)	9 (52,9%)
	Urbain	47 (31,3%)	8 (47,1%)
MSU ?	Oui	109 (72,7%)	11 (64,7%)
	Non	41 (27,3%)	6 (35,3%)
Total		150	17

Tableau 10 : Caractéristiques des médecins prescripteurs, ou non, d'un traitement préventif de la constipation lors de l'introduction d'un opioïde.

		Prescrivez-vous un traitement préventif de la constipation lors de l'introduction d'un opioïde ?	
Domaine étudié	Type de formation	Oui	Non
Douleur	Pas de formation	110 (73,3%)	16 (94,1%)
	Formation U	10 (6,7%)	0 (0%)
	Formation non U non labo	19 (12,7%)	0 (0%)
	Formation labo	11 (7,3%)	1 (5,9%)
	<i>Total</i>	<i>150 (100%)</i>	<i>17 (100%)</i>
Soins Palliatifs	Pas de formation	112 (74,7%)	14 (82,4%)
	Formation U	10 (6,7%)	2 (11,8%)
	Formation non U non labo	19 (12,7%)	1 (5,9%)
	Formation labo	9 (6%)	0 (0%)
	<i>Total</i>	<i>150 (100%)</i>	<i>17 (100%)</i>
ETP	Pas de formation	117 (78%)	15 (88,2%)
	Formation U	4 (2,7%)	0 (0%)
	F. non U non labo	27 (18%)	2 (11,8%)
	Formation labo	2 (1,3%)	0 (0%)
	<i>Total</i>	<i>150 (100%)</i>	<i>17 (100%)</i>
Total		150	17

Tableau 11 : Influence de la formation sur la prescription, ou non, d'un traitement préventif de la constipation lors de l'introduction d'un opioïde.

5.4. Etude de la démarche thérapeutique des médecins généralistes interrogés :

Les MG de notre étude étaient ensuite interrogés sur la démarche thérapeutique à adopter face à deux cas cliniques de patients pour lesquels un traitement par opioïde était débuté (questions 21 à 26 du questionnaire en annexe) :

- Dans un premier temps un patient sans antécédent de constipation pour lequel on sollicite un traitement préventif, puis en 2^{ème} intention si échec du traitement préventif, puis en 3^{ème} intention si l'échec persiste après le traitement de 2nde ligne ;
- Dans un second temps, un patient présentant une constipation chronique antérieure au traitement opioïde et déjà traité par macrogol, et chez qui on cherche à savoir ce que les médecins proposeraient en 1^{ère} intention, puis en 2nde intention en cas d'échec.

L'attitude thérapeutique correcte correspond aux dernières recommandations sur la prise en charge de la CIO (consensus européen de 2019). Toutes les réponses ont été comparées avec cette référence.

Dans le premier cas clinique, étaient donc considérées comme correspondant aux références les réponses ou association de réponses suivantes (questions Q 22 → Q 23 → Q 24) :

- Osmotique → Stimulant → Pamora ;
- Stimulant → Osmotique → Pamora ;
- Osmotique → Pamora ;
- Stimulant → Pamora.

Dans le second cas, les réponses considérées comme correspondant aux références étaient les réponses ou association de réponses suivantes (Questions Q 25 → Q 26) :

- Stimulant → Pamora ;
- Pamora.

Les réponses à ces 2 cas cliniques étaient observées selon 2 catégories : d'une part celles des MG ne dispensant pas de traitement préventif de la constipation lors de l'introduction d'un traitement opioïde (question 21 du questionnaire) et d'autre part, celles des MG en dispensant.

Ainsi, concernant le 1^{er} cas clinique, les réponses correctes retrouvées étaient les suivantes :

- Traitement préventif « NON » :
 - 1 seul bon répondeur selon le schéma : Osmotique → Stimulant → Pamora ;
- Traitement préventif « OUI » :
 - 3 bons répondeurs selon le schéma : Osmotique → Stimulant → Pamora ;
 - 22 bons répondeurs selon le schéma : Osmotique → Pamora ;
 - 1 bon répondeur selon le schéma : Stimulant → Pamora.

Donc, un unique répondeur ne prescrivant pas de traitement préventif suit un chemin thérapeutique correct (soit 5,9% des MG ne prévenant pas la constipation, ou 0,6% de la population totale). Parmi les médecins respectant la prévention de la CIO, 26 médecins connaissent le schéma thérapeutique correct (17,3% des médecins prescrivant une prévention, ou 15,6% de la population totale).

S'agissant du 2nd cas clinique, les bonnes réponses retrouvées étaient :

- Traitement préventif « NON » :
 - 1 bon répondeur selon le schéma : Stimulant → Pamora ;
 - 1 bon répondeur selon le schéma : Pamora.
- Traitement préventif « OUI » :
 - 3 bons répondeurs selon le schéma : Stimulant → Pamora ;
 - 19 bons répondeurs selon le schéma : Pamora.

Pour ce 2nd cas clinique, parmi les MG ne prescrivant pas de traitement préventif de la constipation, 2 répondent par un schéma thérapeutique correct, soit 11,8% de cette population de médecins ne prévenant pas la constipation (ou 1,2% de la population totale étudiée). Concernant les médecins faisant la prévention de la CIO, 22 ont une attitude thérapeutique correcte ce qui représente 14,7% de leur population (ou 13,2% de la population totale).

Au total, au sein de notre population étudiée, les MG adoptant une attitude préventive représentent 15,6% de la population totale, de ce fait, ils sont 26 fois plus nombreux à suivre un schéma thérapeutique adapté que les autres (0,6%), dans le cas numéro 1. Dans le cas numéro 2, les MG adoptant une attitude préventive représentent 13,2% de la population totale, ils sont 11 fois plus nombreux à suivre un schéma thérapeutique adapté que les autres (1,2%).

Il est important de noter que parmi l'ensemble des réponses, l'eau d'Hépar® a souvent été désignée, à tort, comme un traitement de première ligne, avec :

- Pour le 1^{er} cas : 26 fois désignées en réponse à la Q22 (4 parmi les préventifs « non », soit 2,4% de la population totale, et 22 parmi les préventifs « oui », soit 13,2% de la population totale) ;
- Pour le 2^{ème} cas : 15 fois désignées en réponse à la Q25 (3 parmi les « non », soit 1,8% de la population globale et 12 parmi les « oui », soit 7,2%).

Ces chiffres peuvent alors surprendre car cette eau fait en réalité partie des RHD et non des traitements médicamenteux.

Enfin, si les pourcentages décrits plus haut semblent faibles quant à l'application du consensus européen de prise en charge de la CIO, il existe une part non négligeable de médecins arrivant in fine à la prescription d'un PAMORA mais dont les traitements intermédiaires sont des laxatifs non reconnus dans la CIO mais pourtant utilisés dans le traitement de la constipation banale. Ainsi, on retrouve dans le cas clinique n°1, en confondant les prescripteurs ou non de traitement préventif, jusqu'à 9% de médecins suivant un chemin thérapeutique constitué de co-prescription de laxatifs standards avant d'arriver à un PAMORA. Dans le cas clinique numéro 2, c'est environ 24%. Cette part de praticien est donc relativement conséquente.

DISCUSSION

1. La population étudiée :

Dès le début de cette étude, il a été décidé d'y inclure exclusivement des médecins généralistes en activité régulière (des médecins actifs), car ces derniers représentent 87% des prescriptions d'opioïdes en France en 2020 [3]. S'ils sont à l'origine de près de 9 prescriptions d'opioïdes sur 10, ils sont donc la population médicale la plus exposée à la gestion des EI liés aux opioïdes, dont le plus fréquent est la CIO. Ainsi, connaître qui ils sont, ce qu'ils savent des opioïdes, de leurs effets, de leurs contraintes et connaître leur prise en charge de la CIO nous permettra de mieux délimiter les axes d'amélioration à envisager afin de faire évoluer la prise en charge de cet EI majeur, sujet de notre étude. Afin de mieux caractériser cette population, des tests statistiques adaptés ont été utilisés.

Dans notre travail, la population étudiée est majoritairement masculine. En comparaison aux données démographiques de la population des MG actifs des Hauts-de-France (données de 2015) [43, 44], la différence entre ces deux populations n'est pas statistiquement significative et nos deux populations sont comparables.

Au sein de chaque département, la répartition hommes/femmes est toujours à l'avantage des hommes, sauf dans le département de la Somme où les femmes sont les plus représentées. Après analyses statistiques, la différence de population dans les départements de l'Aisne, de l'Oise, du Nord et du Pas-de-Calais n'est pas significative et nos sous-populations sont donc comparables à celle de la population des HdF. En revanche, dans le département de la Somme, la différence est statistiquement significative ($p < 0,01$), avec un nombre de femmes beaucoup plus important dans notre échantillon qu'en population générale.

Ainsi, du point de vue du genre et à l'échelle régionale, notre population est comparable en tout point à la population des HdF. Au niveau départemental, excepté dans la Somme, les populations sont également comparables, ce qui renforce la validité externe de notre travail.

Un travail national mené par la Revue de Médecine générale Preuves et Pratiques (P&P), en novembre 2020 [8] rapporte une population majoritairement féminine (56% d'un effectif total de 322 réponders), ce qui renforce, une fois de plus, la puissance de notre étude sur ce point, car elle suit la tendance de la population générale (les hommes sont majoritaires dans les HdF).

Il est important de noter que l'effectif de notre étude en fait également sa force car, sur un temps de recueil court (< 6 mois), l'effectif total est de 167, réparti en 5 départements, quand l'étude nationale [8] en comparaison regroupe 322 réponders sur l'ensemble du pays.

La classe d'âge majoritairement représentée dans notre étude est la classe des 30-39 ans. En comparaison (toujours sur les données de 2015) avec la population des moins de 40 ans des HdF, on retrouve une différence statistiquement significative avec notre population dans la même tranche d'âge ($p < 0,001$), mettant en évidence que notre échantillon global est statistiquement plus jeune que la population générale des HdF. Cette différence se confirme à l'analyse des plus de 60 ans, où population générale et échantillon de notre étude diffère encore de manière statistiquement significatif ($p < 0,03$), prouvant ainsi que notre population est statistiquement moins vieille que la population générale.

Cette différence peut s'expliquer de différentes manières. D'une part, la seconde étape de diffusion du questionnaire, par les réseaux sociaux au sein des groupes de MG peut avoir entraîné un biais de sélection (biais de recrutement mais aussi biais d'auto-sélection) en touchant une population plus à l'aise et plus active sur les réseaux actuels car plus jeune (même si, au fur et à mesure des années le fossé tend à se combler). D'autre part, le choix de diffusion du questionnaire, par mail, pour un remplissage en ligne, a aussi pu être un frein à son acceptation par des MG plus âgés, moins à l'aise avec ce type de présentation et surtout plus habitués à une présentation papier, par courrier. Là encore, donc, un biais de sélection existe, que le tirage au sort d'une partie de l'effectif total de notre étude n'a pu gommer que partiellement. Sur ce point, la validité externe de notre étude en est donc diminuée.

Il est tout de même important de noter que la comparaison en termes d'âge entre notre population et la population des HdF, a dû être réalisée en comparant les < 40 ans, 40-60 ans et > 60 ans car aucune donnée d'effectif n'est disponible actuellement sur un découpage par tranche d'âge de 10 ans comme c'est le cas dans notre étude (et dans beaucoup d'autres, quel que soit le domaine). Ainsi, quasiment 8% de nos < 40 ans est en réalité constitué de < 30 ans et la différence aurait pu être légèrement différente entre population étudiée et population générale.

Du côté de l'enquête P&P, la population est également jeune, avec 30,7% de ≤ 35 ans et 16,5% de 36-45 ans (soit un total de plus de 47% de la population qui a 45 ans ou moins), pour un mode de diffusion de questionnaire comparable en tout point au notre (contact par mail et remplissage directement sur internet).

Dans la population d'étude, on retrouve un maximum de médecins installés, notamment en cabinet de groupe et en MSP (où le travail peut davantage ressembler à un travail en équipe, de plus en plus recherché actuellement par les MG, ce qui corrobore le fait que notre population est jeune). La majorité des MG exercent leur métier de libéral à temps plein, dans une activité

semi-urbaine. Si les pourcentages bruts de répartition des médecins uniquement libéraux ou à activité mixte (hospitalière et libérale) sont globalement superposables entre notre étude et la population des HdF (chiffres CNOM 2015 toujours), après analyse, il en ressort qu'il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,05$), avec une population de médecins à activité mixte plus importante dans notre échantillon. Là encore, l'étude perd un peu en validité externe.

Il est cependant important de souligner ici qu'un manque cruel de données ne permet pas de comparer notre population en termes de mode d'exercice (cabinet de groupe, MSP, seul...) ou de lieu d'exercice (rural, semi-urbain, urbain), dans une période de plein essor des maisons de santé et des regroupements de médecins mais aussi de vidange médicale des zones rurales. La disponibilité de données sur ces caractéristiques paraît d'actualité et permettrait ainsi de pousser davantage les comparaisons de population d'étude et de population générale de MG.

Enfin, les MSU représentent la majeure partie de cette population et n'est, en ce sens, pas représentative de la population des MG des HdF.

2. Formation des MG des HdF :

En interrogeant les MG inclus dans notre étude, nous pouvons constater que ces derniers, dans leur majorité, n'ont pas reçu de formation complémentaire et spécifique dans les 3 domaines étudiés : douleur, SP et ETP.

Quand on s'intéresse de plus près à la population des formés, on relève notamment qu'ils le sont majoritairement par des formations non universitaires et non dispensées par un laboratoire. Si le détail de ces soirées n'a pas été demandé aux répondants, on peut tout de même penser que l'on retrouve dans ces formations les sessions de FMC (Formation Médicale Continue) comme les EPU de secteur (Enseignement Post-Universitaire), les soirées de formation comme les soirées FORMED dispensées par la faculté d'Amiens (FORMED pour Formation Médicale) ou encore les sessions de congrès (qui, même s'ils sont globalement animés par des intervenants dénués de conflits d'intérêts, peuvent être soutenus financièrement par les laboratoires).

Toujours parmi cette population de formés, les hommes se déclarent mieux formés que les femmes, tout comme les installés par rapport aux remplaçants, mais également comme les médecins à activité mixte (libérale ET hospitalière) et les MSU. L'activité en milieu hospitalier peut justifier une meilleure formation : prise en charge financière des formations, des congrès, des DUs, par l'établissement employeur ; pression de formation plus importante ; poste occupé souvent en lien avec les soins de support...

Au sein des départements, les médecins de l'Oise sont les mieux formés à la douleur et aux SP, et ceux de l'Aisne, à l'ETP.

3. Connaissances des opioïdes, de leur EI et de la CIO :

La quasi-totalité de notre population d'étude prescrit au moins une fois par semaine un opioïde, qu'il soit faible ou fort. 45% des médecins prescrivent des morphiniques au moins une fois par semaine et parmi eux, 62% sont des hommes. On constate donc que parmi les médecins ayant une fréquence de prescription importante (au moins une fois par jour et une fois par semaine), 66% sont des hommes. En revanche, 34% des médecins prescrivent au moins une fois par mois et parmi eux, 57% sont des femmes. Sur les fréquences de prescriptions faibles (au moins une fois par mois et < 1 fois par mois), les femmes sont surreprésentées à 59%. Il semblerait y avoir une timidité de prescription aux morphiniques plus importante chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats sont comparables à l'étude nationale du groupe Preuves et Pratiques (P&P) de Novembre 2020 où 2/3 des réponders (effectif de 322) déclarent prescrire un opioïde souvent ou fréquemment. De plus, tout comme dans notre étude, les hommes sont plus fréquemment prescripteurs.

Dans notre échantillon, les jeunes (< 30 ans), prescrivent moins que les plus âgés (> 60 ans). Le fait d'être ou non MSU ne modifie pas la fréquence de prescription. Par contre, les MG à activité mixte prescrivent plus fréquemment quotidiennement, ou hebdomadairement, que les autres. Ce dernier résultat est divergent avec l'enquête nationale de 2020 (P&P). Cependant, il est important de rappeler que cette étude nationale était adressée aux médecins ayant participé à au moins un congrès du groupe dirigeant ce travail (le sujet de la CIO était d'ailleurs abordé durant les congrès de 2019 de P&P) et que la population majoritairement visée par ces congrès sont les médecins généralistes libéraux. Un biais de recrutement peut donc exister car les médecins interrogés ont pu bénéficier de la formation l'année précédant l'enquête.

Lorsque l'on interroge notre population sur l'identification de molécules pourvoyeuses de CIO (comprenez sur l'identification des opioïdes), les opioïdes proposés sont correctement identifiés par plus des ¾ des réponders (l'oxycodone avait été oubliée dans la liste proposée). Cependant, étonnamment, 1/3 des interrogés classent le néfopam comme pourvoyeur de CIO alors qu'il n'est pas un morphinique. Cette tendance est retrouvée dans l'étude de P&P, où 26% de la population interrogée désigne également le néfopam comme constipant. Sa position délicate est notamment explicable par le fait que le néfopam souffre depuis fort longtemps d'une mauvaise identification de sa place dans l'arsenal antalgique, à savoir que certains le considèrent comme un palier I, d'autres, comme un palier II. Ce n'est pas un opioïde, c'est donc

un palier I. Étonnamment, une infime partie des médecins interrogés désigne le paracétamol comme étant une molécule génératrice de constipation (un peu moins de 3% également dans l'enquête nationale de 2020). 100% de la population d'étude désigne correctement la morphine comme molécule constipante.

Concernant les EI généraux des opioïdes, 5 des 7 items proposés sont correctement identifiés par nos répondeurs.

Cependant, certains EI comme les RGO et la dysphagie sont très nettement moins connus de la population que d'autres, comme la constipation (bien identifiée par l'intégralité de la population). C'est également le cas, dans l'étude de 2020, dans laquelle les répondeurs identifiaient tout aussi mal le RGO comme un réel EI des opioïdes, notre population réalisant un très léger meilleur score sur cet item. Quant à l'identification des autres EI, la comparaison items par items montre que la population de notre étude identifie mieux les EI digestifs des opioïdes que l'étude nationale de 2020 (de 45,3% à 99,7% de reconnaissance dans cette étude contre 67,7% à 100% dans la nôtre).

Enfin, dans notre étude, on peut relever une contradiction dans les réponses concernant l'identification de ces EI, car si 100% reconnaissent la constipation, 15% donnent également la diarrhée comme un EI des opioïdes, ce qui interroge car cela signifie que dans une même réponse on retrouve des entités opposées. Cela représente un biais de classement non négligeable, appelé biais liés au mode d'évaluation, qui peut s'expliquer par le mode de questionnaire utilisé, en ligne, rapide et intuitif en termes de réponse et qui peut facilement générer des réponses opposées par une lecture et une réponse rapide au questionnaire. Le manque de temps accordé au remplissage de ce questionnaire peut également justifier ces erreurs.

L'interrogation sur les critères d'identification de la CIO permet de montrer que l'intégralité des critères de Rome IV proposés (7/7) sont identifiés par plus de la moitié de l'effectif total. La sensation de blocage ano-rectal est le critère le moins bien identifié (environ 55%), quand l'apparition de symptômes nouveaux ou aggravés à l'initiation, au changement ou à l'augmentation d'un traitement opioïde est le mieux ciblé (81%) (c'est également le cas dans l'enquête nationale P&P). Ainsi, l'ensemble de ces réponses rassurent, car la majorité de notre population sait identifier les critères de Rome IV et les associent bien à la définition d'une CIO.

Il est également important de noter que, sur l'intégralité des réponses, un nouveau biais de classement est présent (nouveau biais lié au mode d'évaluation), car 7 répondeurs identifient < 5 selles/semaine et < 3 selles/semaine comme étant des critères de CIO. Tout comme les

contradictions de réponses concernant les EI généraux des opioïdes, on retrouve ici encore des réponses qui ne peuvent aller ensemble. Une fois de plus, le questionnaire rapide et intuitif que permet la réponse en ligne montre des limites.

Enfin, on notera que plus de 75% des répondeurs ne connaissent pas l'échelle de Bristol, échelle de référence permettant la caractérisation des selles. La réponse à cette question était une réponse ouverte (rédactionnelle), où chaque répondeur pouvait donner sa réponse. On peut expliquer ce chiffre important par des difficultés à nommer cette échelle sans pour autant la méconnaître, d'autant plus que l'identification du critère « selles dures et grumeleuses », associé à un type 1 ou 2 de Bristol a été majoritairement identifié. Peut-être qu'une question à choix multiples aurait permis une désignation facilitée de cette échelle.

Les facteurs favorisant la CIO n'étaient, dans notre étude, que partiellement identifiés. La constipation antérieure au traitement, la faible mobilité et la chronicité sont bien identifiés, même si, pour ce dernier item, il n'est correctement désigné que par à peine plus de la moitié de la population. Cependant, de nombreux facteurs sont mal identifiés, et, sont désignés à tort, comme un opioïde fort par rapport à un opioïde faible, un dosage fort, un nombre de prises quotidiennes élevé, un caractère aigu du traitement qui ne sont pas des FF de la CIO. Ces éléments sont désignés de manière erronée comme favorisant la CIO par plus de la moitié de notre population et cette tendance est également retrouvée dans l'étude P&P, où les paliers III et une dose élevée sont désignés comme FF dans plus de 75% des cas.

Les erreurs fréquentes que nous retrouvons ici peuvent s'expliquer par le passé bibliographique de ce sujet. En effet, avant les dernières publications [37], de nombreuses idées reçues existaient comme par exemple que les hommes étaient plus à risque de CIO, ou encore qu'un traitement IV en comparaison à un traitement oral exposait à plus de constipation. Ces idées-reçues sont encore bien ancrées dans la population médicale prescriptrice et la diffusion des FF réels auprès des populations prescriptrices que représentent les MG, permettrait de gommer peu à peu ce problème.

4. Prise en charge de la CIO :

La majorité des médecins répondeurs préconisent des RHD à leurs patients sous opioïdes et dispensent un traitement préventif de la constipation à ces mêmes patients. En cela, ils suivent les recommandations d'experts.

Cependant, un problème majeur est mis en évidence dans cette étude : pour la quasi-totalité des répondeurs devant l'apparition d'une CIO, la première prise en charge est de modifier le

traitement antalgique opioïde de leur patient (seuls 6% ne le font pas). Ce réflexe est une erreur car la modification d'un traitement antalgique équilibré expose à une moins bonne prise en charge de la douleur du patient alors que des solutions à la constipation existent. 98% des réponders pensent tout de même à introduire un laxatif ce qui est la bonne attitude. Dans l'étude de P&P, les résultats sont un peu meilleurs car 38% des médecins ne modifient pas le traitement (62% le font tout de même !). Concernant les laxatifs, leurs réponders sont moins prescripteurs en première intention (à peine 94%).

Quand on regarde de plus près la population constituant le sous-groupe d'attitude thérapeutique inadaptée, on retrouve une légère majorité d'hommes, jeunes (30-39 ans), et libéraux à temps plein. La prédominance des hommes dans ce groupe peut s'expliquer d'une part par leur plus grand nombre dans la population étudiée, mais aussi par le fait qu'ils représentent la population prescrivant le plus fréquemment des opioïdes. Par définition, les plus gros prescripteurs sont ceux qui vont davantage se tromper dans leurs prescriptions. Enfin, il en est de même pour les libéraux à temps plein, qui sont, en comparaison aux MG à activité mixte, moins formés.

De même, si l'on s'intéresse plus précisément aux médecins ne dispensant pas de RHD à leurs patients sous opioïdes (minoritaires, moins de 12% de la population étudiée), on retrouve encore une majorité d'hommes, libéraux à temps plein et installés.

Enfin, concernant les réponders ne prescrivant pas de traitement préventif de la constipation lors de l'instauration d'un traitement opioïde, on retrouve, là encore, une majorité d'hommes, plutôt jeunes (30-39ans), ce qui concorde avec le fait que parmi cette tranche d'âge, le taux de formation est le plus bas dans les domaines de la douleur et des SP, en comparaison avec les autres catégories d'âge. Ils sont la deuxième catégorie la moins bien formée à l'ETP, derrière les 50-59 ans. Si l'on croise cette absence de prévention au niveau de formation, on se rend compte que les médecins ne prescrivant pas de traitement préventif sont majoritairement des non formés mais aussi et surtout que parmi les médecins formés, la majorité prescrivent un traitement préventif de la CIO.

L'interrogation des médecins réponders sur leur attitude thérapeutique face à 2 cas cliniques permet d'observer qu'un nombre restreint de MG semblent au fait des dernières recommandations de PEC de la CIO [7] car seulement 15,6% de notre population d'étude respecte la démarche thérapeutique recommandée par Farmer. Les réponders dispensant un traitement préventif de la CIO suivent plus souvent un schéma thérapeutique en accord avec ces recommandations que ceux n'en dispensant pas. La différence est de 11 à 26 fois plus

importante. Pour rappel, les MG prescrivant un traitement préventif de la CIO à leurs patients sont plus fréquemment des hommes, de 30-39 ans (les < 30 ans sont les moins bons dans ce domaine), installés, à activité mixte et MSU. Il serait donc intéressant de viser davantage les femmes, les MG très jeunes, remplaçants et les libéraux à temps plein lors des formations. De nos jours, depuis la parution des recommandations sur la prise en charge de la CIO de Farmer en 2019, l'information semble encore avoir du mal à diffuser auprès de la population des MG des HdF et il semble évident que des cycles de formations sont nécessaires.

De plus, de nombreux médecins pensent encore que l'eau d'Hépar est un traitement de la constipation mais elle est en réalité une RHD, dont la force semble minime (l'importance de cette recommandation étant de s'hydrater, peu importe la nature de l'eau).

Enfin, si les recommandations de 2019 établissent un chemin thérapeutique tracé, on retrouve tout de même dans notre population un nombre important de médecins prescrivant in fine le traitement de première intention de la CIO après échec des laxatifs standards : un PAMORA. L'étude des étapes précédant son arrivée dans le chemin thérapeutique étudié via les cas cliniques présentés, nous montre que de nombreux médecins savent cumuler les laxatifs standards autres que les osmotiques et les stimulants avant de prescrire un PAMORA. On peut considérer, même s'ils n'appliquent pas à la lettre les recommandations de Farmer de 2019, que leur démarche thérapeutique est adaptée avec une co-prescription de laxatifs standards ayant un mode d'action différent, avant un passage à un antagoniste périphérique des opioïdes.

CONCLUSION

Cette étude, réalisée avec un échantillon comparable, en genre, à la population médicale généraliste des HdF, mais certes, plus jeune, nous aura permis de mettre en évidence de nombreux éléments.

En effet, la réalisation de cet audit des pratiques professionnelles nous dévoile que la majorité des MG ne bénéficient pas de formations complémentaires (seuls 11% à 15% sont formés selon le domaine étudié), alors que 57% des médecins interrogés prescrivent un opioïde au moins une fois par semaine.

De plus, il apparaît dans notre étude que, comparativement aux non formés, les médecins formés déclarent prescrire davantage de traitement préventif de la constipation ce qui est intéressant car les médecins déclarant prévenir la CIO sont aussi ceux la prenant la mieux en charge, en accord avec les recommandations de 2019. Pour les autres, parmi les médecins n'appliquant pas scrupuleusement ces dernières, mais faisant preuve d'une attitude thérapeutique cohérente (avec une association de laxatifs aboutissant en cas d'échec à une prescription de PAMORA) on retrouve tout de même davantage de médecins prévenant la CIO (et donc formés).

Si l'identification de molécules opioïdes reste bien maîtrisée (avec un petit bémol concernant le statut du néfopam), tout comme celle des EI liés aux opioïdes (même si les RGO et la dysphagie sont moins bien connus) ou encore celle des critères définissant la CIO, la mauvaise connaissance de l'échelle de Bristol et des facteurs favorisant la CIO peut appeler à développer des formations sur le sujet.

Enfin, la réaction de bon nombre de médecins de diminuer, voir arrêter un traitement opioïde devant l'apparition d'une CIO montre à quel point insister sur sa prise en charge est primordial.

Afin d'améliorer la prise en charge de cet EI fréquent et gênant, plusieurs axes de réponses semblent à développer :

- **Informer**, les populations médicales sur les facteurs favorisant la CIO, sur les RHD, afin de gommer les idées reçues et informer de l'importance de prendre en charge cette constipation sans toucher au traitement opioïde pour ne pas dégrader la prise en charge de la douleur ;
- **Former**, les populations médicales car cette étude le montre, les médecins formés prennent mieux en charge la CIO ;

- **Diffuser**, le consensus européen de 2019 faisant foi de recommandations sur la prise en charge de la CIO.

Dans l'optique de poursuivre ce travail, lors du remplissage du questionnaire, chaque répondeur avait la possibilité de laisser son adresse mail afin d'être recontacté. Une action correctrice sous forme d'un algorithme respectant les recommandations de Farmer sur la prise en charge de la CIO leur sera proposé. Un second audit permettant d'évaluer leur maîtrise de l'algorithme sera proposé à distance sous forme de cas cliniques rapportés démontrant leur application de l'algorithme dans leur prescription et afin d'évaluer l'amélioration de la prise en charge de leurs patients présentant une CIO.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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 : Evaluation - Diagnostic - Traitement. déc 2012;13(6):259-75.
- [2] 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 : Evaluation - Diagnostic - Traitement. févr 2010;11(1):3-21.
- [3] Monzon E. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM; 2019.
- [4] Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. mai 2016;150(6):1393-1407.e5.
- [5] Marx M, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives : mise au point concernant la classification Rome IV. Rev Med Suisse. août 2018;616:1512-6.
- [6] SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. 2016.
- [7] Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol j. févr 2019;7(1):7-20.
- [8] Enquête nationale Preuves et Pratiques : La constipation induite par les opioïdes. Preuves & Pratiques : Revue de Médecine Générale fondée sur les preuves. oct 2020;89:30-2.
- [9] International Association for the Study of Pain (IASP). Nociceptive Pain, Terminology [Internet] [consulté le 14 Janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#nociceptive-pain>
- [10] Perrot S. Les bases neurophysiologiques de la douleur. In: Douleur, Soins Palliatifs et Accompagnement. Deuxième édition. Med-Line éditions; 2016. p. 17-30.

- [11] Inserm. Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm, mis en ligne le 5 Juin 2017 [consulté le 14 janv 2022]. Mise à jour le 28 Juin 2021. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
- [12] HAS. Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. 2018.
- [13] International Association for the Study of Pain (IASP). Pain, Terminology [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- [14] Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesthésie-Réanimation. oct 2004;1(4):227-66.
- [15] Beaulieu P. Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique). Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique); 2020 mars; Université de Montréal.
- [16] Calvino B. Physiologie de la douleur aiguë. Médecine de Catastrophe - Urgences Collectives. mars 2021;5(1):17-20.
- [17] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science. oct 1965;150:971-9.
- [18] Delage N, Brillaxis P, Lowenstein W. Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. déc 2019;20(6):265-71.
- [19] Raineri F, Arnould P, Malouli A, Hebbrecht G, Duhot D. Analyse de la prescription des antalgiques de palier II en médecine générale. Observatoire de la médecine générale – 2007 à 2009. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. avr 2011;12(2):72-81.
- [20] Barreau M, Chenaf C, Kabore JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme-Arbre M, et al. Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. La lettre du pharmacologue. oct 2017;31(4):110-2.
- [21] Bertin P, Vergne-Salle P. Antalgiques de palier I, AINS et néfopam. In: Douleur, Soins Palliatifs et Accompagnement. deuxième édition. Med-Line éditions; 2016. p. 111-20.
- [22] Bertin P, Vergne-Salle P. Antalgiques de palier II. In: Douleur, Soins Palliatifs et Accompagnement. Deuxième édition. Med-Line éditions; 2016. p. 121-4.
- [23] Antalgiques de palier III, opioïdes forts. In: Douleur, Soins Palliatifs et Accompagnement. Deuxième édition. Med-Line éditions; 2016. p. 125-37.
- [24] Authier N, Batisse A, Bertin C, Bonnet N, Chenaf C, Daveluy A. Médicament antalgiques opioïdes: ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire. RESPADD; 2018.

- [25] Calvino B. La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. avr 2019;20(2):63-77.
- [26] Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. 2002.
- [27] Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé). 2002.
- [28] Définition de la constipation. In: *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. trentième édition. Maloine; 2009. p. 199.
- [29] SNFGE. Constipation chronique [Internet]. 2017 [visité le 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/constipation-chronique>
- [30] Ducrotté P. Constipation et traitements par les opioïdes. *Physiopathologie et prise en charge*. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. sept 2009;10(4):171-7.
- [31] Clère F. Constipation induite par les opioïdes : état des lieux et nouvelles approches. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. oct 2009;10(5):237-43.
- [32] Gourcerol G, Lemaire A. Prise en charge de la constipation induite par les opioïdes : regards croisés d'un gastroentérologue et d'un médecin de la douleur. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. sept 2020;21(4):147-54.
- [33] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The Prevalence, Severity, and Impact of Opioid-Induced Bowel Dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med*. janv 2009;10(1):35-42.
- [34] Daoust R, Paquet J, Cournoyer A, Piette É, Morris J, Lessard J, et al. Side effects from opioids used for acute pain after emergency department discharge. *The American Journal of Emergency Medicine*. avr 2020;38(4):695-701.
- [35] Kallel N, Charmi Z, Khemekhem R, Msaad S, Yangui I, Kammoun S. Constipation induite par les opioïdes chez les patients suivis pour cancer du poumon. *Médecine Palliative - Soins de support - Accompagnement - Ethique*. déc 2020;19(6):356-60.
- [36] Ducrotté P, Milce J, Soufflet C, Fabry C. Prevalence and clinical features of opioid-induced constipation in the general population: A French study of 15,000 individuals. *United European Gastroenterol j*. juin 2017;5(4):588-600.

[37] Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med.* 2017;18(10):1837-63.

[38] SFAP. Prévention et traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. 2008.

[39] Les traitements de la constipation chez l'adulte [en ligne]. VIDAL. [visité le 14 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>

[40] Nguyen A. Pharmacologie des opioïdes. 2018 nov; Université de Montréal.

[41] HAS. Commission de la transparence. 2015.

[42] Maisonneuve H, Fournier J-P. Construire une enquête et un questionnaire. *Revue des Etudiants en Soins Primaires & Chercheurs Toulousains.* oct 2012;2:7.

[43] CNOM. La démographie médicale en région Nord-Pas-de-Calais. 2015.

[44] CNOM. La démographie médicale en région Picardie. 2015.

Questionnaire de thèse – Constipation induite par les opioïdes.

Bonjour,

Dans le cadre d'un travail de thèse, je cherche à évaluer les pratiques professionnelles des médecins des Hauts-de-France dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes (CIO).

Ce questionnaire s'adresse à tous les médecins des Hauts-de-France **ayant terminé leur internat**, installés ou remplaçants.

1. Données démographiques des médecins interrogés :

Q1 - Vous êtes :

- Une femme
- Un homme

Q2 - Dans quel département exercez-vous ? (Si vous exercez dans plusieurs départements, merci d'indiquer le département d'exercice principal) :

- Nord
- Pas-de-Calais
- Somme
- Aisne
- Oise

Q3 - Quelle est votre tranche d'âge ?

- Moins de 30 ans
- 30-39 ans
- 40-49 ans
- 50-59 ans
- Plus 60 ans

Q4 - Êtes-vous thésé ?

- Oui
- Non

→ Si oui, en quelle année avez-vous soutenu votre thèse ? (Réponse ouverte)

Q5 - Êtes-vous installé ?

- Oui
- Non (= remplaçant)

→ Si oui, depuis quelle année ? (Réponse ouverte)

→ Si oui, quel est votre mode d'installation (Une seule réponse possible) ?

- Seul
- Cabinet de groupe
- Maison de santé pluridisciplinaire
- Autre : Indiquer

Q6 - Exercez-vous une activité hospitalière en plus de votre activité libérale ?

- Oui
- Non

Q7 - Quel est votre lieu d'activité (Une seule réponse possible, si vous exercez sur plusieurs lieux, merci d'indiquer votre lieu principal d'activité) ?

- Urbain
- Rural
- Semi-urbain

Q8 - Êtes-vous Maître de Stage Universitaire ?

- Oui
- Non

Q9 - Avez-vous une formation spécifique à la gestion de la douleur (Plusieurs réponses possibles) ?

- Non
- Un DU ou DIU
- Une Capacité
- Une Formation dispensée par un laboratoire (type soirée de formation ou séminaire)
- Autre : Précisez

Q10 - Avez-vous une formation spécifique aux Soins Palliatifs (Plusieurs réponses possibles) ?

- Non
- Un DU ou DIU
- Une Capacité
- Une formation dispensée par un laboratoire (type soirée de formation ou séminaire)
- Autre : Précisez

Q11 - Avez-vous une formation d'Education Thérapeutique du patient (Plusieurs réponses possibles) ?

- Non
- Un DU ou DIU
- Une Capacité
- Une formation dispensée par un laboratoire (type soirée de formation ou séminaire)
- Autre : Précisez

Q12 - Prescrivez-vous régulièrement des opioïdes (faibles ou forts) ?

- Jamais
- < 1 fois/mois
- ≥ 1 fois/mois
- ≥ 1 fois/semaine
- ≥ 1 fois/jour

2. La constipation induite par les opioïdes (= CIO) :

Q13 - Parmi ces molécules, quelles sont celles susceptibles d'entraîner une CIO (Plusieurs réponses possibles) ?

- Tramadol
- Néfopam
- Codéine
- Hydromorphone
- Paracétamol
- Morphine
- Kétoprofène
- Ixprim
- Fentanyl
- Codoliprane

Q14 - Quels sont les effets secondaires digestifs des opioïdes que vous connaissez (Plusieurs réponses possibles) ?

- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- RGO
- Exonération incomplète
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Ballonnement
- Dysphagie

Q15 - Quel est, selon-vous, le pourcentage de patient sous opioïdes présentant des symptômes digestifs ?

- 0%
- 25%
- 50%
- 75%
- 90%

Q16 - Quels sont les critères définissant une CIO ? (Plusieurs réponses possibles)

- Efforts de poussée
- Symptômes malgré des règles hygiéno-diététiques bien menées.
- Selles dures
- < 5 selles par semaine
- Symptômes nouveaux ou aggravés à l'initiation, au changement ou à l'augmentation d'un traitement opioïde
- ASP normal
- Sensation de blocage ano-rectal
- < 3 selles par semaines
- Impression d'exonération incomplète
- Manœuvres manuelles d'exonération

Q17 - Connaissez-vous une échelle d'évaluation du type de transit et si oui, laquelle ? (Un mot à donner)

Q18 - Quels sont, selon-vous, les facteurs favorisant une CIO ? (Plusieurs réponses possibles)

- Constipation antérieure
- Sujet masculin
- Opioïde fort vs opioïde faible
- Faible mobilité
- Traitement aiguë par opioïde
- Dosage fort du médicament
- Voie d'administration
- Traitement chronique par opioïde
- Nombre de prise quotidienne élevée

3. Pratique quotidienne et CIO :

Q19 - Dispensez-vous des recommandations hygiéno-diététiques à vos patients sous opioïdes ?

- Non
- Oui, systématiquement
- Oui, parfois

→ Si oui, Quelles sont les recommandations hygiéno-diététiques que vous dispensez à vos patients sous opioïdes ? (Réponses ouvertes)

Q20 - Concernant le traitement opioïde, que faites-vous face à l'apparition d'une CIO ? (Plusieurs réponses possibles)

- Pas de modification
- Diminution de posologie
- Changement pour un autre opioïde
- Changement pour un non opioïde
- Administration d'un laxatif

Q21 - Prescrivez-vous un traitement préventif de la constipation lors de l'introduction de traitements antalgiques opioïdes ?

- Oui
- Non

Q22 - Si oui : Quel traitement médical utilisez-vous en première intention ?
Si non : Si vous deviez en prescrire un, lequel utiliseriez-vous en première intention ? (Une seule réponse possible)

- Un laxatif de type stimulant (type Dulcolax®)
- Une hydratation par de l'eau Hépar®
- Un laxatif osmotique (Type Macrogol, Lactulose) – 1er
- Un laxatif de lest (Type Spagulax®, Transilane®) – 1er
- Un lavement type Normacol à réaliser si constipation > 3 jours
- Un lubrifiant (Type Lansoyl®)
- Un traitement de type PAMORA (Type Moventig®)
- Huile de Paraffine

Q23 - Et en deuxième intention si échec ?

- Un laxatif de type stimulant (type Dulcolax®) – Bonne réponse
- Une hydratation par de l'eau Hépar®
- Un laxatif osmotique (Type Macrogol, Lactulose) – Bonne réponse
- Un laxatif de lest (Type Spagulax®, Transilane®) – Bonne réponse
- Un lavement type Normacol à réaliser si constipation > 3 jours
- Un lubrifiant (Type Lansoyl®)
- Un traitement de type PAMORA (Type Moventig®)
- Huile de Paraffine – Bonne réponse

Q24 - Et en troisième intention, en cas d'échec ?

- Un laxatif de type stimulant (type Dulcolax®)
- Une hydratation par de l'eau Hépar®
- Un laxatif osmotique (Type Macrogol, Lactulose)
- Un laxatif de lest (Type Spagulax®, Transilane®)
- Un lavement type Normacol à réaliser si constipation > 3 jours
- Un lubrifiant (Type Lansoyl®)
- Un traitement de type PAMORA (Type Moventig®) – Bonne réponse
- Huile de Paraffine

Q25 - Chez un patient déjà naturellement constipé et nécessitant au long cours des laxatifs, sachant qu'il est déjà traité par MACROGOL, que lui proposez-vous lors de l'introduction d'opioïdes, **en première intention** ? (Une seule réponse)

- Un laxatif de type stimulant (type Dulcolax®)
- Une hydratation par de l'eau Hépar®
- Un laxatif osmotique (Type Macrogol, Lactulose)
- Un laxatif de lest (Type Spagulax®, Transilane®)
- Un lavement type Normacol à réaliser si constipation > 3 jours
- Un lubrifiant (Type Lansoyl®)
- Un traitement de type PAMORA (Type Moventig®) – Bonne réponse
- Huile de Paraffine

Q26 - Chez un patient déjà naturellement constipé et nécessitant au long cours des laxatifs, sachant qu'il est déjà sous MACROGOL, que lui proposez-vous lors de l'introduction d'opioïdes, **en cas d'échec** ?

- Un laxatif de type stimulant (type Dulcolax®) - Oui
- Une hydratation par de l'eau Hépar®
- Un laxatif osmotique (Type Macrogol, Lactulose)
- Un laxatif de lest (Type Spagulax®, Transilane®) - Oui
- Un lavement type Normacol à réaliser si constipation > 3 jours
- Un lubrifiant (Type Lansoyl®) - Oui
- Un traitement de type PAMORA (Type Moventig®)
- Huile de Paraffine - Oui

Q27 - Enfin, souhaiteriez-vous recevoir un algorithme de prise en charge de la CIO, inspiré de l'algorithme de Farmer, et participer à la seconde partie de notre étude qui nous permettra d'évaluer l'impact de cet outil sur vos prescriptions ?

- Oui (Si oui, merci de nous laisser votre adresse mail ci-dessous)
- Non

PRISE EN CHARGE DE LA CONSTIPATION INDUITE PAR LES OPIOIDES :
Audit des pratiques professionnelles des médecins généralistes des Hauts-de-France.

Introduction : Le nombre de patients douloureux bénéficiant d'un traitement morphinique et souffrant de leurs effets indésirables, notamment digestifs, avec en 1^{ère} ligne la constipation (CIO), est croissant. Sa mauvaise prise en charge peut aboutir à un arrêt des opioïdes, synonyme d'une prise en charge antalgique moindre.

Matériel et Méthode : Un audit de pratiques professionnelles a été réalisé à l'aide d'un questionnaire diffusé par mail, auprès de médecins généralistes, dans les Hauts-de-France.

Résultats : Les 167 réponses obtenues révèlent que la connaissance des opioïdes, de leurs effets 2^{aires} et de la CIO sont des sujets bien connus des MG. Malgré un manque de formations spécifiques sur le sujet, 10,2% à 37,2% des interrogés ont une démarche thérapeutique adaptée à la CIO.

Discussion : Le manque de formations complémentaires sur le sujet et de diffusion des recommandations semble expliquer en partie la prise en charge encore trop faible de la constipation induite par les opioïdes.

Conclusion : Dans le but d'améliorer la gestion de la constipation induite par les opioïdes, le développement des formations et la diffusion d'un algorithme en accord avec les recommandations de 2019 seraient deux axes à développer.

Mots-clés : Médecine générale ; constipation ; morphine ; douleur ; laxatifs ; analgésiques.

TAKING CARE OF OPIOIDS-INDUCED CONSTIPATION (OIC) :

Audit of the professional practices of Hauts-de-France general practitioners

Introduction : The number of patients in pain receiving morphine-based treatments and suffering from undesirable side effects, especially digestive ones with a focus on constipation (OIC), has been increasing. A suboptimal care of those side effects can lead to the patient putting an end to their opioids-based treatment, inducing insufficient analgesic care.

Material and Methods : An audit of the professional practices of general practitioners in Hauts-de-France was led through a questionnaire broadcasted via e-mail.

Results : The feedback we received from 167 physicians showed that the topic of opioids and their side effects including OIC was well-known by most general practitioners. Despite a lack of specific training on the matter, 10.2% to 37.2% of the surveyed physicians had a therapeutic approach that was suitable for OIC.

Discussion : The lack of complementary training on the matter and of broadcasting of professional recommendations appears to partially explain that opioids-induced constipation keeps being taken care of in a suboptimal way.

Conclusion : In order to improve the care given to opioids-induced constipation, developing training and broadcasting a decision-making algorithm in accordance with the 2019 official recommendations should be two areas of focus for the future.

Keywords : General practice ; constipation ; morphine ; pain ; laxatives ; analgesics.