UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANTALGIQUES OPIOÏDES ET DOULEUR CHRONIQUE : ÉTUDE CLINIQUE DU SEVRAGE

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Théa GENDARME

soutenue le : 3 juin 2022

Directrice de thèse : Madame la Professeur Laurence VIAN

JURY

Président : Pr Patrick POUCHERET,	Professeur et directeur du département de pharmacologie et physiopathologie - UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Montpellier.
1er assesseur : Pr Laurence VIAN,	Professeur de toxicologie - UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Montpellier.
2ème assesseur : Dr Sophie ROSINSKI,	Pharmacien adjoint à Canet dans l'Hérault.

REMERCIEMENTS

À Madame la Professeur Laurence VIAN, ma directrice de thèse,

Pour avoir accepté avec bienveillance de remplacer dans la dernière ligne droite mon ancienne directrice de thèse. Merci pour votre engagement, vos conseils, votre accompagnement qui ont été pour moi un nouveau souffle. Merci d'avoir été aussi disponible, je vous témoigne tout mon respect et ma reconnaissance.

À Madame le Docteur Véronique VESPERINI,

Pour m'avoir accompagné pendant mon stage hospitalier dans le service de la douleur au CHU de Montpellier. Merci de m'avoir proposé de réaliser cette petite étude clinique afin de me lancer sur l'élaboration de ma thèse. Merci de m'avoir accompagné dans la recherche d'article, pour votre intérêt et vos nombreux conseils qui m'ont aidé à la mise en forme de ce travail.

À Monsieur le Professeur Patrick POUCHERET,

Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse et pour l'attention que vous portez à mon travail. Merci d'être le professeur que vous êtes, dévoué envers ses étudiants, à l'écoute de nos besoins, inspirant et pour qui les heures de cours n'ont jamais été assez longues.

À Madame le Docteur Sophie ROSINSKI,

Pour m'avoir accueilli avec gentillesse au sein de la pharmacie de Canet. Ta façon de travailler, ton sérieux, ta rigueur, ton calme, ton intelligence et ta simplicité sont un exemple pour moi qui suis à l'aube de notre métier de pharmacien. Merci pour tes « astuces de Soso » qui continueront de m'éclairer ! Ta présence dans ce jury sonne pour moi comme une évidence tant j'aimerais que ma pratique ressemble à la tienne.

À Madame le Docteur Mireille SANTAPAU, ma titulaire,

Pour m'avoir laissé ma chance en m'offrant mon premier travail en pharmacie pendant ma troisième année d'étude. Merci à vous, à Monsieur le Docteur Xavier SANTAPAU et Madame le Docteur Monique NEYRAC, pour m'avoir chacun à votre manière transmis votre savoir. Je vous remercie ainsi que toute l'équipe pour m'avoir permis de grandir, de développer mes compétences, de prendre petit à petit plus confiance en moi. Merci à toi Roxane, mon binôme des samedis, pour ta patience, pour toutes les ordonnances que tu as dû contrôler ! Ta douceur et la confiance que tu as développé pour moi m'ont été essentielles.

À mes parents,

Pour m'avoir donné la force d'affronter toutes ces années loin de vous. Merci pour tous les billets d'avion dépensés pour venir me redonner le courage de persévérer. À toi papa, merci de m'avoir inculqué les valeurs du travail et du courage. À toi maman, pour ta tendresse, ta force de caractère et tes petits plats qui m'ont tant manqué. Merci à tous les deux pour votre amour et pour l'enfance incroyable que vous m'avez offert sur notre île de La Réunion que je chérie profondément. J'espère vous avoir rendu fier.

À mon grand frère, Tony,

Pour t'être occupé de moi pendant notre cohabitation de quelques mois lors de mon arrivée à Montpellier. Merci pour les heures passées au téléphone pour me faire rire et m'encourager. Merci pour tous tes aller-retours entre Paris et Montpellier pour venir me voir (même si je sais bien que tu venais aussi pour le soleil !). La distance avec nos parents a fait grandir notre complicité et je suis heureuse d'être ton ti catoune.

À ma belle-famille, Paule, Geneviève, Guy, Hélène et Jean-Jack,

Pour m'avoir accueilli avec autant de bienveillance dans votre famille. Vos encouragements m'ont aidé à chaque étape. Vous m'avez permis de me sentir moins loin des miens et jamais seule. À toi Geneviève, merci de m'avoir ouvert les portes de ta maison dès mon arrivée, de m'avoir proposé tant de fois de venir manger chez vous pour que je sorte de mes quatre murs, merci d'avoir agi comme une mère avec moi.

À mes amies, Anaïs, Christilla, Laura & Laura, Alexandra et Cécile,

Pour avoir rendu ces six années d'étude tellement plus colorées, joyeuses et rigolotes. Merci pour nos fous rires, nos sorties, nos moments de doutes et nos heures passées à nous plaindre. Merci d'avoir tant stressé avec moi à Veyrassi ! Votre présence et votre amour compte énormément pour moi.

Merci à tous ceux qui ont contribué de loin ou de prêt à ma réussite.

À mon fiancé, François, l'amour de ma vie,

Pour avoir été le soutien sans faille dont j'avais besoin. Merci d'être mon partenaire au quotidien depuis maintenant huit ans. Merci d'avoir quitté notre île pour me rejoindre, pour cet amour sincère. Merci de ne pas m'en avoir voulu de ne pas sortir tous les weekends avec toi parce que je devais réviser. Je sais que m'accompagner pendant ces études n'a pas été facile, on a traversé de nombreuses épreuves alors merci d'y avoir cru et de m'avoir poussé à croire en moi. On arrive enfin à ce moment qu'on a tant attendu, celui où la page des études se tourne enfin pour laisser place à une nouvelle aventure. À toi pour qui mon amour est infini.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I/ Les ANTALGIQUES OPIOIDES
1. Définition
2. Mécanisme d'action des opioïdes
   2.1. Le système opioïde endogène
   2.2. Opioïdes exogènes
3. Les opioïdes antalgiques
   3.1. Opioïdes faibles
   3.2. Opioïdes forts
4. Conséquences/Risques de l'utilisation des antalgiques opioïdes en traitement chronique
   4.1. Mésusage
   4.2. Tolérance
   4.3. Dépendance aux opioïdes de prescription
   4.4. Le syndrome de sevrage
   4.5. Cas particulier : Hyperalgésie
5. Pharmacoépidémiologie des opioïdes antalgiques en France

II/ LA DOULEUR
1. Définition de la douleur
2. Voies de la douleur
   2.1. Activation des nocicepteurs
   2.2. Les voies ascendantes de la douleur
   2.3. Les systèmes de contrôle de la douleur
   2.4. Neurotransmetteurs impliqués
   2.5. Médiateurs de la douleur
   2.6. Impact du système opioïde endogène
   2.7. Les types de douleur
   2.8. Chronicisation de la douleur : de la douleur aiguë à la douleur chronique
3. Prise en charge de la douleur chronique
   3.1. Le traitement de la douleur chronique
   3.2. Places des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte
4. Le Centre d'Évaluation et du Traitement de la Douleur
   4.1. Les objectifs du CETD
   4.2. Une équipe pluridisciplinaire
   4.3. Parcours du patient au CETD

III/ ÉTUDE CLINIQUE PROSPECTIVE CHEZ DES PATIENTS EN SITUATION DE SEVRAGE AUX OPIOÏDES AU SEIN DU CETD
1. Mise en place de l'étude
2. Population cible et circuit des données
3. Premiers entretiens à J0
4. J7, à la sortie de l'hospitalisation
5. Réévaluation à M+3 et M+6
6. Analyse des données entre J0 et M+6
   6.1. Les antalgiques opioïdes
   6.2. Échelle Numérique des douleurs séquellaires
   6.3. Évaluation de la prise d'opioïdes
   6.4. Le TENS
   6.5. Évaluation du retentissement de la douleur sur le quotidien des patients
   6.6. Conclusion de l'étude

CONCLUSION

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Classification des antalgiques en trois paliers.
Figure 2 : Récepteur opioïde couplé à une protéine Gi.
Figure 3 : Mécanisme d'action des récepteurs opioïdes.
Figure 4 : Le système opioïde endogène.
Figure 5 : Représentation schématique de l'analogie entre la morphine et les enképhalines endogènes.
Figure 6 : Ordonnance sécurisée pour les médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants sur ordonnance sécurisée.
Figure 7 : Échelle ORT.
Figure 8 : Échelle POMI.
Figure 9 : Évolution des décès directs dues aux opioïdes licites entre 2014 et 2019.
Figure 10 : Dualité des effets des opioïdes.
Figure 11 : Consommation des antalgiques en France en 2017.
Figure 12 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en France entre 2006 et 2017.
Figure 13 : Évaluation en % de la part des antalgiques opioïdes dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportées au réseau d'addictovigilance.
Figure 14 : Coupe de la moelle épinière.
Figure 15 : Le trajet de la douleur, documentation du CETD de l'Hôpital St-Eloi.
Figure 16 : Résumé du trajet de la douleur et de ses contrôles inhibiteurs
Figure 17 : Systèmes de contrôle de la douleur et Médiateurs impliqués.
Figure 18 : Voies ascendantes et descendantes de la douleur et neurotransmetteurs impliqués au niveau médullaire.
Figure 19 : Rôle de la substance P.
Figure 20 : Mécanisme d'action central des opioïdes.
Figure 21 : Sites d'action des opioïdes.
Figure 22 : Évolution de la douleur brève (cause unique) vers la douleur persistante et rebelle (facteurs multiples).
Figure 23 : Chronicisation de la douleur.
Figure 24 : Recommandations pour une prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par un traitement antalgique opioïde.
Figure 25 : Gêne causée par la douleur dans la vie quotidienne à M+3.
Figure 26 : Gêne causée par la douleur dans la vie quotidienne à M+6.
Figure 27 : Évaluation de l'humeur globale et du taux d'anxiété pendant la semaine précédant l'entretien.
Figure 28 : Interprétation du SCORE HAD pour la symptomatologie anxieuse.

Figure 29 : Interprétation du SCORE HAD pour la symptomatologie dépressive.
Figure 30 : Interprétation du SCORE HAD pour les symptomatologies anxieuses et dépressives.
Figure 31 : Satisfaction des patients.

TABLEAUX

Tableau 1 : Localisation des récepteurs opioïdes au niveau du système nerveux.
Tableau 2 : Implications fonctionnelles des trois récepteurs opioïdes au niveau central.
Tableau 3 : Implications fonctionnelles des trois récepteurs opioïdes.
Tableau 4 : Exemples d'affinité (k_i exprimé en µM) de 3 opioïdes antalgiques à leurs récepteurs.
Tableau 5 : Codéine, dihydrocodéine et poudre d'opium : posologie maximale et règlementation.
Tableau 6 : Tramadol, posologie maximale et règlementation.
Tableau 7 : Tableau d'équivalence en morphine en dose orale.
Tableau 8 : Opioïdes forts, posologie maximale et règlementation.
Tableau 9 : Tableau des principaux opioïdes et durée maximale de prescription.
Tableau 10 : Effet des opioïdes sur l'analgésie.
Tableau 11 : Questionnaire DN4.
Tableau 12 : Informations à donner aux patients.
Tableau 13 : Pathologies à l'origine du traitement par antalgiques opioïdes.
Tableau 14 : Données cliniques à l'inclusion.
Tableau 15 : Traitements et équianalgésie à J0.
Tableau 16 : Traitements et équianalgésie à J7.
Tableau 17 : Traitements et équianalgésie à M+3.
Tableau 18 : EN des douleurs séquellaires de 0 à 10.
Tableau 19 : Traitements et équianalgésie à M+6.
Tableau 20 : EN des douleurs séquellaires de 0 à 10 pour l'entretien à M+6.
Tableau 21 : Évolution des équivalences en morphine orale/jour pour chaque patient entre J0 et M+6.
Tableau 22 : Différence en pourcentage des doses en équivalent morphine orale par jour entre J0 et M+6.
Tableau 23 : Utilisation du TENS à J7, M+3 et M+6.
Tableau 24 : Moyenne de la gêne causée par la douleur pour les différentes variables dans notre population.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC :	Adénylate Cyclase
AINS :	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc :	Adénosine Monophosphate cyclique
AMPA :	Alpha-Methyl-Propionic-Acid
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS :	Agence Régionale de Santé
BDNF :	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique issu du cerveau)
CAARUD :	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CETD :	Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIDN :	Contrôles Inhibiteurs Diffus de la Nociception
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSAPA :	Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP :	Code de la Santé Publique
DCNC :	Douleurs Chroniques Non Cancéreuses
DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
DOP :	Dépendance aux Opioïdes de Prescription
DOR :	Delta Opioid Receptor (Récepteur Opioïde Delta)
DRAMES :	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
EN :	Échelle Numérique
ETP :	Éducation Thérapeutique du Patient
GABA :	Acide Gamma-Aminobutyrique
HAD :	Hospital Anxiety and Depression scale
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDS :	Hospitalisation De Semaine
IASP :	International Association for the Study of Pain
IM :	Intramusculaire
IRB :	Institutional Review Board (Comité Local d'Éthique Recherche)
IRSN :	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IV :	Intraveineuse
KOR :	Kappa Opioid Receptor (Récepteur Opioïde Kappa)
LC :	Locus Cœruleus
LI :	Libération Immédiate
LN :	Libération Normale
LP :	Libération Prolongée
MOP :	Mésusage aux Opioïdes de Prescription
MOR :	Mu Opioid Receptor (Récepteur Opioïde Mu)

MSO :	Médicaments de Substitution aux Opioïdes
NGF :	Nerve Growth Factor (Facteur de croissance nerveuse)
NMDA :	N-Methyl-D-Aspartate
NOR:	Noradrénaline
NRGP :	Noyau Réticulé Paragigantocellulaire
NRM :	Noyau Raphé Magnus
OIH :	Opioid Induced Hyperalgesia (Hyperalgésie induite par les opioïdes)
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORT :	Opioid Risk Tool
PAG :	Substance grise périaqueducale
PKC :	Protéine Kinase C
POMI :	Prescription Opioid Misuse Index
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SDC :	Structure spécialisée Douleur Chronique
SFETD :	Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur
SGPA :	Substance Grise Péri-Aqueducale
SNC :	Système Nerveux Central
SP :	Substance P
TENS :	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TRPV-1 :	Transient Receptor Potential Vanilloide 1 (Récepteurs activés par les molécules de la famille des vanilloïdes)
VDCC :	Canaux calciques voltage-dépendants
VEL :	Voies Extralemniscales
VL :	Voies Lemniscales

INTRODUCTION

L'exposition aux antalgiques opioïdes est relativement stable depuis plus de dix ans. Néanmoins, l'évolution des hospitalisations pour intoxication aux antalgiques opioïdes et celle des décès est significativement en hausse en France. Par ailleurs, le nombre de français traité par des antalgiques opioïdes forts (morphine, fentanyl ou oxycodone) a aussi presque doublé depuis 10 ans et cela principalement pour des douleurs non liées au cancer.

En France, la douleur constitue le premier motif de consultation chez le médecin généraliste et dans les services des urgences. La douleur chronique est une pathologie faisant partie des maladies chroniques très fréquentes. Elle touche 12 millions de français et seulement 3% d'entre eux bénéficient d'une prise en charge dans une structure spécialisée dans la douleur chronique (HAS, 2019). Cette maladie est à l'origine de dépenses importantes de santé, avec une augmentation de la consommation en soins, du nombre d'arrêts de travail et de la durée des séjours hospitaliers.

Les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses sont sous traitement médicamenteux depuis un certain temps pour la plupart d'entre eux. Cela aboutit parfois à une consommation d'opioïdes inappropriée à la situation. Dans certains cas, la prise en charge de ces patients a pu impliquer plusieurs prescripteurs et plusieurs molécules. Le risque de mésusage ou de dépendance est alors non négligeable dans cette population et son traitement nécessite souvent une réévaluation globale.

Face à la douleur, il s'avère nécessaire d'optimiser le parcours de santé en ayant recours à une structure de la douleur chronique. En effet, avec la complexité des situations cliniques qui mène parfois à des échecs de prise en charge, l'accompagnement du patient douloureux chronique nécessite souvent un recours à un Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (CETD).

C'est au sein du CETD du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, que j'ai réalisé un stage de trois mois qui s'inscrivait dans le cadre de ma 5ème année de pharmacie, durant lequel il m'a été proposé de mettre en place une étude clinique prospective afin d'évaluer le maintien d'une stratégie de décroissance en opioïdes chez les patients douloureux chroniques.

Après avoir présenté dans un premier temps, les opioïdes antalgiques et leurs limites, puis dans un second temps les principaux mécanismes physiopathologiques de la douleur, je décrirai les résultats de cette étude et les conclusions à en tirer.

I/ Les ANTALGIQUES OPIOIDES

1. Définitions

Le terme « opiacé » est le terme ancien utilisé pour désigner les molécules issues du pavot (*Papaverum somniferum*) telles que la morphine, la codéine et les molécules semi-synthétiques dérivant de ces alcaloïdes. Le terme « opioïde » a été utilisé pour désigner les peptides endogènes interagissant avec les récepteurs du même nom. Il s'applique actuellement à toute substance naturelle, semi-synthétiques ou synthétique dont l'effet résulte de son interaction avec les récepteurs aux opioïdes impliqués notamment dans la régulation de la douleur. (Suter *et al.,* 2015*)*

En 1986, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les antalgiques en trois paliers, des moins puissants aux plus puissants (Figure 1), distinguant 2 classes d'antalgiques opioïdes, les opioïdes faibles et les opioïdes forts. (Vargas-Schaffer, 2010)

Le palier I représente les **antalgiques non opioïdes**, comme le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), destinés aux douleurs légères.

Le palier II ou palier des **opioïdes faibles**, codéine, dihydrocodéine, tramadol, est destiné aux douleurs aiguës modérées à sévères ou aux douleurs insuffisamment soulagées par les antalgiques de palier I. Ils sont souvent associés au paracétamol. Certains (tramadol, dihydrocodéine) peuvent être également utilisés dans le traitement des douleurs chroniques.

Le palier III est celui **des opioïdes forts.** Il s'agit de la morphine et des substances apparentées telles que l'oxycodone, la méthadone, ou le fentanyl 100 fois plus puissant que la morphine. Ils sont destinés aux douleurs intenses non soulagées par les autres antalgiques. (ANSM, 2019a)

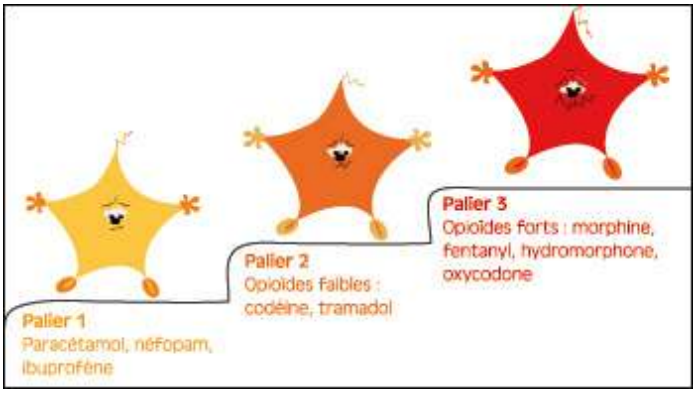

Figure 1 : Classification des antalgiques en trois paliers. (Institut National Du Cancer, 2022)

2. Mécanisme d'action des opioïdes

2.1. Le système opioïde endogène

Le système opioïde endogène est représenté par des **récepteurs opioïdes** qui sont très largement distribués dans le Système Nerveux Central (SNC) ainsi que dans plusieurs tissus périphériques et par des **peptides opioïdes endogènes** produits naturellement par l'organisme. (Maldonado, 2009)

- **Récepteurs opioïdes**

Il est répertorié quatre principaux récepteurs opioïdes : trois dits classiques : récepteurs **μ** (Mu Opioid Receptor (MOR)), **δ** (Delta Opioid Receptor (DOR)) et **κ** (Kappa Opioid Receptor (KOR)) et le quatrième dit non classique, nociceptine/orphanine ou FQ peptide. (Nubukpo, 2014)

Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à la protéine G inhibitrice (Gi/Go). La liaison de l'agoniste sur son site récepteur extracellulaire entraîne le détachement intracellulaire de la sous-unité alpha des sous-unités bêta et gamma entraînant l'inhibition de **l'adénylate cyclase** (AC) laquelle catalyse la synthèse de **l'Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPc)**, second messager intracellulaire, dont la concentration intra-cellulaire va donc diminuer. Il en résulte l'inhibition de l'activité des effecteurs de cette voie de signalisation, à savoir les canaux membranaires $\mathbf{Ca^{2+}}$ voltage-dépendants (diminuant de ce fait l'exocytose de vésicules intra-cellulaires contenant des neurotransmetteurs) et l'activation de la conductance des canaux $\mathbf{K^{+}}$ à l'origine d'une hyperpolarisation membranaire, diminuant ainsi l'activité cellulaire (Figure 2). (Maldonado, 2009 ; Calvino, 2019 ; Ayadi, 2021)

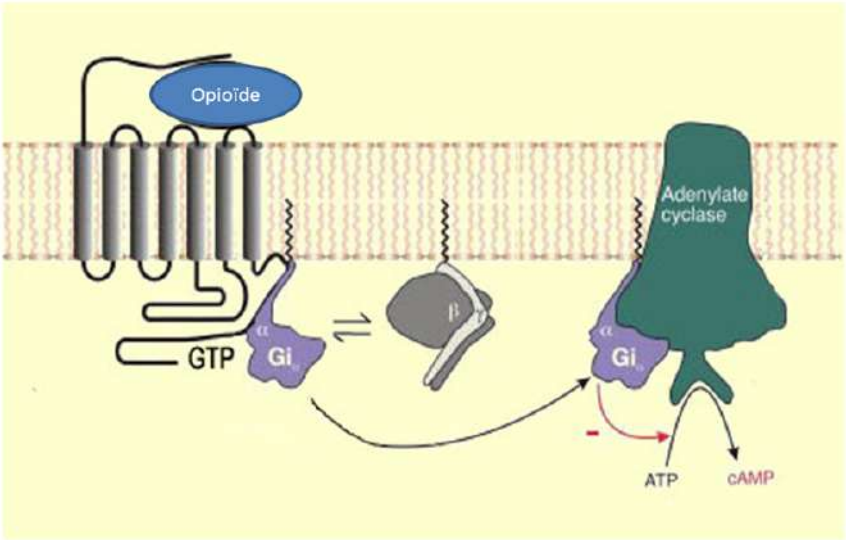

Figure 2 : Récepteur opioïde couplé à une protéine Gi. (Palli-Science, 2013)

La conséquence est la **diminution de l'excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs** (Figure 3).

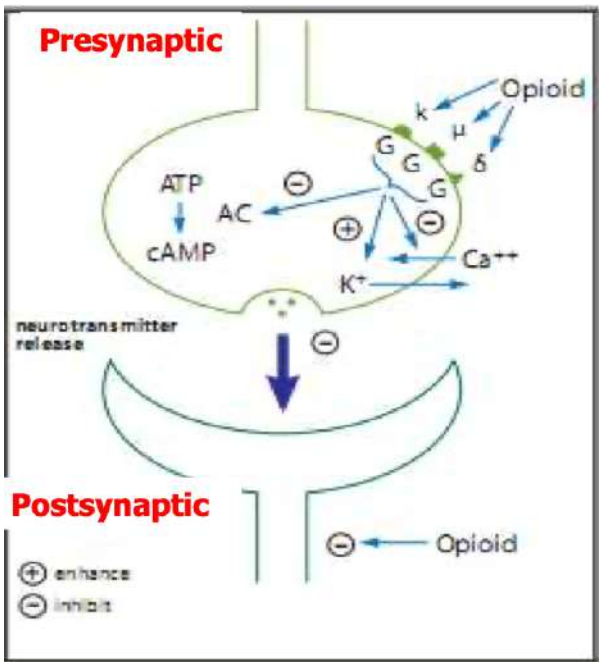

Figure 3 : Mécanisme d'action des récepteurs opioïdes. (N'Guyen, 2018)

Ces trois types de récepteurs opioïdes ont été identifiées au niveau du système nerveux central et d'autres tissus (vaisseaux, cœur, poumons, intestins, yeux, cellules inflammatoires/immunitaires circulantes…). On retrouve les récepteurs opioïdes en grande quantité dans les régions impliquées dans les fonctions motrices et sensorielles (thalamus, noyau interpédonculaire, plusieurs noyaux du tronc cérébral…) et dans les régions impliquées dans l'intégration et la perception sensorielle (amygdale, régions du cortex…) (Tableau 1). (Nubukpo, 2014)

Récepteurs	Localisation
Mu (μ)	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral Moëlle épinière Périphérie
Kappa (κ)	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébral Moëlle épinière
Delta (δ)	Cerveau Moëlle épinière

Tableau 1 : Localisation des récepteurs opioïdes au niveau du système nerveux.
(N'Guyen, 2018)

- **Les opioïdes endogènes peptidiques**

Trois familles de ligands peptidiques endogènes des récepteurs opioïdes ont été mises en évidence : les **endorphines**, **enképhalines**, et **dynorphines**. Ces peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde : la béta-endorphine manifeste une affinité préférentielle pour MOR, la met- et la leu-enképhaline montrent une meilleure affinité pour DOR, et les dynorphines et néo-endorphines pour KOR (Figure 4). Les trois récepteurs, MOR, DOR et KOR, lient les peptides opioïdes endogènes avec une faible sélectivité. Ces peptides endogènes et leurs précurseurs sont retrouvés à différents niveaux du SNC. (Gaveriaux-Ruff, 2008 ; Maldonado, 2012 ; Nubukpo, 2014 ; Calvino, 2019)

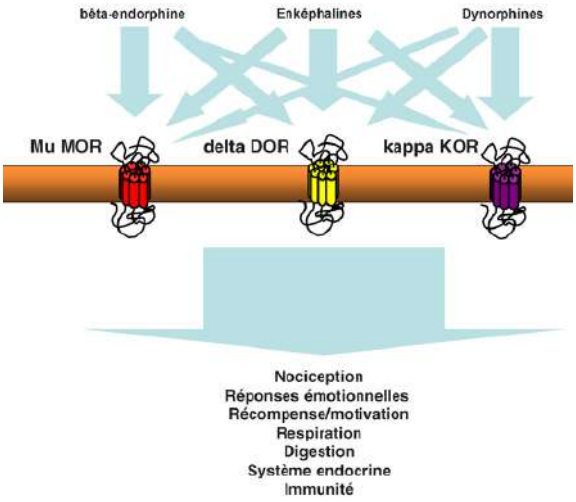

Figure 4 : Le système opioïde endogène. (Gaveriaux-Ruff, 2008)
MOR : récepteur opioïde μ, DOR : récepteur opioïde δ, KOR : récepteur opioïde κ.

Le **système opioïde endogène** contrôle en particulier **la perception de la douleur** et **la réponse au stress**, (Figure 4) (Gaveriaux-Ruff, 2008). Le tableau 2 mentionne l'implication fonctionnelle de chaque **récepteur opioïde** dans les **effets positifs (analgésie)** et **négatifs (dépression respiratoire, dysphorie, dépendance)** au niveau central. (Hajj, 2012)

Sous type de récepteur	Fonction
Mu (μ) *Pré et postsynaptique*	Analgésie au niveau spinal et supra-spinal* Sédation Propriétés euphorisantes Propriétés dépressives respiratoires (*au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau parabrachial*) Induction de la dépendance physique
Delta (δ) *Essentiellement présynaptique*	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal
Kappa (κ) *Essentiellement présynaptique*	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal Activité hallucinogène Myosis Sédation

Tableau 2 : Implications fonctionnelles des trois récepteurs opioïdes au niveau central. (Hajj, 2012)

2.2. Opioïdes exogènes

Les opioïdes exogènes sont représentés par les **substances illicites** (opium, héroïne, désomorphine, nouveaux produits de synthèse dérivés du fentanyl…) qui font partie de la liste des substances classées comme stupéfiants et les **antalgiques opioïdes**, classe pharmacologique de médicaments, comprenant par exemple la morphine, le tramadol, la codéine ou le fentanyl.

En fonction des principes actifs, ces médicaments suivent la règlementation des stupéfiants quant à leur prescription et délivrance.

Plus globalement, l'ensemble de ces composés sont appelés **morphinomimétiques**, mimant les effets de la morphine.

Ils sont à l'origine de nombreux symptômes en fonction de leur affinité pour les récepteurs opioïdes. (Tableau 3)

- ***Récepteur Mu***
  - Analgésie supra-spinale
  - Analgésie spinale
  - Analgésie périphérique
  - Dépression respiratoire
  - Euphorie
  - Sédation
  - Dépendance physique
  - Constipation
  - Rétention urinaire
  - Nausée, vomissements
  - Myosis

- ***Récepteur Delta***
  - Analgésie spinale
  - Analgésie supra-spinale
  - Dépression respiratoire
  - Nausée, vomissements

- ***Récepteur Kappa***
  - Analgésie spinale
  - Analgésie périphérique
  - Myosis
  - Sédation
  - Dysphorie

Tableau 3 : Implications fonctionnelles des trois récepteurs opioïdes. (Hermanns, 2012)

3. Les opioïdes antalgiques

La classe pharmacologique des opioïdes regroupe des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui se fixent sur les récepteurs opioïdes. Ils agissent sur le contrôle de la transmission du message nociceptif aussi bien au niveau central que médullaire. (Bonnet *et al.,* 2018a)

La morphine est considérée comme l'agoniste type des récepteurs opioïdes (Tableau 4).

	MOR	DOR	KOR
Morphine	0,09	0,6	0,0003
Codéine	5	6	0,2
Tramadol	58	43	2

Tableau 4 : Exemples d'affinité (k_i exprimé en µM) de 3 opioïdes antalgiques à leurs récepteurs. (Beaulieu, 2006)

Un certain nombre de pharmacophores sont responsables de l'activité analgésique, l'hydroxyle (OH) en position 3, le cycle aromatique en A et l'azote (Figure 5). (Hajj, 2012)

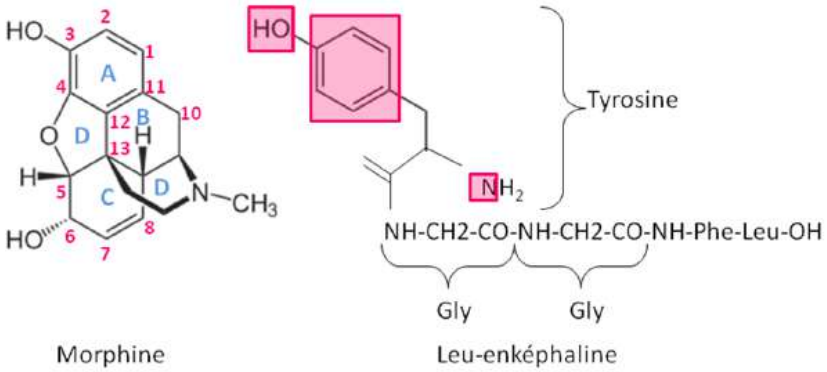

Figure 5 : représentation schématique de l'analogie entre la morphine et les enképhalines endogènes. (Les pharmacophores sont encadrés en rose) (Hajj, 2012)

Les opioïdes sont caractérisés par leur action sur les récepteurs opioïdes : (Suter *et al.,* 2015)

- Agonistes purs : leur activité intrinsèque est égale à 1. La majorité des opioïdes sont agonistes purs, par exemple : le fentanyl, la morphine, l'hydromorphone, la codéine, la méthadone, l'oxycodone. La différence en activité et efficacité est due principalement à la stimulation relative des trois récepteurs opioïdes ;
- Agoniste partiel : activité intrinsèque < 1. Par exemple : la buprénorphine ;
- Agoniste-antagoniste : action agoniste sur KOR avec une activité intrinsèque < 1 et action antagoniste sur MOR. Par exemple : la nalbuphine ;
- Antagoniste pur : activité intrinsèque = 0. Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs mu, delta et kappa. La forte affinité de la naloxone pour μ (affinité pour MOR > DOR > KOR) entraîne le déplacement des agonistes μ, d'où son utilisation dans les intoxications aiguës par les morphinomimétiques.

3.1. Opioïdes faibles

Ils agissent sur les mêmes récepteurs que la morphine et leurs mécanismes d'action sont donc semblable à ceux de l'agoniste pur, la morphine. Ils ont cependant une activité moins puissante que celle-ci et possèdent tous, à des degrés plus ou moins importants, les effets indésirables et contre-indications des opioïdes forts. Actuellement disponibles en France, ils sont la codéine, la dihydrocodéine, la poudre d'opium et le tramadol (Tableau 5). De plus, les abus et mésusage constatés avec la codéine et le tramadol ont conduit à une modification de leur règlementation.

La **codéine** est généralement plus efficace pour prévenir la douleur que pour la calmer. Ainsi, dans le traitement des douleurs chroniques, il est préférable de prendre ce médicament à intervalles réguliers sans attendre que la douleur s'installe.

Depuis le 17 juillet 2017, une prescription médicale est nécessaire pour l'achat d'un médicament contenant de la codéine quelle que soit la dose. Auparavant, lorsque les comprimés contenaient 20 mg ou moins de codéine, ils pouvaient être achetés sans ordonnance. Cette décision fait suite à l'augmentation des signalements de détournement de ces médicaments par des adolescents pour un usage récréatif. (Vidal, 2021a) La posologie maximale pour la codéine est 240 mg/24 heures.

La **poudre d'opium** est issue du pavot (*Papaver somniferum*) dont le latex séché donne l'opium. Elle est titrée à 10% en morphine base anhydre dans les deux spécialités (Lamaline® et Izalgi®). Malgré la présence de morphine dans ces deux médicaments, celle-ci est exonérée et ces deux spécialités sont inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses (Tableau 5).

Antalgiques	**Quantité max/prise**	**Quantité max/jour**	**Médicaments de la Liste 1.** **Ils sont disponibles avec une simple ordonnance.** **La durée de prescription est limitée à 12 mois (sauf exceptions).** **Aucun renouvellement n'est possible (sauf mention du médecin).**
Antarène codéine® ibuprofène 200/ codéine 30 mg	1 cp toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Antarène codéine® ibuprofène 400/ codéine 60 mg	1 cp toutes les 6 heures	3 cp/jour	
Claradol codéine® paracétamol 500/ codéine 20 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Codoliprane® paracétamol 400/ codéine 20 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Codoliprane® paracétamol 500/ codéine 30 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Klipal codéine® paracétamol 300/ codéine 25 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Klipal codéine® paracétamol 600/ codéine 50 mg	1 cp toutes les 6 heures	4 cp/jour	
Lindilane® paracétamol 400/ codéine 25 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Prontalgine® paracétamol 400/codéine 20/ caféine 50 mg	1 à 2 cp par prise toutes les 6 heures	6 cp/jour	
Dicodin® dihydrocodéine LP 60 mg	1 cp toutes les 12 heures	2 cp/jour	
Izalgi® paracétamol 500/ poudre d'opium 25 mg	1 gélule 1 à 4 fois/jour	6 gélules/jour	
Lamaline® paracétamol 300/ poudre d'opium 10/ caféine 30 mg	1 à 2 gélules, 2 à 3 fois/jour	10 gélules/jour	
Lamaline® paracétamol 500/ poudre d'opium 15/ caféine 50 mg	1 suppositoire, 2 à 3 fois/jour	6 suppositoires/jour	

Tableau 5 : Codéine, dihydrocodéine et poudre d'opium : posologie maximale et règlementation. (Vidal, 2021a).

De manière générale, l'association avec le paracétamol (Codoliprane®, Izalgi®…) permet d'augmenter l'effet antalgique.

Le **tramadol** est une molécule originale, analogue synthétique de la codéine, qui a de multiples cibles pharmacologiques : affinité modérée pour les récepteurs opioïdes, inhibition de la recapture de la sérotonine, inhibition de sa sécrétion, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, agoniste des récepteurs adrénergiques alpha. (Maurice-Szamburski, 2021)

C'est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. (Vidal, 2022a)

Ce médicament ne devra pas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par le tramadol est indispensable, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire. La posologie maximale pour le tramadol est 400 mg/24 heures (Tableau 6).

Depuis le 15 avril 2020, la prescription de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines (arrêté du 13 janvier 2020). (Légifrance, 2020) Passé ce délai, la poursuite du traitement par tramadol nécessite une nouvelle ordonnance médicale.

Cette mesure a été prise pour limiter le mésusage et le risque de dépendance associés à cette substance antalgique opioïde et mis en évidence par plusieurs enquêtes d'addictovigilance. (ANSM, 2020)

Antalgiques	Quantité max/prise	Quantité max/jour	Médicaments de la Liste 1.
Contramal® tramadol 50 mg	2 cp/prise toutes les 6 heures	400 mg/jour	**Ils sont disponibles avec une simple ordonnance.**
Topalgic® LP tramadol LP 100, 150, 200 mg	50 à 100 mg 2x/jour	150 à 200 mg 2x/jour	**La durée de prescription est limitée à 12 mois (sauf exceptions).**
Ixprim® tramadol 37,5 + paracétamol 325 mg	2 cp/prise toutes les 6 heures	8 cp/jour	**Aucun renouvellement n'est possible (sauf mention du médecin).**

Tableau 6 : Tramadol, posologie maximale et règlementation. (Vidal, 2021a)

Il faut souligner l'importance des conséquences cliniques du **polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6** impliqué dans la métabolisation hépatique des opioïdes. (Samer *et al.,* 2005)

En effet, la codéine produit 10% de morphine chez un individu bon métaboliseur pour le cytochrome 2D6 (60 à 70% de la population caucasienne). Si chez un individu métaboliseur lent (10 à 20% de la population caucasienne), une inefficacité antalgique de la codéine est mise en évidence, chez un individu métaboliseur ultrarapide (1 à 10% de la population caucasienne), la proportion de morphine formée augmente très vite induisant un risque de toxicité.

Il en est de même pour le tramadol, son métabolite O-déméthylé formé par le CYP 2D6 est pharmacologiquement actif, il présente une affinité environ 200 fois supérieure que le tramadol lui-même pour le récepteur opioïde μ. Les métaboliseurs ultrarapides du CYP 2D6 ont un risque majoré de surdosage. (Maurice-Szamburski, 2021)

A la différence de la codéine, le tramadol reste actif chez les individus métaboliseurs lents en raison de ses propriétés monoaminergiques. (Samer *et al*., 2005)

Indications des opioïdes faibles : traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ; des douleurs ne répondant pas à l'utilisation des antalgiques non opioïdes ; des douleurs aiguës sur une courte période (inférieure à trois mois) avec évaluation fréquente de la douleur et passage à un antalgique opioïde fort en cas d'inefficacité ; des douleurs chroniques, en traitement des poussées douloureuses ou en traitement de fond.

3.2. Opioïdes forts (Vidal, 2022b)

Ces antalgiques du palier III sont réservés aux douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques. Les **opioïdes agonistes purs (**dont la morphine est le produit de référence) **sont les analgésiques les plus puissants** actuellement disponibles, du fait de leur importante efficacité dans les douleurs par excès de nociception attestée à la fois par leur positionnement dans l'échelle de l'OMS et par leur utilisation dans la prise en charge des douleurs intenses et rebelles.

On retrouve : morphine (ex : Skénan®), oxycodone (ex : Oxycontin®), fentanyl (ex : Durogésic®), hydromorphone (Sophidone®), méthadone (Zoryon®) et nalbuphine (Nalpain®).

La **morphine** est le principal alcaloïde du pavot. Elle est l'antalgique puissant de référence (Vidal, 2022b). En effet, les quantités d'opioïdes prescrites sont traduites en équivalence en morphine afin de d'éviter une toxicité ou une diminution d'efficacité en cas de rotation d'opioïdes. Il existe ainsi des tableaux de conversion ou d'équianalgésie (Tableau 7).

Rédaction, vérification		
	Fonction	Nom
Rédigé par	Pharmacien Médecin	Sallerin B Cantagrel N
Vérifié par	CLUD groupe protocoles	Sallerin B, Olivier M

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	Opioïde de reference
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 à 10 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100 (d'après Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j
Fentanyl transmuqueux	**pas d'équianalgésie = titration obligatoire si introduction ou si changement de spécialité**	

* **Facteur de conversion** = dose de morphine orale/dose de l'opioïde (référence = Standards, Options et Recommandations, Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, 2002)

Tableau 7 : Tableau d'équivalence en morphine en dose orale. (Hôpitaux de Toulouse, 2016)

De nos jours, la morphine n'est plus réservée aux cas extrêmes ou aux soins palliatifs. En effet, son utilisation est requise dans toutes les situations où les antalgiques de palier II sont insuffisants, à la condition que la cause de la douleur ait bien été identifiée.

Dans le cadre de douleurs d'origine non cancéreuse, son utilisation doit être d'une durée la plus courte possible et faire l'objet d'un « contrat moral d'utilisation » entre le patient et le médecin prescripteur.

La morphine est de préférence administrée sous forme orale (solutés buvables, comprimés, gélules) (Tableau 8) mais il existe également des formes injectables, administrées en perfusion avec une pompe, qui peuvent être délivrées en continu ou contrôlées par le patient.

La dose initiale de morphine chez l'adulte est de 10 mg toutes les 4 heures, cette dose sera augmentée progressivement jusqu'à obtention du soulagement de la douleur. L'arrêt du traitement est également progressif pour éviter un syndrome de sevrage. La constipation est un effet indésirable constant et persistant qui nécessite le recours systématique à un traitement laxatif, associé à des règles hygiéno-diététiques. (Vidal, 2022b)

Le **Fentanyl** est 100 fois plus puissant que la morphine. On l'administre par des dispositifs transdermiques (patchs) qui diffusent la substance pendant 72 heures, ou bien, pour obtenir un effet rapide, par diffusion à travers les muqueuses buccales ou nasales.

Antalgiques	Quantité max/prise/jour	
Actiskenan® morphine 5, 10, 20, 30 mg	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur.	**Médicaments de la liste des stupéfiants.** **Ils nécessitent une ordonnance sécurisée.** **Renouvellement limité à 7 jours ou 28 jours selon le médicament.** **Pas de chevauchement d'ordonnances (sauf mention du médecin).**
Oramorph® morphine 10 mg/5 ml, 20 mg/ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur.	
Sevredol® morphine 10, 20 mg	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur.	
Moscontin® LP morphine LP 10, 30, 60, 100, 200 mg	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur. Dose quotidienne répartie en 2 prises espacées de 12 heures.	
Skénan® LP morphine LP 10, 30, 60, 100, 200 mg	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur. Dose quotidienne répartie en 2 prises espacées de 12 heures.	
Morphine (chlorhydrate) Aguettant® morphine 0,1 mg/ml, 10 mg/ml, 40 mg/ml solution injectable	La posologie est strictement individuelle, elle sera adaptée progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur.	
Oxynorm® oxycodone 5, 10, 20 mg	Adulte à partir de 18 ans : 5 mg toutes les 4 à 6 heures. Cette posologie peut être augmentée quotidiennement en fonction du résultat sur la douleur. Chez les patients antérieurement traités par un autre dérivé de l'opium, la dose initiale peut être plus élevée.	
Durogésic® fentanyl dispositif transdermique (25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h)	Adulte : la posologie est strictement individuelle et adaptée par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur et de l'état médical du patient. Ce médicament remplace généralement la morphine par voie orale lorsque la douleur est stabilisée.	
Sophidone® LP hydromorphone LP 4, 8, 16, 24 mg	L'action de ce médicament est lente et prolongée. La posologie est à adapter progressivement par le médecin en fonction de l'intensité de la douleur. 4 mg d'hydromorphone correspondent à environ 30 mg de morphine.	
Nalpain® nalbuphine 20 mg/2 ml solution injectable	Adulte : 10 à 20 mg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, pouvant être renouvelée toutes les 3 à 6 heures, selon les besoins, sans dépasser 160 mg/jour.	
Zoryon® méthadone 5, 10, 20, 40mg gélule/sirop	La posologie de chaque patient est déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d'addiction) et de l'objectif thérapeutique.	

Tableau 8 : Opioïdes forts, posologie maximale et règlementation. (Vidal, 2022b)

L'**oxycodone** est un antalgique aussi puissant que la morphine (le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'oxycodone par rapport à la morphine est d'environ 1,5-2).

L'**hydromorphone** est un agoniste des récepteurs opioïdes μ et δ. Il est un peu plus puissant que la morphine (le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5). Il a une durée d'action de douze heures et est indiquée pour soulager les douleurs intenses lorsque la morphine ne suffit pas ou est mal tolérée.

La **méthadone** est un antalgique opioïde synthétique puissant. C'est un agoniste principalement des récepteurs opioïdes μ, mais aussi des récepteurs δ et κ. Deux autres activités (antagonisme du N-méthyl-d-aspartate (NMDA) et inhibition de la recapture des monoamines) contribuent à ses effets analgésiques tout en limitant le phénomène de tolérance.

La méthadone est utilisée dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes. Seule la spécialité Zoryon® a l'indication pour le traitement des douleurs cancéreuses modérée à sévères spécifiquement en cas d'échec des autres antalgiques de palier III.

La **nalbuphine** est 2 fois plus puissante que la morphine. Elle est administrée en injections dans les douleurs aiguës et agit pendant deux à quatre heures.

Indications des antalgiques opioïdes forts : douleurs cancéreuses intenses ou réfractaires aux antalgiques opioïdes faibles (morphine, fentanyl transdermique, fentanyl transmuqueux, oxycodone, hydromorphone) ; les douleurs non cancéreuses intenses et réfractaires aux autres antalgiques (morphine, fentanyl transdermique, oxycodone) à l'exception des douleurs fonctionnelles/nociplastiques et des céphalées.

<u>Modalités de prescription et de délivrance des antalgiques de palier III :</u>

La prescription des antalgiques opioïdes forts se fait sur une **ordonnance sécurisée** (Figure 6).

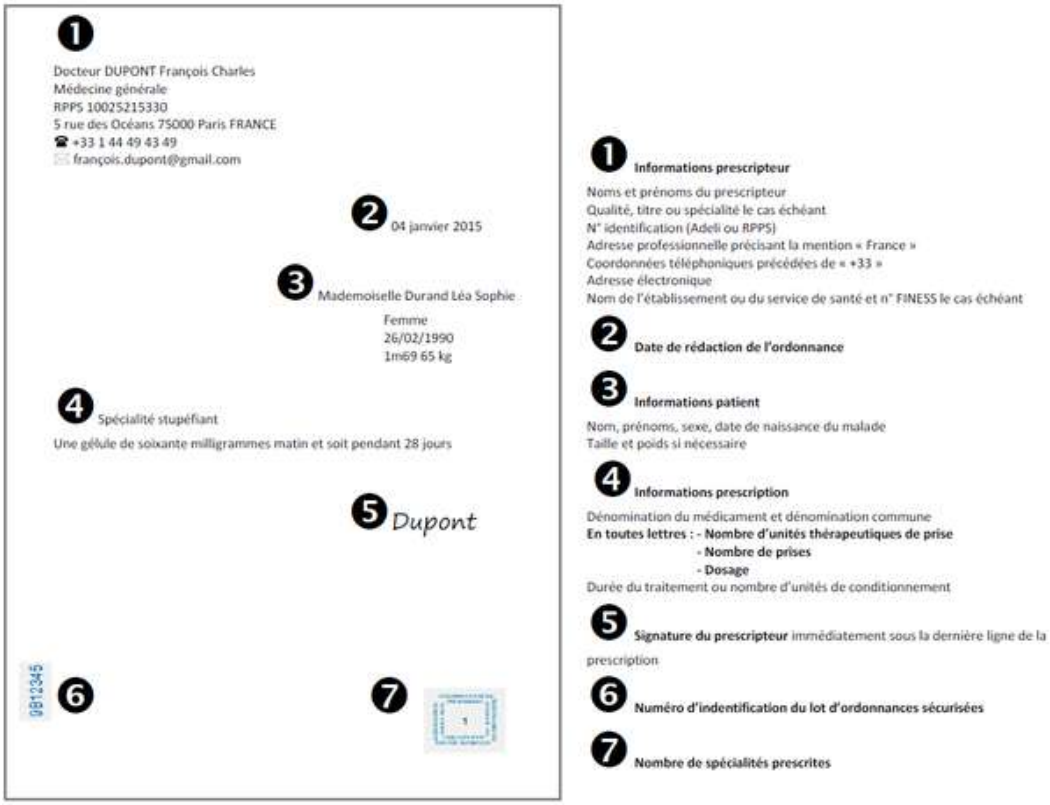

Figure 6 : Ordonnance sécurisée pour les médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants sur ordonnance sécurisée. (Meddispar, 2021)

- Cette prescription doit suivre les règles spécifiques liées à la prescription et à la dispensation des stupéfiants. En effet, l'ordonnance doit être sécurisée et **en toutes lettres** (article R 5132-6 du Code de la Santé Publique (CSP)).
  Le médecin prescripteur doit inscrire le **nom de la spécialité et son dosage** ; le **nombre d'unités par prise et le nombre de prises** ; la **durée de prescription**, qui ne peut excéder 28 jours et peut-être réduite à 14 ou 7 jours selon les médicaments (Tableau 9) ; le **nombre de lignes** de médicaments prescrits doit apparaître dans le carré de micro-lettres en bas à droite de l'ordonnance ; **le nom du pharmacien** choisi par le patient pour la délivrance du traitement doit être inscrit sur l'ordonnance (L. 162-4-2 du code de sécurité sociale).

Tableau des principaux opioïdes et durée maximale de prescription

Spécialités concernées	Formes	Durée maximale
Opioïdes voie injectable		
MORPHINE (chlorhydrate de morphine) amp : 10-20-50-100-200-400-500 mg	Ampoules injectables	7 J avec système actif de perfusion : 28J
OXYNORM® INJECTABLE (chlorhydrate d'oxycodone) 10 mg/ml : amp de 1 ml, 2 ml, 20 ml 50 mg/ml : amp de 1ml	Ampoules injectables	
Opioïdes voie orale		
Sulfate de morphine ORAMORPH ® : Flacon compte goutte : 20 mg/1 ml Unidose : 10-30-100 mg/5ml	LN/4h	28J
ACTISKENAN® gél : 5-10-20-30 mg SEVREDOL® cp sécable : 10-20 mg	LN/4h	
MOSCONTIN® LP cp : 10-30-60-100-200mg SKENAN ® LP Gél : 10-30-60-100-200mg	LP/12h	
KAPANOL® LP Gél : 20-50-100 mg	LP/24h	
Chlorhydrate d'oxycodone Gél : 5-10-20 mg (OXYNORM®) cp orodispersible : 5-10-20 mg (OXYNORMORO®)	LN/4h	
Chlorhydrate d'oxycodone (OXYCONTIN® LP) cp :5-10-15-20-30-40-60-80-120 mg	LP/12h	
Chlorhydrate d'hydromorphone SOPHIDONE® gél : 4-8-16-24 mg	LP/12H	
Opioïdes voie transdermique		
Fentanyl (µg/h) 12-25-50-75-100 µg/h DUROGESIC® et génériques MATRIFEN®	Patch transdermique /72H	Prescription 28J Délivrance fractionnée 14J
Fentanyl (µg) Opioïdes voie transmuqueuse LI		
buccal : Cp avec applicateur ACTIQ® : 200-400-600-800-1200-1600 Cp gingival : EFFENTORA® : 100-200-400-600-800 Cp sublingual : ABSTRAL® : 100-200-300-400-600-800 RECIVIT ® :67-133-267-400-533-800 Film orodispersible : BREAKYL® : 200-400-600-800-1200 Intra nasal : INSTANYL® : 50-100-200 PECFENT® : 100-400	Dispositif transmuqueux	Prescription 28J Délivrance fractionnée 7j

Tableau 9 : Tableau des principaux opioïdes et durée maximale de prescription. (Hôpitaux de Toulouse, 2016)

LP= Libération Prolongée (durée d'action 12 h) ; LN= Libération Normale (durée d'action 4 h) ; LI= Libération Immédiate (durée d'action 1h30)

- Le pharmacien peut délivrer des stupéfiants uniquement si l'ordonnance lui est présentée **dans les 3 jours** (délai dit de « carence ») suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente. Au-delà de ce délai, le traitement est délivré uniquement pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.
- Le pharmacien doit inscrire les mentions suivantes sur l'ordonnance : **timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée, la quantité délivrée en unités de prise**.
- Une nouvelle prescription ne peut être établie ni exécutée par le même praticien pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Si le prescripteur en décide autrement, il doit porter sur l'ordonnance une mention expresse justifiant le **chevauchement**.
- Tout acte de délivrance et dispensation par le pharmacien doit être accompli avec soin et attention (art R.4235-12 du CSP) selon les règles de bonnes pratiques et cet acte doit être assuré dans son intégralité par le pharmacien (art R. 4235-48 du CSP).
- Le pharmacien ne peut refuser la délivrance, sauf si l'intérêt de la santé du patient l'exige. Il informe alors le prescripteur de ce refus et en fait mention sur l'ordonnance (art R. 4235-61 du CSP). (Conseils Nationaux de l'Ordre des Pharmaciens et des Médecins, 2017), (Meddispar, 2021)

4. Conséquences/Risques de l'utilisation des antalgiques opioïdes en traitement chronique

L'efficacité antalgique des opioïdes est indissociable de leurs effets indésirables (tels que la dépression respiratoire, la constipation, la tolérance, la dépendance physique ainsi que les risques d'abus) liés à leur action agoniste sur les récepteurs opioïdes (Tableau 3).

La 5ème édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5), combine les anciens diagnostics d'abus de substances et dépendance à une substance du DSM-4 en un seul nouveau diagnostic de ***trouble d'utilisation de substance***. (Psychomedia, 2013)

Les propriétés psychotropes des opioïdes peuvent être à l'origine d'un trouble de l'utilisation : mésusage et/ou de l'ordre de l'addiction. Un traitement antalgique opioïde au long cours est parfois nécessaire, aboutissant alors fréquemment à une dépendance physique (due à une tolérance pharmacologique) entraînant un risque de symptômes de sevrage en cas d'arrêt trop brutal ou trop rapide des prises. (HAS, 2022)

En effet, la prescription prolongée des opioïdes pour le traitement d'une douleur rencontre des limites. Le développement d'une tolérance et la crainte d'abus et de dépendance sont les facteurs limitant l'accès aux analgésiques opioïdes. (INSERM, 2012)

Une méta-analyse incluant 12 publications soit 310 408 patients traités par des médicaments opioïdes pour des douleurs cancéreuses ou non, identifie une incidence d'abus ou de dépendance de 4,7% ; paradoxalement, le taux d'abus/dépendance était plus faible lors de traitement long (>3mois) ou avec des opioïdes forts. (Higgins *et al.,* 2018)

4.1. Mésusage

La notion de mésusage d'un médicament antalgique opioïde correspond à **tout usage non conforme aux conditions fixées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** que l'on retrouve dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'un médicament. Ce mésusage peut être aussi bien **le fait du prescripteur** (prescription en dehors de l'indication, non-respect d'une contre-indication…) que **du patient** (recherche d'un effet psychotrope non antalgique…). (Robinet *et al.*, 2019)

Si le mésusage fait par le patient correspond au **non-respect de la prescription faite par le médecin**, on parle de **Mésusage aux Opioïdes de Prescription (MOP)**. Cela complique l'adaptation du traitement. Il est donc impératif de suivre la prescription et de ne pas modifier les doses sans l'évaluation du médecin.

C'est une notion plus large que celle d'addiction qui elle répond à des critères diagnostiques très précis. Tous les moyens sont mis en œuvre pour éviter une addiction (envie non contrôlable de prendre le traitement, en dehors de la recherche d'un effet antalgique, et malgré les conséquences délétères (somatiques, psychologiques et sociales) de cette consommation). (Rolland *et al*., 2017)

La prévention d'un MOP démarre avant même l'initiation du traitement antalgique opioïde, par le **repérage des facteurs de risque.** Les personnes ayant déjà eu un problème d'addiction (au tabac, à l'alcool, à d'autres drogues ou à un autre médicament) ainsi que les personnes de moins de 45 ans sont des sujets prédisposés.

Des précautions particulières sont alors indispensables, une surveillance planifiée et personnalisée doit être systématique, avec une contractualisation de la prescription chez ces patients à risque.

- **Échelles d'évaluation de bon usage**

L'échelle ORT (Opioid Risk Tool) (Figure 7) permet **l'évaluation du risque d'addiction** avant la prescription d'un antalgique opioïde. Cet outil permet notamment de discriminer les patients à haut risque de ceux à bas risque de mésusage.

ECHELLE ORT : EVALUATIO DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	○	○	Alcool	○	○
Drogues illicites	○	○	Drogues illicites	○	○
Autre	○	○	Médicaments d'ordonnance	○	○
Age (sujet de 16 ans à 45 ans)	●	●	**TROUBLE PSYCHOLOGIQUE**		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	○	○	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	○	○
			Dépression	○	○

Figure 7 : Échelle ORT. (Webster & Webster, 2005)

Il faut faire la somme des points pour les cinq questions selon le genre du patient et en fonction du score obtenu, le risque de mésusage sera qualifié de faible à modéré. (Robinet *et al.*, 2019)

- Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ;
- Si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ;
- Si le score est > 7, le risque est élevé.

Un score modéré a élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans une douleur modérée à sévère. En revanche, cela nécessite d'être vigilant et de faire une surveillance régulière à chaque consultation avec, par exemple, les items de l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index).

L'échelle POMI (Figure 8) est utile au **dépistage des comportements de mésusage** d'un antalgique opioïde **en cours de traitement**.

Chaque réponse OUI compte pour 1 point, un score ≥ 2 est considéré comme positif et objective une situation de mésusage. (Kniseley *et al.,* 2008)

C'est un outil rapide et simple d'utilisation, pouvant être utilisé par tout professionnel de santé et même en autotest par le patient lui-même.

Une étude a été effectuée au sein de 86 pharmacies de la région Occitanie-Est afin d'évaluer le risque de mésusage des opioïdes prescrits pour des Douleurs Chroniques Non Cancéreuses (DCNC) chez des patients adultes en utilisant le questionnaire POMI. (Philip *et al.*,2021) Sur les 414 patients ayant accepté de participer, 45,4% avait un score (> 2/6) témoignant d'un usage à risque de leur traitement antalgique.

ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	**Oui**	**Non**
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?		
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUVELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?		
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESSENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?		
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		
Score :		

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2, il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

Figure 8 : Échelle POMI. (Knisely *et al*., 2008)

Les situations de MOP isolé correspondent le plus souvent à des cas de prises itératives de fortes doses d'opioïdes, dans un but différent de l'indication antalgique du traitement : en général pour un but anxiolytique, hypnotique, ou bien une recherche de plaisir ou d'apaisement du craving (désir irrépressible d'utiliser la drogue).

La prise en charge des patients présentant un mésusage ou une addiction n'est pas bien codifiée. Un suivi plus rapproché avec un encadrement plus strict des prescriptions par le médecin algologue voire un suivi conjoint avec un médecin addictologue seraient éventuellement des stratégies pertinentes pour adapter, voire arrêter la thérapeutique opioïde.

En l'absence de critère de dépendance, la prescription pourrait théoriquement être interrompue sans entrainer de symptômes de sevrage. Néanmoins, l'arrêt immédiat de l'opioïde est susceptible d'entraîner un arrêt de suivi du patient et une poursuite de la recherche de traitement auprès d'autres prescripteurs voire d'achats au marché noir. Il est donc important de **prendre le temps de réévaluer les causes et facteurs de vulnérabilité** possiblement en lien avec la situation (comorbidités psychiatriques, autres addictions, contexte socio-environnemental). Si ces facteurs sont identifiés il est alors possible que la situation de mésusage s'améliore.

En cas de réelle addiction à un antalgique opioïde, l'instauration d'un **traitement de substitution aux opioïdes** peut s'avérer être une alternative efficace. (Bonnet *et al.*, 2018b)

- **Abus et overdose en antalgiques opioïdes**

L'**abus** signifie une prise de doses supérieures à celle prescrite pour obtenir des effets psychoactifs majorés ou encore un soulagement plus efficace de la douleur. (Robinet *et al.*, 2019)

Le **surdosage** peut être due à une **dose trop forte** ainsi qu'à **une baisse de tolérance** après une période d'arrêt (la sortie d'hospitalisation ou de prison sont des situations à risque).

L'**overdose** est la prise excessive d'une substance, **susceptible d'entraîner la mort.** Dans le cas d'une intoxication aiguë simple ce phénomène est caractérisé par une triade typique : **coma** calme, hypotonique, hyporéflexique voire une simple sédation, **myosis bilatéral** serré en tête d'épingle et **bradypnée** (fréquence respiratoire <12/minute). Peuvent s'y associer une bradycardie sinusale et une hypotension. (Mégarbane, 2016)

La symptomatologie de l'overdose par opioïdes est **commune à tous les morphinomimétiques** ; même si certains peuvent être responsables d'autres symptômes : comme des convulsions, un syndrome sérotoninergique pour le tramadol. Ce qui va différer les opioïdes, ce sont les cinétiques d'installation et de résolution des signes. En effet, le délai de survenue et la durée des manifestations toxiques sont fortement dépendants de l'opioïde consommé. (Bonnet *et al.*, 2018b ; Mégarbane, 2016)

Le risque de surdosage en antalgiques opioïdes est **accru** chez les patients **consommateurs d'autres substances dépressives du système nerveux central** comme l'alcool, les benzodiazépines, des gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ainsi que chez les insuffisants respiratoires. L'overdose aux opiacés est une urgence vitale. L'objectif essentiel sera la **correction de l'insuffisance respiratoire** car elle peut aboutir à l'arrêt respiratoire.

En France, en plus des notifications spontanées de cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et de mésusage rapportés par les professionnels de santé, **les antalgiques opioïdes sont au centre d'enquêtes annuelles du réseau d'addictovigilance** : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES). Les résultats de l'enquête DRAMES de 2012, montrent que les opioïdes de prescription (hors médicaments de substitution aux opioïdes (MSO)) ont été impliqués dans 36 cas soit 12% des décès directs liés à des opioïdes (Rolland *et al*., 2017) et en 2019, ils représentent près de 10% des décès (Figure 9). (ANSM, 2019b) La morphine et le tramadol, sont les deux principes actifs les plus impliqués.

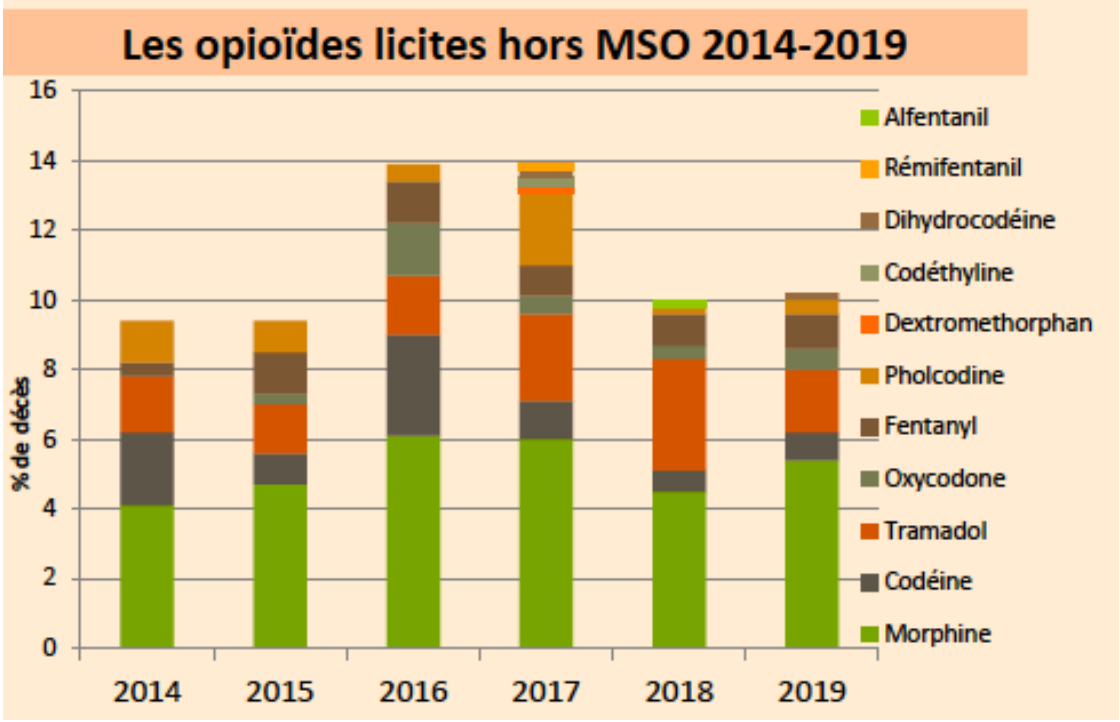

Figure 9 : Évolution des décès directs dues aux opioïdes licites entre 2014 et 2019. (ANSM, 2019b)

Pour prévenir le risque évolutif de la dépression respiratoire, l'antidote d'un surdosage aux antalgiques opioïdes est la **naloxone, antagoniste pur et compétitif des récepteurs opioïdes**. Cette molécule a un **délai d'action** qui varie de **0,5 à 2 minutes** après une injection Intra-Veineuse (IV). Son **effet** est de **courte durée**, soit 20 à 30 min environ en IV. Sa demi-vie d'élimination est de 1 heure, inférieure à la plupart des opioïdes, il faut donc surveiller l'état de vigilance du patient pour éviter un **risque d'effet rebond** pouvant nécessiter une nouvelle administration de naloxone. Chez les sujets en état de dépendance, la levée brutale et complète des effets morphiniques peut provoquer un **syndrome de sevrage**. (Vidal, 2022b)

Afin que la naloxone puisse être administrée en cas de surdosage suspecté ou connu aux opioïdes, pour une intervention de réanimation essentiellement soit dans un **cadre non médical** et dans l'attente d'une prise en charge médicale, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est mobilisée depuis 2015 et a proposé, après avis de la Commission des stupéfiants et des psychotropes, des modifications de la réglementation pour permettre un accès large et facilité à la naloxone. (Bonnet *et al.*, 2018c)

Dans ce cadre, l'ANSM a octroyé deux AMM pour des kits de naloxone prêts à l'emploi, en 2018 pour Nalscue®, naloxone unidose en **spray nasal**, et en mai 2019 pour Prenoxad®, naloxone en seringue préremplie pour **injection intramusculaire (IM)**.

A ce jour, on trouve actuellement en France et à la portée de tous, **2 kits prêts à l'emploi** de naloxone : (Vidal, 2022a)

- **Prenoxad® solution injectable intramusculaire en seringue pré remplie 2ml (0,91 mg naloxone/ml)**.
  La posologie recommandée est une dose de 0,4 ml.
  Prenoxad® est disponible depuis mai 2019 dans les établissements de santé, en Centres de Soin d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), en Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) et également dans les pharmacies de ville.

- **Nixoid® solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (naloxone 1,8mg)**.
  La posologie recommandée est de 1,8 mg de naloxone correspondant à une seule pulvérisation administrée dans une seule narine à l'inverse de Nalscue®, supprimé en 2021, qui nécessitait une pulvérisation dans chaque narine, à raison dans les deux cas d'un pulvérisateur pour une narine.

La naloxone en spray nasal et la naloxone IM ont la **même efficacité à posologie identique**. (Cochois, 2019)

Les différents programmes mis en place aux Etats-Unis ont mis en évidence que **l'information du patient** et **la mise à disposition de naloxone** auprès des populations à risque permet une **réduction du risque**. (Mégarbane, 2016)

4.2. Tolérance

La tolérance est un **état d'adaptation** dans lequel **l'exposition à une substance** induit des changements qui mènent à une **diminution d'un ou de plusieurs des effets de cette substance avec le temps**.

Deux principaux mécanismes sont décrits dans la tolérance aux opioïdes (Ayadi, 2021 ; SFPT, 2022) :

- *Up regulation* du système effecteur correspondant à une *up regulation* de l'adénylyl cyclase :
  - C'est le phénomène primordial impliqué dans la survenue de la tolérance aux opioïdes. Si après une stimulation aiguë des récepteurs μ par les opioïdes, il y a inhibition de l'adénylyl cyclase, après une stimulation chronique, il y a inversion de l'activité de l'adénylyl cyclase qui est alors suractivée à l'origine d'une augmentation de la perception de la douleur.
- *Désensibilisation des récepteurs μ :*
  - Par phosphorylation des récepteurs et découplage entre le récepteur et son système effecteur (la protéine Gi). Dès qu'une stimulation du récepteur μ est intense et prolongée, il se produit une phosphorylation du récepteur entraînant une baisse d'affinité quasi immédiate et une diminution de l'efficacité de la transduction.
  - Par *down regulation* (diminution du nombre de récepteurs à la surface de la cellule correspondant à une internalisation des récepteurs).

Ainsi, l'utilisation prolongée des opioïdes peut s'accompagner d'une diminution de la réponse analgésique qui n'est pas directement attribuable à la progression de la maladie et nécessite une escalade des doses pour obtenir une efficacité satisfaisante. La tolérance aboutit à une perte progressive d'effet et à la nécessité d'**augmenter les doses** pour obtenir le même résultat. (Ayadi, 2021 ; SFPT, 2022)

4.3. Dépendance aux opioïdes de prescription (DOP)

Le traitement des douleurs chroniques par opioïdes expose un **très petit pourcentage de patients** à devenir dépendants et une sélection rigoureuse écartant ceux qui ont une histoire d'abus de drogue ou d'alcool pourrait encore plus réduire ce nombre. (Althabegoïty & Shadili, 2018)

La **pharmacodépendance**, selon l'OMS, est définie comme « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression. (SFPT, 2022) Cette **dépendance physique** se manifeste par la survenue de symptômes spécifiques comportementaux et somatiques qui caractérise le **syndrome de sevrage**. Elle résulte des mécanismes d'adaptation

de l'organisme à une consommation prolongée. Elle peut être accompagnée d'un phénomène de t**olérance**. (ASAM, 2001 ; INSERM, 2012)

Le développement de la dépendance physique aux opioïdes met en jeu le système nerveux central. Le *locus coeruleus*, riche en récepteurs opioïdes μ, est la source des neurones noradrénergiques qui se projettent dans le système limbique et dans le cortex cérébral. L'activation chronique des récepteurs opioïdes μ du *locus coeruleus* induit une augmentation de l'activité des neurones noradrénergiques. Les récepteurs opioïdes δ sont aussi impliqués dans la dépendance physique aux opioïdes alors que le rôle des récepteurs opioïdes κ n'est pas clairement établi. (SFPT, 2022)

En aucun cas, la dépendance seule est le signe d'une addiction. La disparition du comportement addictif quand la douleur est contrôlée serait l'élément de diagnostic différentiel. Il faut distinguer la pharmacodépendance induite par un traitement chronique avec des médicaments, avec l'addiction qui est une forme extrême de pharmacodépendance avec un besoin irrépressible de prendre la substance (craving) et avec une perte totale du contrôle de la consommation de la substance qui aboutit à une désocialisation de l'individu (arrêt des études ou de l'activité professionnelle, abandon de la vie familiale, errance...). L'addiction survient quand plusieurs facteurs se conjuguent : produit (pharmacocinétique, pouvoir hédonique…), l'environnement (désinsertion sociale, perte des liens familiaux…), l'individu lui-même (génétique, troubles psychiatriques...) et le ressenti des effets psychotropes (soulagement, plaisir, aversion). (Robinet *et al.*, 2019 ; SFPT, 2022) Le terme de « pseudoaddiction » est évoqué par certains auteurs pour parler de la DOP. (Eid, 2016)

Le développement d'une dépendance aux opioïdes de prescription est inhérent à tout traitement prolongé par opioïdes, et peut survenir chez tout sujet, mais reste parfois symptomatique. (HAS, 2022) Elle est dans la plupart des cas **réversible**. Si on envisage de cesser la prise de ces médicaments, il faut diminuer graduellement les doses de façon à éviter un syndrome de sevrage. (Rolland *et al.*, 2017 ; Robinet *et al.*, 2019)

Tout un chacun peut développer une dépendance aux médicaments. Certains signes permettent de la reconnaitre :

- La consommation continue de médicaments en dépits de l'amélioration de l'état de santé ;
- Une augmentation de la consommation de médicaments à la suite de l'installation d'une tolérance à leurs effets ;
- La multiplicité des médecins prescripteurs et le fait de fréquenter plusieurs pharmacies.

En présence d'une DOP sans facteurs de risque associés, la question de la **durée du traitement antalgique** doit être posée. On peut alors décrire deux cas de figure (Rolland *et al.*, 2017 ; HAS, 2022) :

- S'il n'existe **pas de douleur résiduelle**, il est possible que le traitement opioïde ait été laissé plus longtemps que nécessaire. Dans cette éventualité, il est recommandé de

proposer **une réduction lente et planifiée** de l'opioïde. Cela peut être entrepris en médecine générale. Par ailleurs, il y a un risque que des **douleurs de sevrage** surviennent au cours de ce processus, surtout si la **baisse de dose est trop rapide**. Au début de la prise en charge du patient, il est primordial de le prévenir que la survenue de telles douleurs ne signifie pas que le traitement est nécessaire et qu'il devrait être maintenu, mais qu'il a entraîné un état de dépendance dont les signes de sevrage peuvent se manifester par des douleurs.

- S'il existe des **douleurs résiduelles**, il est recommandé de **reconsidérer l'indication douloureuse** pour laquelle l'opioïde a été prescrit. La prescription au long cours d'antalgique opioïde peut induire, elle-même, des **hyperalgésies** induites par les opioïdes correspondent à la majoration clinique des douleurs causée par les processus d'hypersensibilisation progressive des récepteurs opioïdes qui accompagnent les phénomènes de tolérance. La mise en place de **mesures pharmacologiques et/ou non pharmacologiques** visant à **soulager la douleur** du patient doit être un préalable avant toute stratégie de réduction de posologie de l'opioïde. En effet, une réduction amorcée sans prise en charge efficace de la douleur risque d'exposer le sujet à une majoration des douleurs et à un échec de la réduction des doses de l'opioïde.

En cas d'échec, il serait souhaitable de changer de molécule et d'en choisir une dont la diminution de dose est plus facile, toutefois aucune recommandation n'existe à ce sujet. A ce stade, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste de la douleur. (Rolland *et al.*, 2017)

La prévention du trouble de l'usage d'opioïdes débute par **l'application des règles strictes** de prescriptions des médicaments opioïdes mentionnées dans l'AMM. (HAS, 2022)

4.4. Le syndrome de sevrage

Il est caractérisé par un ensemble de signes et de symptômes**.** Ceux-ci peuvent se développer en quelques minutes ou quelques jours dans les situations suivantes : (Bonnet *et al.*, 2018d)

- Avant l'horaire de prise habituel de l'antalgique opioïde : le matin au réveil, en fin d'après-midi ;
- Lors d'un retard ou oubli de prise de l'antalgique opioïde ;
- Lors d'une diminution de la dose ou lors d'un arrêt brutal de l'antalgique opioïde ;
- Lors de la prise trop rapide d'un autre médicament antagoniste opioïde ou agoniste partiel en plus de l'antalgique opioïde : naloxone, buprénorphine ;
- En cas d'usage répété uniquement de médicaments à libération immédiate (sans forme à libération prolongée associée comme traitement de fond).

Ses manifestations sont liées à l'hyperactivité noradrénergique du *locus coeruleus*, secondaire à la levée du frein opioïde. (Rolland *et al.*, 2017)

Le sevrage des opioïdes est caractérisé par un ensemble de signes et de symptômes qui sont opposés aux effets aigus de ces médicaments. Les critères diagnostiques (dont les symptômes) sont ainsi mentionnés dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, DSM, publié par l'*American Psychiatric Association : (Psychomedia, 2016)

A. Présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :
    0. Cessation (ou réduction) d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines)
    1. Administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes
B. Trois (ou plus) des éléments suivants se développent en quelques minutes ou quelques jours après le critère A :
    0. Humeur dysphorique
    1. Nausées ou vomissements
    2. **Douleurs** musculaires
    3. Larmoiement ou rhinorrhée
    4. Dilatation pupillaire, piloérection ou transpiration
    5. Diarrhées
    6. Bâillement
    7. Fièvre
    8. Insomnie
C. Les signes ou symptômes du critère B entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
D. Les signes ou symptômes ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

La piloérection et la fièvre sont associées à un sevrage plus sévère et ne sont pas souvent observées dans la pratique clinique parce que les personnes ayant un trouble d'utilisation des opioïdes obtiennent généralement les substances avant que le sevrage devienne aussi avancé.

La vitesse et la sévérité du sevrage associées aux opioïdes dépendent de la demi-vie de l'opioïde utilisé. Les symptômes aigus de sevrage se résolvent après quelques jours. Les symptômes moins aigus peuvent durer des semaines ou des mois. Ces **symptômes** plus **chroniques** incluent **l'anxiété, la dysphorie, l'anhédonie et l'insomnie**.

Les phénomènes de rebond douloureux survenant en cas de tentatives d'arrêt apparaissent parfois comme une justification à maintenir le traitement alors qu'ils ne traduisent que la manifestation du symptôme de sevrage forçant à poursuivre le traitement. (Rolland *et al.*, 2017)

4.5. Cas particulier : Hyperalgésie

Une exposition prolongée aux opioïdes se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur, c'est-à-dire par une hyperalgésie induite par les opioïdes (Opioid Induced Hyperalgesia OIH), complication des traitements chroniques avec les antalgiques opioïdes. L'OIH est caractérisée par une sensibilité accrue aux stimuli douloureux (hyperalgésie) et non douloureux (allodynie). Dans l'OIH, la douleur est aggravée par une augmentation des doses et est paradoxalement améliorée en la réduisant voire la supprimant. Plusieurs mécanismes sont évoqués comme l'hétérodimérisation de MOR avec DOR à l'origine d'un récepteur aux propriétés nouvelles, l'activation de la voie excitatrice glutamatergique NMDA, l'augmentation de la synthèse de neuropeptides excitateurs et de leur libération puis plus récemment la dérégulation de l'homéostasie du Cl^- dans l'environnement des neurones spinaux nociceptifs. Ainsi, les opioïdes peuvent activer des systèmes inhibiteurs antinociceptifs et des systèmes activateurs pronociceptifs. L'effet obtenu (analgésie ou hyperalgésie/allodynie) résulte du déplacement de la balance d'un côté ou de l'autre des deux systèmes (Figure 10). (Calvino, 2013)

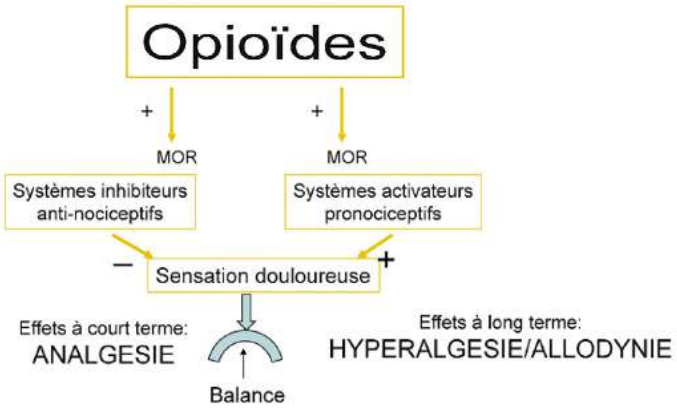

Figure 10 : Dualité des effets des opioïdes. (Calvino, 2013)

5. Pharmacoépidémiologie des opioïdes antalgiques en France

Les situations de mésusage ou de dépendance des opioïdes de prescription se sont répandues depuis les années 2000 en particulier aux Etats-Unis. Il y a été fait état d'une véritable « épidémie » avec une explosion des prescriptions d'antalgiques opioïdes, entre 2002 et 2010, principalement l'hydromorphone, l'oxycodone et l'hydrocodone. En 2016, 64 000 décès pour overdose d'opioïdes ont été enregistrés dont plus de la moitié des cas était liée à une prescription d'antalgique opioïde. (Rolland *et al*., 2017 ; Robinet *et al.,* 2019*)*

Cette augmentation de décès est liée à la consommation d'opioïdes soit issue de prescriptions médicales soit d'une prise illicite consécutive à la dépendance induite par ces opioïdes obtenus sur prescription. En particulier, suite à une campagne de communication agressive du laboratoire Purdue Pharma, auprès du milieu médical, pour promouvoir son

médicament, l'Oxycontin®, celui-ci a été prescrit massivement dans des états douloureux modérés, son risque d'addiction ayant été passé sous silence. (Kibaly *et al.,* 2021 ; Vearrier & Grundmann, 2021)

Quelle est la situation en France ?

Depuis le premier rapport de 1994 sur la prise en charge insuffisante de la douleur, (Neuwirth *et al*., 1994) avec notamment une sous-utilisation des antalgiques morphiniques, la prescription des antalgiques à base d'opioïdes a évolué. En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a fortement augmenté. Les indications de prescriptions se sont étendues aux DCNC. La place des opioïdes a également été définie au sein des recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique.

Il était nécessaire d'évaluer la consommation d'antalgiques opioïdes et leurs conséquences sur les populations exposées. (Robinet *et al.,* 2019*)*

Dans son rapport de février 2019, l'ANSM a fait le point sur l'évolution de la consommation des antalgiques opioïdes jusqu'en 2017 et les risques liés à leur mésusage. (ANSM, 2019a)

En 2017, les antalgiques opioïdes représentent 22% des antalgiques consommés. Parmi ceux-ci, viennent en tête les opioïdes faibles : le tramadol, seul ou associé, puis la codéine en association et la poudre d'opium associé au paracétamol suivi par les opioïdes forts, morphine, oxycodone et fentanyl (Figure 11).

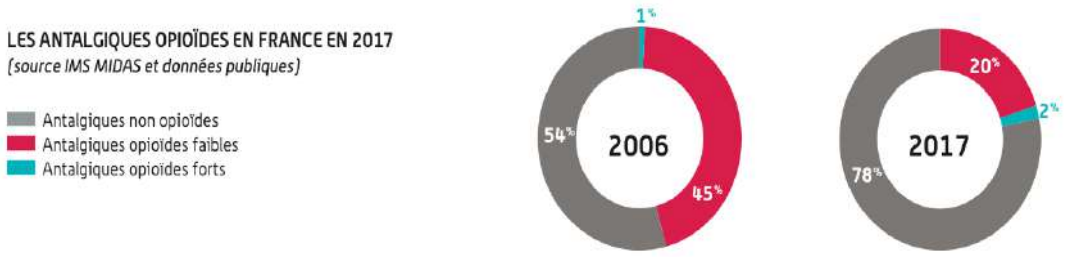

Figure 11 : Consommation des antalgiques en France en 2017. (ANSM, 2019a)

Le motif de prescription de la majorité des opioïdes faibles est une douleur aiguë (71,1%) alors que pour la majorité des opioïdes forts une douleur chronique telle que la douleur dorsale et l'arthrose représentant respectivement 21,6% et 7% des prescriptions d'opioïdes forts. Les médecins généralistes sont essentiellement les prescripteurs d'opioïdes (86,3% des faibles, 88,7% des forts). (ANSM, 2019a)

Concernant les opioïdes faibles, en 2011, le retrait du dextropropoxyphène, un des antalgiques (palier II) les plus prescrits, a été accompagné d'une augmentation de la consommation des opioïdes. Les recommandations concernant son remplacement étaient alors :

le paracétamol en première intention pour les douleurs faibles à modérées, et les opioïdes faibles à forts pour les douleurs plus intenses (ANSM, 2019a). Le tramadol, la codéine et la poudre d'opium en particulier, ont bénéficié de ce retrait pour le palier II. (Vidal, 2013 ; Vidal, 2018)

En 2017, 17% des français ont bénéficié d'au moins une prescription d'opioïde faible, témoignant d'une exposition conséquente de la population française. (Robinet *et al.*, 2019 ; Delage *et al.*, 2019) Parmi les opioïdes faibles, dix fois plus utilisés que les forts, **le tramadol est le plus consommé** avec une augmentation de +68% entre 2006 et 2017. (Delage *et al.*, 2019)

Concernant les opioïdes forts, en 2017, **la morphine** est le premier antalgique fort utilisé. **L'oxycodone** est l'opioïde qui marque la plus forte augmentation (+738% entre 2006 et 2017), sa consommation devenant proche de celle de la morphine (Figure 12*)*. Globalement, l'usage des antalgiques opioïdes faibles a diminué de 10% entre 2004 et 2015, alors que celui des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 74%. (OFMA, 2017)

Entre 2004 et 2017, la prescription d'opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse **a progressé** de 88 % et de 1180 % pour l'oxycodone. (OFMA, 2018)

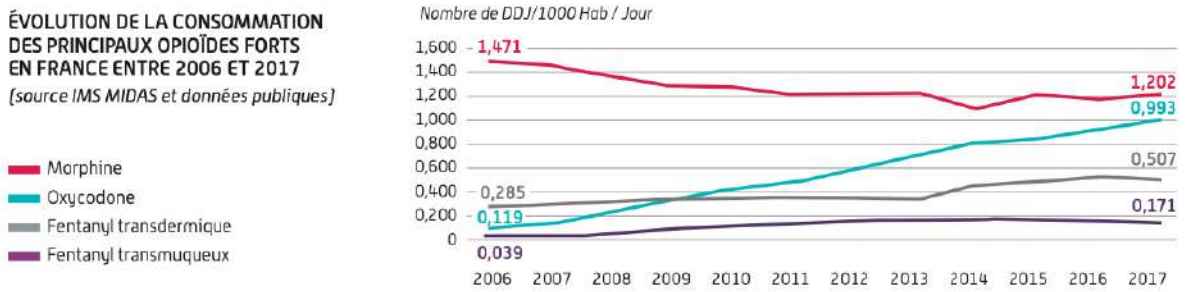

Figure 12 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en France entre 2006 et 2017. (ANSM, 2019b).

La consommation d'un opioïde n'est pas sans danger : elle expose à un risque d'abus, de mésusage et de risque addictif que les antalgiques opioïdes soient faibles ou forts, que le patient soit naïf ou non de traitement opioïde, avec des accidents de trouble de l'usage de substance ou non, et quelle que soit la durée du traitement (Figure 13).

Ces craintes se manifestent en particulier pour les traitements des douleurs chroniques non cancéreuses. (ANSM, 2019b ; Robinet *et al.*, 2019)

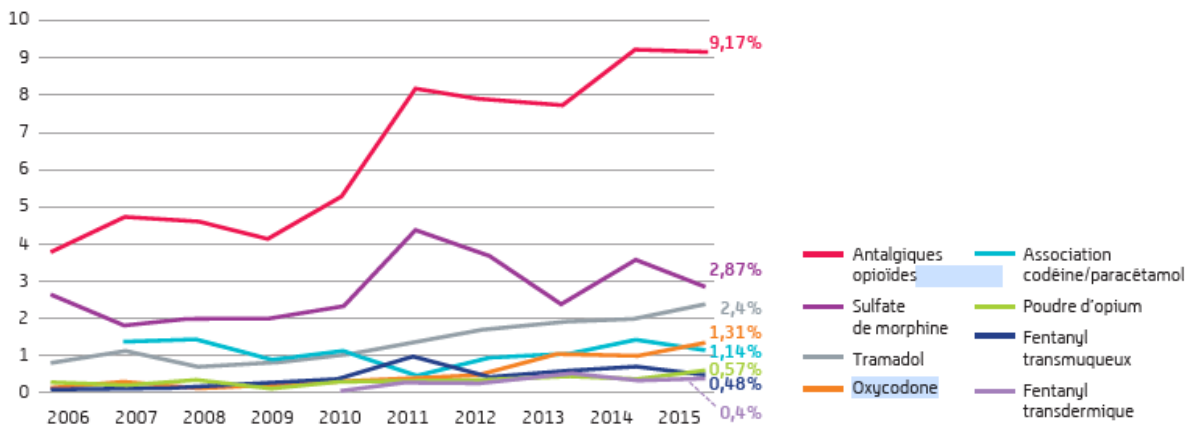

Figure 13 : Évaluation en % de la part des antalgiques opioïdes dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportées au réseau d'addictovigilance. (ANSM, 2019b)

Un risque de surdosage entraînant le décès est possible d'autant plus s'il y a une prise concomitante d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs. (ANSM, 2019b)

Le taux d'intoxications notifiées par les antalgiques opioïdes a presque doublé entre 2005 et 2016 (44 à 87 pour 10 000 notifications). Sur cette période, 49% concernaient des opioïdes faibles, 47% des opioïdes forts et 4% une association des 2 ; 78% de ces intoxications sont considérées comme graves.

Les trois substances les plus impliquées, en 2016, sont le tramadol, la morphine et l'oxycodone.

Concernant les décès, le nombre de décès par surdosage non intentionnel d'antalgiques opioïdes entre 2000 et 2015 a triplé, représentant sur cette période de 8,5 à 15 % de la totalité des décès par overdose.

II/ LA DOULEUR

1. Définition de la douleur

Selon la nouvelle définition officielle de l'International Association for the Study of Pain (IASP) proposée en 2020 : la douleur est une **expérience sensorielle et émotionnelle désagréable,** associée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en ces termes.

L'IASP y apporte les précisions suivantes, en particulier : la douleur est influencée, à des degrés divers, par des **facteurs biologiques, psychologiques et sociaux** ; la douleur et la nociception sont des phénomènes différents, la douleur ne peut être réduite à la seule implication des voies sensorielles ; les individus appréhendent le concept de la douleur à travers leurs propres **expériences de vie** ; et, bien que la douleur joue généralement un **rôle adaptatif**, elle peut avoir des **effets négatifs** sur le bien-être social et psychologique, en particulier. (Raja *et al*., 2020)

2. Voies de la douleur

2.1. Activation des nocicepteurs

Schématiquement, la cascade d'évènements conduisant à l'intégration des informations douloureuses met en jeu, **à la périphérie**, des récepteurs spécialisés, **les nocicepteurs**, activés par une grande variété de stimuli : mécanique, thermique, chimique, électrique…

Ainsi, on distingue les **nocicepteurs** ; les **mécanonocicepteurs**, activés par des stimuli mécaniques tels que pression et étirement ; les **thermonocicepteurs** répondant au chaud et au froid ; les **chémonocicepteurs** répondant aux molécules algogènes liées à l'inflammation ; et surtout les **nocicepteurs polymodaux**, les plus abondants, activés, par des stimuli mécaniques, chimiques ou thermiques. Ces derniers sont disséminés principalement dans la peau mais aussi au niveau des os, articulations, muscles, viscères… (Le Bars & Adam, 2002 ; Calvino, 2021)

Les nocicepteurs ont des caractéristiques communes telles qu'un **seuil élevé de déclenchement** (par exemple, les thermorécepteurs se déclenchent avant les nocicepteurs, ce qui nous permet de ressentir la chaleur avant la douleur à partir de 45°C), une activité dont l'intensité est **proportionnelle** à celle de la stimulation et une **capacité de sensibilisation** car une répétition du stimulus abaisse le seuil de déclenchement et augmente l'activité. Les nocicepteurs, donnent l'alerte et provoquent un message douloureux lorsqu'ils repèrent une situation nocive pour l'organisme.

Les nocicepteurs au niveau de la peau sont répartis de façon homogène, ce qui permet une bonne localisation de la douleur par opposition aux viscères où la douleur est plus difficile à localiser.

Quelle que soit sa nature, le stimulus doit aussi atteindre une certaine intensité pour pouvoir activer les nocicepteurs. Cette stimulation peut être soit **directe** c'est-à-dire exercée à leur niveau par des stimuli de haute intensité (chaleur, acidité...) soit **indirecte** par l'intermédiaire de molécules dites **algogènes** libérées par les cellules lésées et l'inflammation générée (Facteur de croissance nerveuse NGF, bradykinine, prostaglandines, histamine, sérotonine…) qui se développe au site de la lésion. (Calvino, 2011)

Les nocicepteurs sont des **terminaisons libres amyéliniques** liées à **2 types de fibres nerveuses** de petit diamètre : **C** (vitesse de conduction 0,2 à 4 m/sec) ou **Ad** (vitesse de conduction 4 à 20 m/sec). Les **fibres Ad** donnent la **première impression douloureuse** à type de **piqure**, **brève et bien localisée** tandis que les **fibres C** se présentent sous forme d'une douleur type **brulure** perçue **plus tardivement**, **prolongée**, **sourde et plus diffuse**. (Gillet & Pautonnier, s.d.)

Il est à noter que la stimulation des fibres myélinisées de gros calibre (fibres Ab) connectées à des récepteurs bien différenciés (corpuscules de Meissner par exemple) évoque une sensation tactile (stimulation non nociceptive). (Le Bars & Willer, 2004 ; Calvino, 2011)

Le **message** élaboré par ces **récepteurs sensoriels** rejoint la moelle épinière par l'intermédiaire des racines postérieurs des nerfs rachidiens ; les terminaisons centrales des fibres se situent dans la substance grise, au niveau de la **corne postérieure (dorsale)** de la moelle épinière (Figure 14), où elles vont établir des synapses avec des neurones relais. (Calvino & Grilo, 2006)

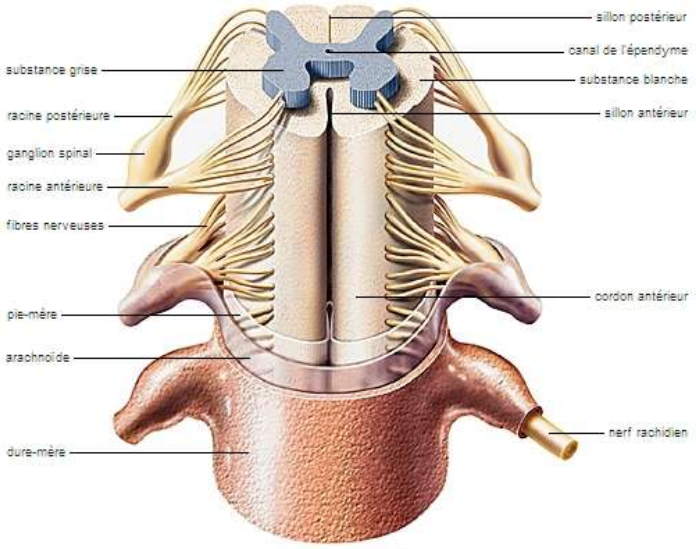

Figure 14 : Coupe de la moelle épinière. (Larousse, s.d.)

Cette coupe transversale de moelle épinière permet d'identifier, en particulier, la substance blanche (ensemble de faisceaux d'axones principalement myélinisés, ascendants ou descendants) et la substance grise (corps cellulaires des neurones et des cellules gliales) subdivisée en corne postérieure sensorielle et corne antérieure motrice.

Le message est ainsi transmis au niveau de la **moelle épinière** où sont libérés notamment deux neurotransmetteurs, la **Substance P** et **le glutamate**.

2.2. Les voies ascendantes de la douleur (Figure 15)

Après ce relais synaptique dans la **corne dorsale de la moelle épinière**, les informations sensorielles en provenance des afférences sensorielles primaires, sont conduites par des **faisceaux médullaires ascendantes** multiples au niveau supraspinal. Ces neurones ascendants post-synaptiques se projettent dans différents noyaux relais supraspinaux où seront intégrées les informations douloureuses, principalement dans la **formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus**.

C'est au niveau du **thalamus** que se trouvent les relais majeurs intégrant ces informations sensorielles vers le cortex pariétal cérébral où les caractéristiques du message nociceptif seront décodées : le cerveau pourra alors savoir d'où provient précisément la douleur, son origine, son intensité.

De même, l'information douloureuse se projette vers le **cortex frontal**, à l'origine des **réactions comportementales** ou vers le **cortex limbique** à l'origine de la **mémorisation et des réactions émotionnelles**. (Giniès *et al.*, 2013 ; Calvino, 2011 ; Calvino, 2021)

La compréhension que le cerveau aura du phénomène, conditionnera la façon qu'il aura d'interpréter la douleur. (Giniès *et al.*, 2013) Tout cela est un réseau qui analyse le processus douloureux et peut mémoriser la douleur.

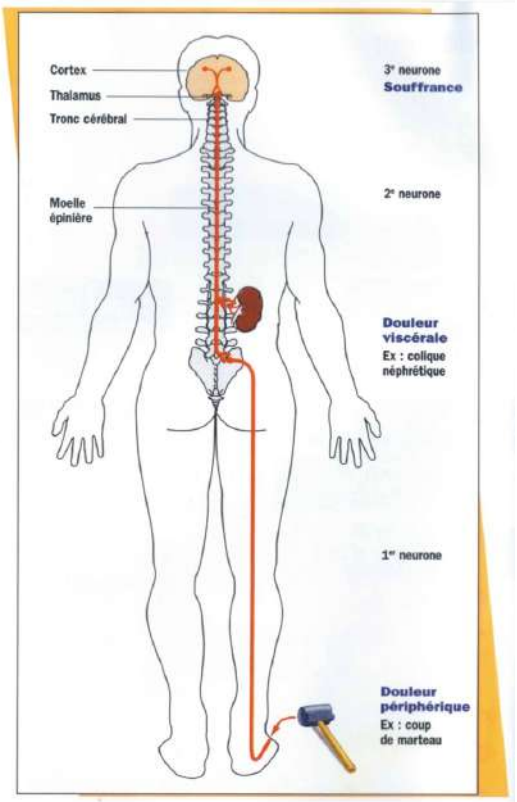

Figure 15 : Le trajet de la douleur, documentation du CETD de l'Hôpital St-Eloi. (CETD, s.d.)

2.3. Les systèmes de contrôle de la douleur (Figure 17)

La perception de la douleur peut être modulée tout au long de son trajet par la mise en jeu de **contrôles** exercés par des **réseaux de neurones** issus de structures aussi bien **spinales** que **supraspinales**. On distingue **trois catégories** de systèmes physiologiques de contrôle de la douleur (Figure 16) :

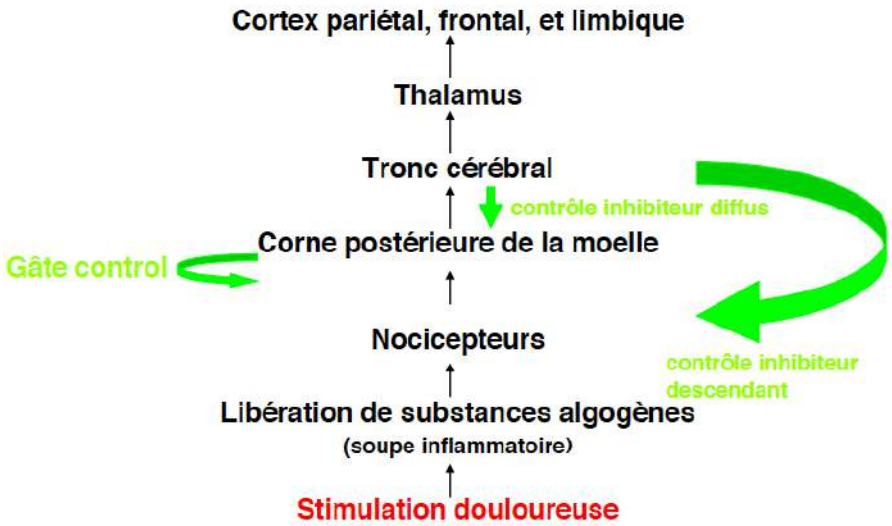

Figure 16 : Résumé du trajet de la douleur et de ses contrôles inhibiteurs. (Gillet & Pautonnier, 2012)

- **Les contrôles segmentaires spinaux : le « gate control »**

La **corne postérieure de la moelle épinière** est le premier lieu d'intégration des messages nociceptifs. À ce niveau, il existe un mécanisme régulateur de modulation de l'information douloureuse décrit sous le nom de **théorie du « gate control » ou théorie du portillon**, par Ronald Melzack et Patrick Wall en 1965. (Institut Sapiens, 2021)

La transmission des messages nociceptifs est réglée par un **effet de balance** entre les **influences excitatrices et inhibitrices**, la douleur ne survenant que lorsqu'il y a **rupture de l'équilibre** en faveur des messages excitateurs **(excès de nociception)** exercés par les fibres nociceptives **Ad et C**, soit **par déficit des contrôles inhibiteurs** exercées par les fibres non nociceptives **Ab**. (Guirimand & Le Bars, 1996 ; Calvino & Groli, 2006 ; Calvino, 2011)

Ainsi, l'activation des fibres de la sensibilité tactile légère Aa,b en augmentant l'activité des interneurones inhibiteurs, fermerait le portillon et bloquerait la transmission de l'information nociceptive vers les structures supraspinales (idée associée à une analgésie) ; alors que l'activation des fibres nociceptives Ad et C, en inhibant l'activité des interneurones inhibiteurs, ouvrirait le portillon et favoriserait la transmission de l'information nociceptive vers les structures supraspinales. Ce mécanisme de régulation spinal est lui-même soumis à des contrôles descendants d'origine supraspinale. (Calvino & Grilo, 2006)

En résumé, si au niveau de la moelle épinière, arrivent à la fois des informations nociceptives et d'autres informations sensitives, proprioceptives et tactiles, les fibres Ab ayant un calibre plus important que les fibres nociceptives Ad et C, **l'information tactile arrivera plus vite** que l'information douloureuse et « fera barrage » à la douleur.

L'utilisation d'une thérapeutique de neurostimulation électrique périphérique, la **Stimulation Électrique Transcutanée (TENS)** est basée sur ce principe. (Gillet & Pautonnier, 2012)

Le TENS est une technique **non-médicamenteuse** et **non-invasive** destinée à soulager la douleur. Elle transmet des impulsions électriques près de la zone douloureuse par l'intermédiaire d'électrodes placées sur la peau, au niveau segmentaire sur le territoire douloureux. L'appareil de stimulation va générer des impulsions électriques qui vont activer des fibres nerveuses de plus gros calibre que celles utilisées pour véhiculer la douleur. Par la suite, un message de fourmillement est transmis au cerveau et cela va masquer le signal douloureux pendant la durée de la séance de stimulation. Le TENS est efficace principalement dans les douleurs neuropathiques consécutives à des lésions des nerfs sensoriels. (Calvino & Grilo, 2006)

- **Le contrôle inhibiteur descendant**

Aux voies ascendantes, sont associées des voies descendantes qui constituent un système de contrôle de la douleur.
Les neurones inhibiteurs descendants **issus du tronc cérébral**, proviennent en particulier de la substance grise périaqueducale (présence importante des **récepteurs µ opioïdes**) et de la région bulbaire (neurones **sérotoninergiques**). Ils jouent un **effet analgésique** sur les neurones nociceptifs ascendants de la corne dorsale de la moelle épinière, via la **libération de sérotonine** et des **opioïdes endogènes** dans les couches superficielles de la corne postérieure. Il existe aussi, des systèmes de contrôle inhibiteurs descendants **noradrénergiques** provenant du *locus cœruleus*. (Le Bars & Willer, 2004 ; Calvino, 2011 ; Calvino, 2021)

D'où l'intérêt de l'utilisation de principes actifs sérotoninergiques et noradrénergiques comme les **antidépresseurs tricycliques**, pour agir sur la douleur neuropathique chronique par renforcement des contrôles inhibiteurs descendants. (Calvino, 2021)

- **Le contrôle inhibiteur diffus**

Lors du passage de l'information douloureuse provenant de toutes zones du corps, au niveau du tronc cérébral, un contrôle inhibiteur descendant est généré vers tous les étages médullaires sauf celui concerné par l'influx douloureux, capable de déprimer une douleur préexistante et le réflexe nociceptif qui l'accompagne. (Gillet & Pautonnier, 2012) Ce contrôle inhibiteur diffus fait intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques.

Cette propriété est utilisée dans les médecines traditionnelles via l'hyperstimulation de certains points du corps pour déclencher ce contrôle inhibiteur.

Ainsi, au niveau de la moelle épinière, les stimulations nociceptives entraînent la **production** de neurotransmetteurs multiples, **endorphines, enképhalines, sérotonine, noradrénaline** qui se fixeront sur les récepteurs des interneurones de la corne postérieure. Ces neurotransmetteurs **bloqueront** alors le passage de la **substance P**, diminuant ou arrêtant complètement le message de douleur.

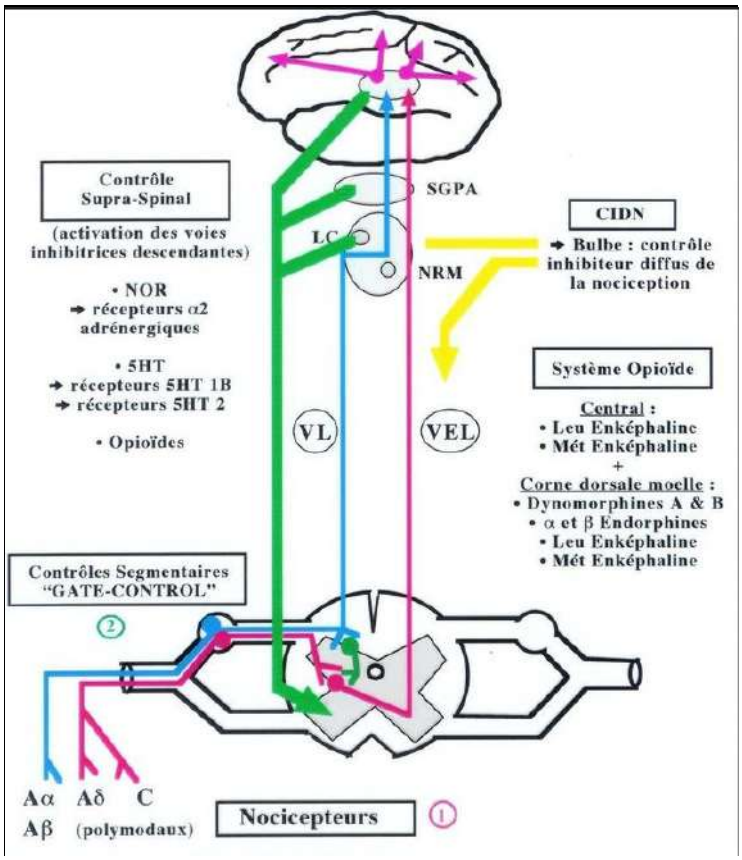

Figure 17 : Systèmes de contrôle de la douleur et Médiateurs impliqués. (Batoz, 2019)

5HT : sérotonine ; NOR : noradrénaline ; CIDN : contrôles inhibiteurs diffus de la nociception ; VL et VEL : voies lemniscales (voies de la sensibilité tactile) et extralemniscales (voies de la douleur) ; SGPA : substance grise péri-aqueducale ; LC : locus cœruleus ; NRM : noyau raphé magnus.

Le dernier système de contrôle de la douleur que nous pouvons évoquer est celui qui fait intervenir le **psychisme de l'individu**. Cela peut passer par des **techniques de relaxation**, **d'hypnose** et de **méditation**. (Syringomyelie, s.d.)

2.4. Neurotransmetteurs impliqués (Figure 18)

Deux neurotransmetteurs sont impliqués particulièrement dans la transmission du message au niveau de la corne dorsale de la **moelle épinière**, la **substance P** (SP) et **le glutamate**.

La substance P est un neuropeptide ayant des fonctions de neuromédiateurs et de neurotransmetteurs. Elle se fixe sur son récepteur spécifique, NK1.

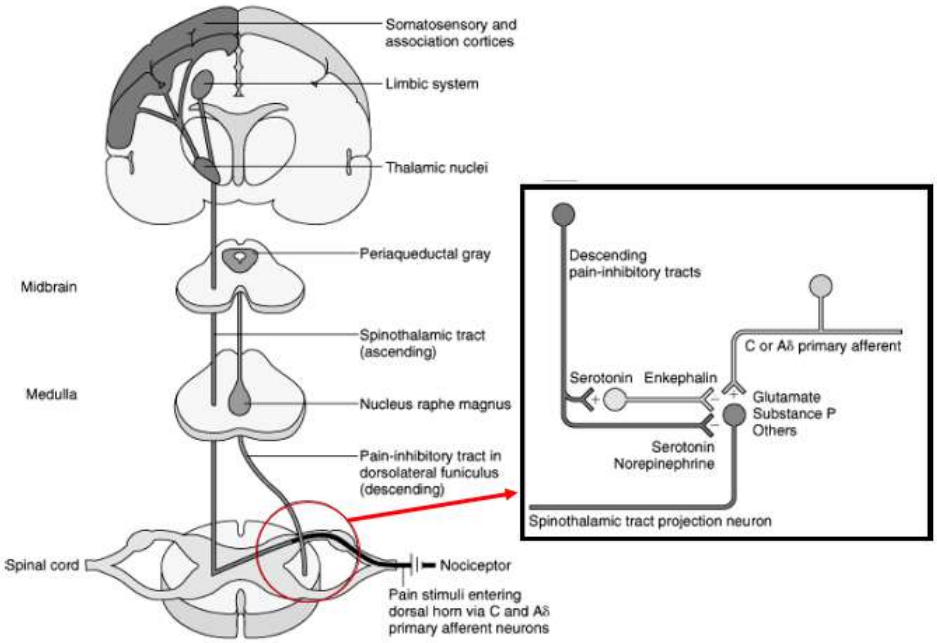

Figure 18 : Voies ascendantes et descendantes de la douleur et neurotransmetteurs impliqués au niveau médullaire. (Hermanns, 2012)

À la suite d'une stimulation nociceptive répétée, la substance P et le glutamate sont libérés au niveau de la moelle épinière et se fixent sur leurs récepteurs respectifs (NK-1 et NON-NMDA (NON-N-methyl-D-aspartate) de type AMPA (alpha-methyl-propionic acid)) localisés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et dépolarisent peu à peu la membrane des neurones nociceptifs post-synaptiques.

L'activation du récepteur glutamatergique est associée à un influx d'ions calciques conduisant à une diminution du seuil de déclenchement de potentiel d'action et une augmentation de l'excitabilité neuronale se traduisant par des décharges spontanées et la potentialisation des stimuli nociceptifs et tactiles. (Palli-science, s.d.)

2.5. Médiateurs de la douleur

La substance P est en grande abondance dans les **fibres périphériques fines**. Après une stimulation nociceptive périphérique, l'influx nerveux se propage non seulement vers la moelle épinière mais aussi vers les autres terminaisons libres de la même fibre qui vont à leur tour libérer, en particulier, de la substance P (Figure 19). Il en résulte une **vasodilatation** importante, une **augmentation de la perméabilité vasculaire** et une **dégranulation des mastocytes**. Tout cela est à l'origine d'une **libération** localisée de différentes substances : de **bradykinine**, d'**histamine** à partir des mastocytes et de **sérotonine** à partir des plaquettes sanguines. (Hammond, s.d.)

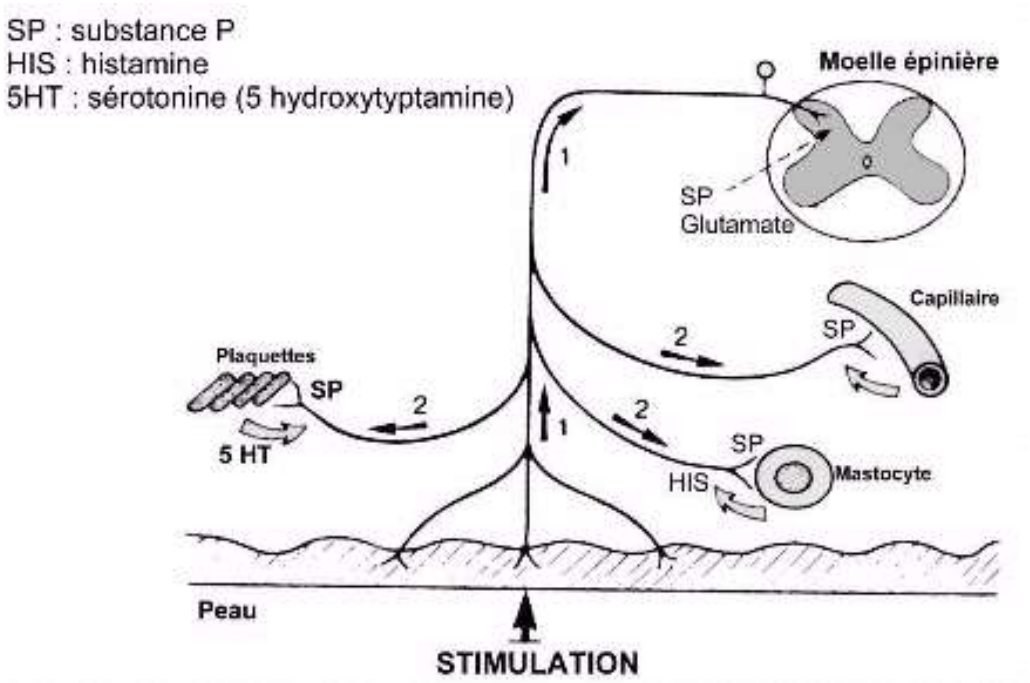

Figure 19 : Rôle de la substance P. (Hammond, (s.d.)

La majorité des nocirécepteurs se comportent comme des **chémorécepteurs** et seront alors **activés et/ou sensibilisés** par les substances algogènes libérées par la **lésion tissulaire** ou par **l'inflammation**. Parmi ces **médiateurs de la douleur**, on peut noter en particulier (Guirimand & Le Bars, 1996 ; Palli-Science, 2014 ; Hammond, s.d.) :

- **H^+** et **K^+**, libérées des cellules lésées, ils activent les nocicepteurs déjà activés par le stimulus lui-même ;
- La **bradykinine** libérée par les cellules endothéliales des capillaires, elle active directement les nocicepteurs ;
- L'**histamine** libérée par les mastocytes, algogène à concentration élevée, elle contribue à l'activation directe des nocicepteurs en **augmentant la perméabilité membranaire aux ions** et **abaisse** le **seuil de sensibilisation des fibres de petit calibre** ;

- Les **prostaglandines et leucotriènes** qui sont **peu algogènes** mais **abaissent** le **seuil d'activation des nocicepteurs** et ainsi potentialisent leur réponse. Les antalgiques périphériques de palier I visent à interrompre le cercle vicieux de l'inflammation par blocage du métabolisme des leucotriènes et des prostaglandines ;
- Le **taux du facteur de croissance** nerveuse (NGF ou Nerve Growth Factor) est un élément important de la cascade inflammatoire car il **stimule la dégranulation des mastocytes**, contribuant ainsi indirectement à la sensibilisation des nocicepteurs et donc au développement d 'une hyperalgésie ;
- La **sérotonine** (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) est un neuromédiateur **pro-algogène** en périphérie cutanée.

2.6. Impact du système opioïde endogène

Les **récepteurs opioïdes** μ modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siégeant essentiellement au niveau supraspinal.
Les récepteurs δ et κ modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs δ et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs κ). (Hajj, 2012)

- Au niveau périphérique :

Les récepteurs opioïdes sont présents sur les terminaisons des fibres sensorielles : un tiers environ des fibres C est pourvu de récepteurs μ et/ou δ. Ces récepteurs pourraient contribuer à l'action antinociceptive périphérique des opioïdes, cette dernière ne s'exprimant significativement qu'en cas d'inflammation. (Le Bars & Willer, 2004) Les Enképhalines sont présentes dans des interneurones intrinsèques localisés à proximité des terminaisons axoniques des fibres C qui véhiculent le message douloureux.

- Au niveau du la moelle épinière :

Les récepteurs opioïdes sont présents sur les corps cellulaires des neurones ascendants, au niveau des couches superficielles de la corne dorsale. (Hammond, (s.d.)

- Au niveau du système nerveux central :

Les récepteurs opioïdes sont présents dans la substance grise périaqueducale, ce qui justifie l'hypothèse selon laquelle la morphine modulerait l'activité des systèmes de contrôles descendants. En effet, c'est au sein de la substance grise périaqueducale et en se liant à leurs récepteurs qu'il se produit une activation des systèmes analgésiques par un mécanisme de désinhibition, ce qui signifie une réduction de l'inhibition des interneurones GABAergiques par deux processus majeurs : l'inhibition postsynaptique directe des interneurones GABAergiques, et l'inhibition présynaptique de la probabilité de libération du GABA à partir des terminaisons nerveuses (Figure 20). (Ayadi, 2021)

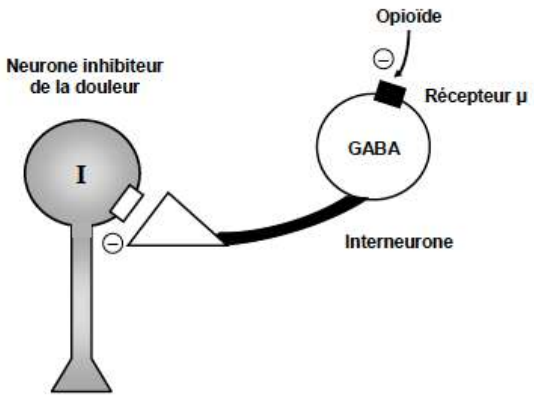

Figure 20 : Mécanisme d'action central des opioïdes. (Beaulieu, 2006)

Au niveau de la moelle épinière on retrouve 70 à 90% des récepteurs μ, 5 à 30% des récepteurs δ et 5 à 9% des récepteurs κ. (Beaulieu, 2006)

Par leur action **présynaptique**, les opioïdes inhibent l'influx de Ca^{2+} et la libération ultérieure de glutamate et de neuropeptides comme la substance P à partir des terminaisons afférentes primaires.

Au niveau **postsynaptique**, les opioïdes hyperpolarisent les neurones de projection ascendante en augmentant la conductance du K^+ inhibant ainsi la transmission du signal et, par conséquent, réprimant ainsi la douleur.
(Ayadi, 2021)

L'analgésie induite par les opioïdes est résumé dans le tableau ci-dessous :

Analgésie	μ	δ	κ
supraspinale	+++		-
spinale	++	++	+
périphérique	++	-	++

Tableau 10 : Effet des opioïdes sur l'analgésie. (Beaulieu, 2006)

La figure 21 indique les multiples niveaux d'action des opioïdes dans la transmission des informations nociceptives :

- Inhibition de la libération de neurotransmetteur dans les voies ascendantes et hyperpolarisation ;
- Activation des voies inhibitrices descendantes ;
- Inhibition des décharges des afférences primaires.

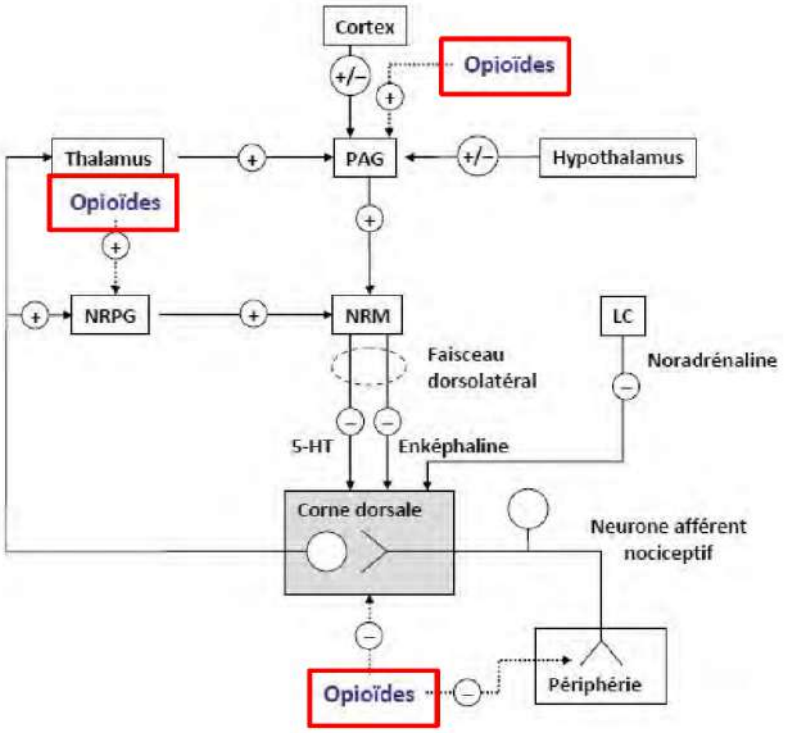

Figure 21 : Sites d'action des opioïdes. (Olivier, 2015)
LC : *locus coeruleus* ; NRPG : noyau réticulé paragigantocellulaire ; NRM : noyau du raphé magnus ; PAG : substance grise périaqueducale

2.7. Les types de douleur

On distingue trois types de douleurs selon leur mécanisme physiopathologique : la **douleur nociceptive**, la **douleur neuropathique** et la **douleur fonctionnelle ou psychogène**.

- **La douleur nociceptive**

La nociception est la réponse à une agression lors d'un **excès de stimulation** des récepteurs dits nociceptifs localisés au niveau de la peau, des muscles, des articulations et des viscères notamment. La relation entre l'intensité du stimulus et l'ampleur des réponses est simple et positive : réactions tissulaires locales, réflexes automatiques de retrait, comportements d'évitements plus ou moins élaborés, émotions désagréables, etc... (Institut National Du Cancer, *s.d.*)

Par contre, si le stimulus provoque une lésion, il déclenche alors des transformations tissulaires prolongées de type inflammatoire. Le système de la douleur entre dans un mode de fonctionnement différent et la relation entre une stimulation et les réponses évoquées change profondément : la douleur peut devenir spontanée (présente en l'absence de stimulation) ; dans la région lésée, le seuil de la douleur est abaissé et un stimulus douloureux est perçu de manière plus intense (hyperalgésie) ; la douleur peut se prolonger bien au-delà de l'application du stimulus ; un stimulus très léger (effleurement) peut devenir intensément douloureux (allodynie). (Le Bars & Willer, 2004)

- **La douleur neuropathique**

La douleur neuropathique se définie depuis 1994 par l'IASP comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». (Medtronic France, 2020)

La douleur neuropathique est secondaire à une lésion neurologique du système nerveux central ou périphérique. On peut citer par exemple les douleurs neuropathiques liées au zona, au diabète, à la sclérose en plaques ou aux accidents vasculaires cérébraux voire la douleur du membre fantôme (dans laquelle un membre amputé continu à faire mal).

Elle présente un **type particulier** : sensation de brûlure, de froid, de décharge électrique parfois associée à d'autres symptômes tels que fourmillements, picotements, engourdissements voire hypoesthésie. (Thelliez, 2019) Le mécanisme de la douleur neuropathique correspond à une hyperstimulation du système de détection de la douleur à l'inverse de la douleur nociceptive qui correspond à une lésion du système de détection. (Thelliez, 2019)

La douleur neuropathique associe parfois la douleur nociceptive, on parle alors **de douleur mixte**.

- **La douleur nociplastique ou dysfonctionnelle**

Il s'agit d'une douleur qui résulte d'un **dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur** en **l'absence** de lésion identifiée. Ce type de douleur provoque une sensation douloureuse en l'absence de toute lésion d'un organe mais ce n'est pas une douleur imaginaire. Elle est difficile à mettre en évidence et **nécessite l'avis d'un psychiatre**. La douleur nociplastique **peut être associée à l'anxiété et la dépression** et, plus rarement, à certaines maladies mentales graves. On parle de douleur nociplastique par exemple avec la fibromyalgie qui est une affection atypique dont la composante psychofonctionnelle semble être majoritaire, le syndrome de l'intestin irritable et les céphalées chroniques quotidiennes. (Giniès *et al.*, 2013)

Par ailleurs, la douleur s'articule autour de plusieurs **composantes fondamentales** témoignant de **l'expérience subjective** d'une perception douloureuse (Calvino & Grilo, 2006 ; Le Bars & Willer, 2004) :

- **Sensori-discriminative**, elle correspond au décodage de la douleur : sa qualité (brûlure, piqûre…), son intensité, sa durée, sa localisation ;
- **Affective et émotionnelle** : cette composante confère à la douleur sa tonalité désagréable, pénible ou peu supportable, et peut se prolonger vers des états émotionnels comme l'anxiété ou la dépression en particulier dans les douleurs chroniques ;
- **Cognitive** : elle correspond à l'ensemble des processus modulant la perception de la douleur, comme l'attention (détournement de l'attention du sujet par l'exercice d'une tâche neutre), l'anticipation (apprentissage d'une stratégie qui atténuera ou évitera la douleur), ou l'interprétation et de la valeur attribuée à la douleur en référence à une culture, un milieu social, de la référence à une expérience douloureuse antérieure ;
- Et **comportementale** : cette composante se réfère à l'ensemble des manifestations verbales et non verbales du patient (plainte, posture, mimiques...) élément du diagnostic en clinique.

2.8. Chronicisation de la douleur : de la douleur aiguë à la douleur chronique (Figure 23)

- La **douleur dite « aiguë »** est une douleur **récente**. Elle joue un rôle protecteur. C'est généralement le signal d'alarme d'une lésion, d'une maladie ou d'un dysfonctionnement de l'organisme. Elle est **transitoire**. Cependant elle est **souvent intense**. Elle disparaîtra une fois traitée efficacement et rapidement. Le traitement a un impact immédiat en participant au confort du patient et en réduisant les morbidités par exemple péri-opératoires ou péri-traumatiques. Les objectifs de son traitement sont symptomatiques et curatifs. Ce traitement est également un facteur important de prévention du développement de la douleur chronique.

- La **douleur subaiguë** est une douleur présente depuis quelques semaines. Le risque est son passage à la chronicité. Une prise en charge adaptée doit être proposée suffisamment tôt, en particulier en cas d'évolution défavorable ou en présence de facteurs prédisposant à la chronicité. (HAS, 2019)

- La **douleur chronique**, selon l'OMS, est considérée comme telle dès lors que la douleur persiste ou réapparait pendant plus de trois mois. Elle est classée en deux catégories : douleurs primaires et douleurs secondaires. (FibromyalgieSOS, 2019)

Il existe des douleurs chroniques dites **primaires** qui sont considérées comme des maladies en soi : la fibromyalgie ou le syndrome du côlon irritable, et des douleur chroniques **secondaires** qui sont le symptôme d'une maladie sous-jacente (par exemple douleur liée au cancer, douleur post-chirurgicale, neuropathique, céphalées, rhumatismes inflammatoires…).
Les plus fréquentes sont les céphalées primaires dont la migraine, les lombalgies et les lomboradiculalgies, les douleurs neuropathiques et les douleurs arthrosiques et musculosquelettiques. Du fait de leur grande prévalence et de leur sévérité, elles sont responsables d'un impact sociétal majeur tant en coûts directs qu'en coût indirects. (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2022b)

Les pourcentages de la population française touchée par une douleur chronique varient selon les sources : près de **20 millions de patients** (environ 30% de la population française de plus de 18 ans) se plaignent de douleurs chroniques et prennent tous les jours au moins un antalgique depuis plus de 6 mois. (Queneau *et al.,* 2018) Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), 12 millions de personnes souffrent de douleurs chroniques, **70%** d'entre eux ne prennent pas de traitement approprié. (HAS, 2019)

La douleur persistante devient une pathologie indépendamment de sa cause initiale et nécessitera d'être traitée car elle a des répercussions délétères pour le patient.
Si le rôle de la douleur aiguë est bien compris, en revanche la douleur chronique n'a pas de finalité biologique, elle n'apporte pas une information utile pour l'organisme. (HAS, 2019)

Chaque individu perçoit la douleur d'une manière différente. La composante émotionnelle et affective confère à la douleur un caractère plus ou moins désagréable et supportable par chacun. Une personne isolée, anxieuse ou encore déprimée, place la douleur au centre de son attention et cela entretient la douleur.

Des perturbations des évènements conduisant à l'intégration des messages nociceptifs peuvent être à l'origine du prolongement dans le temps du processus à l'origine de la douleur et conduire au développement d'une douleur chronique parfois sans cause organique. La douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour évoluer vers un véritable **syndrome chronique**, dont les effets délétères sont le plus souvent handicapants. (Calvino, 2011)

Il existe des **facteurs de risque** prédisposant au développement d'une douleur chronique. Ils peuvent être inhérents à la douleur elle-même (comme son intensité, ses caractéristiques…) mais aussi au patient lui-même (statut émotionnel, environnement socioprofessionnel ou familial, interprétation personnelle de la douleur…). Il est à noter qu'une prise en charge inadéquate peut devenir un facteur de chronicité. (Hardy *et al*., 2021) Leurs repérages sont utilisés en prévention, afin de réduire les risques de passage à la chronicité d'une douleur aiguë. (HAS, 2019)

Les insomnies peuvent être responsables d'un passage à la chronicité car lorsque le sujet manque de sommeil il ne peut pas lutter contre ses douleurs.

La prise en compte simultanée de toutes les facettes d'une douleur permet de désamorcer les divers cercles vicieux responsables de sa persistance (Figure 22).

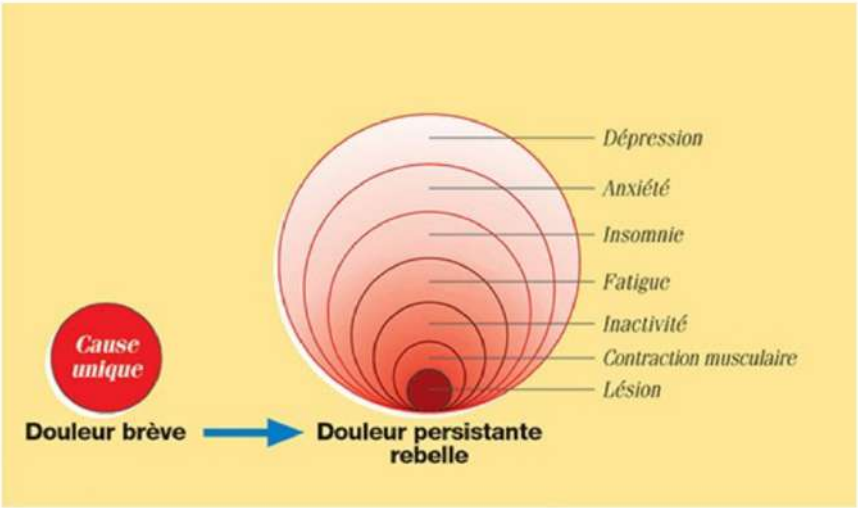

Figure 22 : Évolution de la douleur brève (cause unique) vers la douleur persistante et rebelle (facteurs multiples). (Opella Healthcare France, 2021)

Lorsque l'on considère la douleur chronique qui peut durer des mois, voire des années, l'effet protecteur physiologique fait place à un état pathologique qui n'est pas seulement sans intérêt mais qui devient délétère. (Guirimand & Le Bars, 1996)

La douleur chronique modifie l'ensemble des repères du patient, son corps ne répond plus comme à son habitude, ses processus mentaux sont confus, ses pensées sont sans cesse parasitées, ses émotions s'accumulent, le patient est fatigué, il angoisse, il déprime. (Hardy *et al*., 2021)

La douleur chronique modifie la relation au monde. En effet, une douleur qui persiste a progressivement de nombreuses conséquences qui entretiennent et amplifient la douleur. Ces conséquences sont de nature :

- **Fonctionnelles et structurales** du système nociceptif avec une sensibilisation centrale et une « mémoire de la douleur » ;
- **Comportementales** avec une réduction des activités ;
- **Émotionnelles** avec de l'anxiété et une dépression ;
- **Cognitives** par le biais d'une focalisation de l'attention sur la douleur ;
- **Et sociales** avec des répercutions professionnelles ou scolaires, familiales et un retrait de la personne qui favorisent encore le déconditionnement et les modifications cognitives et émotionnelles liées à la douleur. (HAS, 2019)

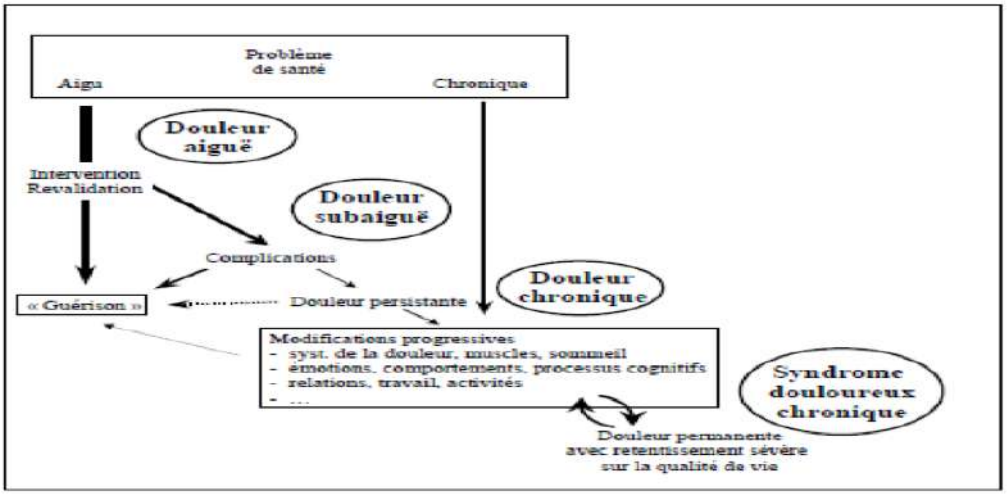

Figure 23 : Chronicisation de la douleur. (HAS, 2019)

Sur le plan physiopathologique, la persistance de la douleur n'est pas toujours liée à l'évolutivité de la lésion initiale car dans certains cas elle reposerait sur l'apparition d'une **sensibilisation centrale** qui pourrait être la conséquence d'interactions complexes entre le système nerveux et le système immunitaire, assuré par les **cellules de la microglie** qui permettent, au sein du système nerveux central, la surveillance de l'environnement et contrôlent l'activité synaptique. En effet, les études récentes chez l'animal, montrent que l'activation de la microglie, des astrocytes et la libération de cytokines (IL-1ß, TNF-α) et de substances neuro-actives tel que le BDNF (Brain-Derived Neutrophic Factor) augmenteraient l'excitation neuronale et l'hypersensibilité à la douleur. Ainsi la douleur chronique serait la conséquence de la diffusion d'une **neuroinflammation** au niveau cérébral. (Vergne-Salle & Bertin, 2021)

Cette sensibilisation centrale impliquerait aussi les récepteurs NMDA responsable de l'auto-entretien de la douleur. En effet, au niveau de la corne dorsale, les fibres Aδ et C libèrent dans l'espace synaptique des peptides tels que la substance P et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate).

La SP et le glutamate semblent jouer un rôle important mais non exclusif dans la transmission du message nociceptif jusqu'aux couches profondes, point de départ du faisceau spinothalamique.

Parmi les récepteurs du glutamate : les récepteurs AMPA et KA sont reliés à des canaux Na^+, d'activation rapide et impliqués dans la transmission excitatrice rapide. Le récepteur NMDA est lié à l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule. Il est impliqué uniquement dans des modifications neuronales à long terme. L'entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule va déclencher une cascade de mécanismes intracellulaires : synthèse de NO et de prostaglandines, activation de protéine kinase C (PKC) et expression de proto-oncogènes (c-Fos protein).

Ces neurotransmetteurs créent une dépolarisation post-synaptique lente et de durée prolongée qui permet une sommation temporelle des influx nociceptifs. La cellule devient hyper-activable, les canaux ioniques restent ouverts et la synapse est totalement perméable.

On assiste donc à une hyperexcitabilité des neurones convergents pouvant aboutir au maximum à un dysfonctionnement neuronal global avec destruction neuronale, perte des mécanismes inhibiteurs et accroissement de la douleur en intensité et dans le temps. C'est l'hyperalgésie centrale ou sensibilisation centrale. (Payen, 2002)

Dès lors, une douleur qui persiste, peut être responsable de modifications neurochimiques durables expliquant la pérennisation et la mémorisation des phénomènes douloureux.

La substance P, neurotransmetteur peptidique de la douleur, a été associée à des connexions excitatrices plutôt lentes, et donc à des douleurs chroniques persistantes véhiculées par les fibres C, tandis que le glutamate participe à des neurotransmissions rapides caractéristiques de la douleur aiguë associée aux fibres Aδ. (Le cerveau à tous les niveaux, s.d.)

Les études expérimentales montrent le rôle important des récepteurs opioïdes δ dans la douleur chronique par rapport à la douleur aiguë. Un traitement chronique à la morphine augmente la densité de l'expression de ce type de récepteur tant dans le système nerveux central que périphérique. (Calvino, 2019)

3. Prise en charge de la douleur chronique

La HAS a publié en 2008 des recommandations sur l'identification de la douleur chronique et sur les critères cliniques d'orientation des patients vers les structures spécialisées. (HAS, 2008)

Les douleurs chroniques peuvent être en rapport avec **deux principales causes**. On distingue principalement les **douleurs par excès de nociception** (inflammation, sensibilisation des nocicepteurs …) et les **douleurs neuropathiques** (neuropathies périphériques consécutives à des lésions de nerfs sensoriels périphériques ou neuropathies centrales consécutives à des lésions de structures relais du système nerveux central). On y ajoute une **troisième cause**, les **douleurs idiopathiques**, pour lesquelles il n'y a aucune cause objective qui puisse expliquer l'origine de la douleur. (Calvino, 2011)

Le traitement du patient atteint d'une douleur chronique doit être **multimodal**, selon les **besoins** mis en évidence lors de **l'évaluation initiale**. Cela peut comprendre des thérapeutiques médicamenteuses. Le choix de ce traitement médicamenteux repose alors sur **l'efficacité** la mieux établie, sur le meilleur **rapport bénéfice-sécurité d'emploi**, sur une éventuelle **action conjointe sur les comorbidités** (anxiété, dépression, troubles du sommeil) mais les **critères économiques** peuvent aussi intervenir.

Pour assurer une bonne prise en charge du patient douloureux, il est nécessaire d'effectuer son évaluation (HAS, 2008). Lorsqu'il a été dirigé vers une structure spécialisée, celle-ci dispose de certaines recommandations afin d'assurer un suivi complet du patient.

L'évaluation se fait lors de la **première consultation**. Celle-ci peut se faire par plusieurs professionnels de santé simultanément ou non afin d'assurer une prise en charge **pluriprofessionnelle**. Parmi ces praticiens on peut retrouver un médecin somaticien et un psychiatre ou un psychologue.

Il conviendra lors de cet entretien de :

- Faire la **synthèse des données antérieures** transmises par le médecin généraliste par exemple ;
- S'assurer que les **traitements en cours** ont pris en compte les **recommandations actuelles** ;
- Utiliser **des outils** tels que des scores ou échelles afin de préciser les résistances, les éventuelles incohérences, les conséquences sur la qualité de vie et les activités quotidiennes ;
- Préciser le **contexte professionnel** ;
- Proposer des **examens complémentaires**, expliciter la **stratégie thérapeutique** proposée et proposer les **démarches sociales** à entreprendre.

A la suite de ce premier entretien, le patient sera suivi en structure spécialisée si le diagnostic nécessite des évaluations répétées, si le traitement est difficile à équilibrer, si le syndrome douloureux nécessite un suivi spécialisé au sein de la structure et si le retentissement socioprofessionnel nécessite une coordination rapide avec différents organismes d'aide. (HAS, 2008)

Afin de **diagnostiquer** une douleur neuropathique, il faut prendre en compte plusieurs éléments cliniques : le **contexte de survenue** (lésion ou maladie) ; les **caractéristiques des douleurs** (brûlure, froid douloureux, décharges électriques) ; les **signes neurologiques négatifs** dans la zone douloureuse (déficit sensitif, déficit moteur) ; les **signes neurologiques positifs** (allodynie au frottement) et **l'aire douloureuse**.

Le questionnaire DN4 (Tableau 11) qui comporte une partie interrogatoire fondée sur des descripteurs visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques et une partie examen clinique, est un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques.

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

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

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

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

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

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

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

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point **NON = 0 point** **Score du patient : /10**

MODE D'EMPLOI

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

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

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

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

Tableau 11 : Questionnaire DN4. (Bouhassira *et al.,* 2004)

Ensuite, **l'évaluation** d'une douleur neuropathique a pour principaux objectifs de **mesurer la sévérité** de la douleur chronique et **son retentissement**. Lors de l'entretien, le médecin **interroge** le malade sur son contexte familial et social, ses antécédents, le mode d'apparition de sa douleur, ses traitements et ses attentes.

Il est recommandé d'utiliser des **outils d'évaluation** comme des **échelles numériques, analogiques ou catégorielles** pour évaluer l'intensité de la douleur, l'impact fonctionnel sur l'activité en général, l'impact sur l'humeur et le soulagement apporté par le traitement. Il est aussi fortement recommandé au cours du suivi de toujours utiliser la même échelle.

3.1. Le traitement de la douleur chronique (Figure 24)

Le **traitement médicamenteux** doit être choisi en fonction de l'efficacité la mieux établie, du meilleur rapport bénéfice/sécurité d'emploi et de l'éventuelle action conjointe sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Les recommandations médicamenteuses dans la prise en charge de la douleur neuropathique chronique sont présentées ci-dessous (Bouchenaky *et al.,* 2019) :

<u>En première intention :</u>

- **Antidépresseurs tricycliques** : amitriptyline, imipramine, clomipramine

L'amitriptyline est le plus utilisé dans cette indication en raison de son action centrale à la fois sérotoninergique et noradrénergique. (Calvino, 2021)
Leur effet thérapeutique passerait par le blocage de canaux sodiques voltage-dépendants, l'inhibition de la recapture de la sérotonine ainsi que le blocage des récepteurs glutamatergiques NMDA. Cependant, bien que leur efficacité soit reconnue et supérieure aux autres traitements dans les douleurs neuropathiques, leur utilisation demeure limitée du fait de leurs effets secondaires (sècheresse buccale, rétention urinaire, palpitations...).

- **Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline** (IRSN) parmi lesquels il y a la duloxétine qui agit en particulier en diminuant l'activation de la microglie et des astrocytes spinaux.

- **Antiépileptiques gabapentinoïdes** (analogue du GABA) : gabapentine et prégabaline

Leur activité antinociceptive passerait principalement par l'inhibition des canaux calciques voltages-dépendants (VDCC) des neurones sensoriels primaires conduisant à une libération réduite de glutamate au sein de la zone rachidienne et médullaire. (Bagel *et al*., 2021)

Le choix entre ces classes se fera en fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

En deuxième intention :

- **Patch de lidocaïne et/ou de capsaïcine**

La lidocaïne est un anesthésique local, son mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur.
La capsaïcine est un agoniste du récepteur cutané vanilloïde-1 (TRPV-1), récepteur ionotropique qui s'active en réponse à un stimulus thermique supérieur à 44°C. L'application de la capsaïcine provoque des douleurs de type brûlures consécutives à la libération de substance P au niveau des terminaisons nerveuses activées par la capsaïcine. Ainsi, les nocicepteurs cutanés sont alors désensibilisés, devenant moins sensibles à divers stimuli et donc provoquant une analgésie jusqu'à trois mois après l'application.
Le patch de capsaïcine est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les patchs de capsaïcine et lidocaïne ne sont efficaces que pour les neuropathies d'origine périphérique (post-zostérienne par exemple) et la voie d'administration limite leur utilisation à des symptômes localisés.

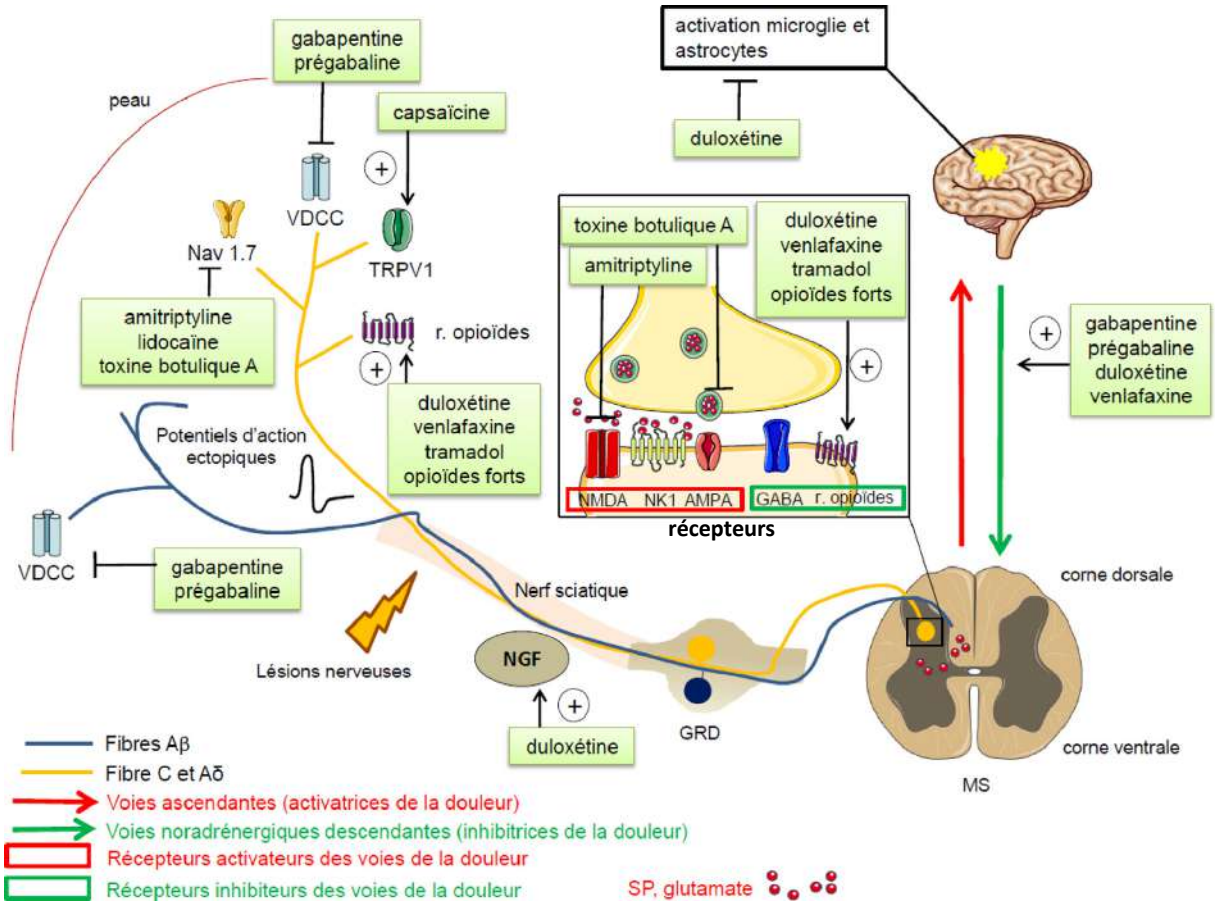

Figure 24 : Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques. (Bouchenaki *et al.,* 2019)

AMPA et NMDA : récepteurs du glutamate ; NK1 récepteur de la substance P ; GRD : ganglion rachidien dorsal ; MS : moelle spinale ; Nav 1.7 : canaux sodiques voltage dépendants type 1.7 ; VDCC : canaux calciques voltage-dépendants : TRPV1 : transient receptor potential vanilloid type 1 ; NGF : nerve growth factor

- **Tramadol**

L'intérêt de cette molécule est son action multiple comparativement aux autres opioïdes : il possède une action proche de celle d'un antidépresseur puisqu'il inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline en plus de son action sur le récepteur μ. Cependant, il reste peu utilisé du fait de ses effets secondaires et du risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres principes actifs agissant sur cette voie de signalisation.

<u>En troisième intention :</u>

- **Opioïdes forts** : morphine, oxycodone

Leur intérêt est modéré et leur utilisation limitée par leurs nombreux effets secondaires.

- **Toxine botulique**

Son mécanisme d'action passerait par une inhibition de la substance P et du glutamate au niveau de la moelle épinière et par une désactivation de canaux sodiques voltage-dépendants induisant une diminution de l'influx nerveux. Son action est uniquement locale.

Les objectifs de ces traitements doivent être expliqués au patient de façon simple et claire afin d'améliorer l'observance et l'efficacité de ceux-ci (Tableau 12).

Tableau 9 - Informations à donner aux patients.

Nature de l'information :

- Les symptômes douloureux présents sont causés par une lésion des fibres nerveuses.
- Les antalgiques usuels (paracétamol, AINS, dextropropoxyphène) sont peu ou pas efficaces dans ce type de douleur.
- Les molécules prescrites sont souvent utilisées dans d'autres indications mais ont une activité analgésique propre (antidépresseurs, antiépileptiques).
- Elles sont prescrites pour leur activité analgésique.
- Les traitements proposés ont une efficacité souvent partielle sur la douleur.
- Informer du bénéfice attendu et des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves.
- Le délai d'action peut être retardé (plusieurs jours à plusieurs semaines).
- L'efficacité peut être variable sur les divers symptômes douloureux.
- Le traitement ne doit pas être interrompu trop tôt en cas d'efficacité.
- Les traitements administrés par voie orale doivent impérativement être arrêtés progressivement pour éviter un risque de sevrage brutal à l'arrêt.
- La plupart des effets indésirables surviennent au cours de l'augmentation des doses mais beaucoup sont réversibles.
- Les traitements sont à prendre de façon systématique.
- Plusieurs traitements successifs peuvent être nécessaires avant d'aboutir à un résultat satisfaisant.

Tableau 12 : Informations à donner aux patients. (Martinez *et al.*, 2010)

3.2. Place des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte

Selon les recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD) (Moisset *et al.*, 2016) :

Ce qu'il est RECOMMANDÉ de faire :

1. Il est recommandé **d'introduire les opioïdes forts uniquement après** : un **diagnostic précis de l'étiologie** des douleurs chroniques ; **Échec des traitements** médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées ; **Prise en charge globale du patient** comprenant au minimum une prise en charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques ; **Décision et objectifs partagés avec le patient** qui est informé des bénéfices attendus et des évènements indésirables encourus devant s'intégrer dans un **contrat de soin** entre le médecin prescripteur et le patient.
2. Il est recommandé de **ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/jour**. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg (à noter que dans les dernières recommandations de l'HAS, la dose à ne pas dépasser est de 120 mg d'équivalent morphine/jour (HAS, 2022)).
3. Le **choix de l'opioïde fort utilisé** doit prendre en considération : la facilité de titration, le coût, le remboursement du traitement, les effets indésirables présentés par le patient, les données actuelles de la science et les AMM.
4. Il est fortement recommandé de **prévenir les effets indésirables** les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance.
5. Il est recommandé de **rechercher des facteurs de risque de mésusage** des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.
6. Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de **rechercher un mésusage** lors de chaque renouvellement d'ordonnance.
7. Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de **prendre un avis spécialisé** dans plusieurs situations : en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques, en cas de comorbidité psychiatrique associée, devant la présence de facteurs de risque de mésusage, face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde, au-delà de 3 mois de traitement et au-delà de 150 mg d'équivalent morphine.
8. Il est recommandé de **privilégier les formes à libération prolongée** dans les DCNC. Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire.
9. Il est recommandé **d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques** de la poursuite du traitement par opioïdes forts.

Ce qu'il est n'est **PAS** RECOMMANDÉ de faire :

1. Il est recommandé de **ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles** et notamment dans la fibromyalgie.
2. Il est recommandé de **ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires** et notamment de la migraine.
3. Il n'est pas recommandé de **poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice** sur au-moins un des aspects suivants : le soulagement de la douleur, l'amélioration de la fonction et l'amélioration de la qualité de vie.
4. Il est recommandé de **ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux** (libération rapide) dans la prise en charge des DCNC.

La HAS reprend dans la figure ci-dessous ses dernières recommandations sur la prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par un traitement antalgique. (HAS, 2022)

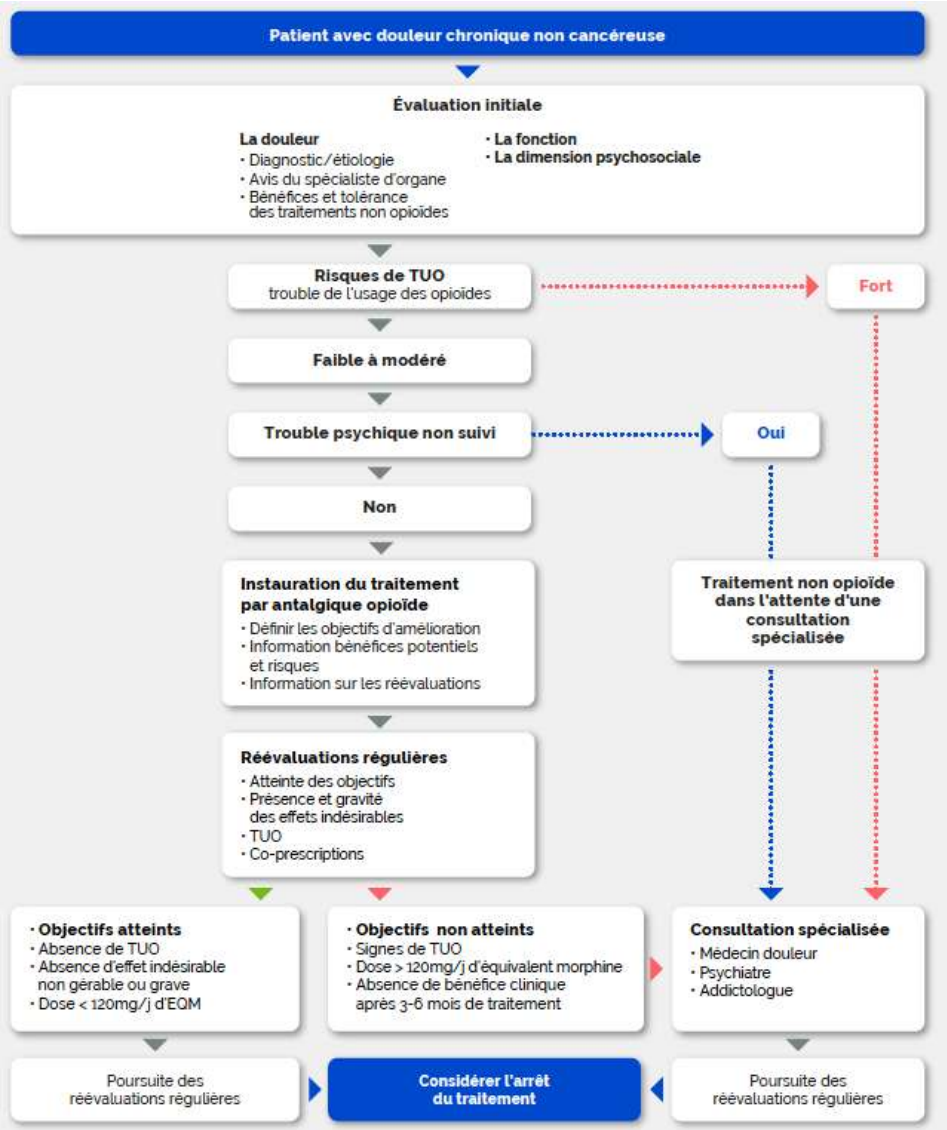

Figure 24 : Recommandations pour une prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par un traitement antalgique opioïde. (HAS, 2022)

Face au caractère rebelle de la douleur, au mésusage des antalgiques opioïdes et au développement d'un dépendance, il s'avère nécessaire d'optimiser le parcours de santé et de solliciter la contribution de médecins et de soignants spécialement formés à cet effet et exerçant dans une **Structure spécialisée Douleur Chronique (SDC)**.

Plus d'une fois sur deux, c'est le **médecin généraliste** qui adresse le malade en SDC, notamment pour des lombalgies, des céphalées, des fibromyalgies. Les autres malades sont **orientés par un médecin spécialiste** (douleurs neurologiques, cancéreuses, syndrome douloureux régional complexe…). (Queneau *et al.*, 2018)

4. Le Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur

L'évaluation, le traitement et le suivi du patient douloureux chronique nécessitent une approche intégrée, centrée sur le patient, en équipe multidisciplinaire. Ce **modèle interdisciplinaire** est recommandé par l'IASP, en particulier pour la prise en charge des patients atteints d'une « douleur chronique réfractaire ou en situation complexe ». (HAS, 2019)

Actuellement, ces SDC, labellisées au niveau régional par chaque Agence Régionale de Santé (ARS) sous la coordination de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), sont organisées en deux niveaux de « prise en charge pluriprofessionnelle en équipes », lesquelles sont constituées de médecins, spécialistes de diverses disciplines (neurologues, rhumatologues, psychiatres, chirurgiens…) et d'autres soignants (infirmières, psychologues…).

Ainsi, une structure spécialisée a été mise en place, au **CHU de Montpellier**, Le Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur consacré à la douleur de l'adulte. Le Professeur Patrick GINIES, anesthésiste-réanimateur de formation, algologue, est responsable du CETD localisé plus précisément à l'hôpital St-Eloi. Il se structure en une unité de consultations médicales et infirmières, une unité d'hospitalisation à la semaine et une unité d'hospitalisation de jour pour l'évaluation et le traitement psychosomatique.

4.1. Les objectifs du CETD

L'objectif principal du CETD sera évidemment de faire disparaître les douleurs à l'origine de tous les symptômes induits par la douleur chronique.

<u>Les objectifs de la « consultation-douleur » sont de :</u>

- Donner un éclairage sur l'origine de la douleur ;
- D'évaluer le retentissement de cette douleur sur le plan physique, psychologique, socio-professionnel et familial ;
- D'affiner le diagnostic ;

- D'écouter le patient, l'informer et favoriser l'expression de son ressenti, de ses émotions, de son histoire de vie douloureuse et connaître ses attentes ;
- D'améliorer ses activités de la vie quotidienne : augmenter le périmètre de marche, diminuer le temps d'inactivité et de pouvoir être capable d'effectuer davantage de tâches personnelles, familiales et professionnelles ;
- D'améliorer sa qualité de vie : humeur, sommeil, relations aux autres, meilleure gestion de sa maladie ;
- De modifier le comportement de dépendance face aux médicaments : morphine, somnifères, tranquillisants, et aux soins divers : la demande d'examens, de consultations variées et d'interventions chirurgicales ;
- De proposer une prise en charge thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse, afin d'atténuer la douleur, de mieux la contrôler ou de vivre avec elle ;
- D'apprendre au patient à gérer sa douleur en apprenant notamment à utiliser les techniques de soins proposées au centre (apprentissage de l'utilisation du TENS par exemple) cela dans un but également de savoir mieux gérer les rechutes éventuelles ;
- De favoriser le retour au travail ou la reprise d'activités extra-professionnelles et de loisirs. (Giniès *et al.*, 2013)

Afin de répondre à ces objectifs, la notion de trois parcours se dégagent :

⇒ La notion de **parcours de soins** signifie la **succession d'actions de soins** menées **au bénéfice d'un patient** de façon cohérente, dans le cadre de référentiels ou, à défaut, de consensus basés sur des preuves scientifiques.

⇒ Au-delà de ce parcours de soin, la notion de **parcours de santé** est importante : les soins s'y articulent avec, en amont, **la prévention sanitaire et sociale** et, en aval, **l'accompagnement médico-social et social, le maintien et le retour à domicile**.

⇒ Enfin, à un niveau supérieur, les **parcours de vie** concernent **la personne dans son environnement** : la famille et l'entourage, la scolarisation, la prévention de la désinsertion professionnelle, la réinsertion, le logement…

La douleur, étant un symptôme qui accompagne l'humain tout au long de sa vie, se situe dans toutes ces dimensions et le CETD est là pour optimiser les parcours des patients. (Clère *et al.*, 2019)

4.2. Une équipe pluridisciplinaire

Le service compte une équipe médicale composée de médecins algologues, psychiatre, rhumatologue, neurologue, gastro-entérologue et une équipe paramédicale composée de psychologue, infirmières, assistante sociale, diététicienne, kinésithérapeute, cadre de santé et secrétaires médicales.

Le CETD assure ainsi une prise en charge médicale **pluridisciplinaire** mais également une prise en charge **pluriprofessionnelle** c'est-à-dire une prise en charge en équipe.

Cette composition pluridisciplinaire de personnels soignants permet une **évaluation pluridimensionnelle** de chaque patient. Les patients douloureux chroniques ont souvent des situations complexes et l'équipe soignante se doit de leur proposer un accompagnement adapté.

L'implication de l'entourage du patient dans son parcours de soin est un objectif du centre. Le douloureux chronique a souvent du mal à se faire accepter et comprendre lorsqu'il est à son domicile. Or, l'aide et le soutien de l'entourage est primordiale pour la poursuite et la réussite du processus de sevrage après l'hospitalisation à la semaine du patient. Il a besoin de se sentir compris et soutenu par ses proches car s'ils acceptent son état douloureux, celui-ci l'acceptera également plus facilement.

Les algologues du CETD doivent impérativement garder un lien avec le médecin généraliste du patient afin qu'il n'y ait pas de rupture dans la prise en charge à la sortie du centre. Pour ce faire, ils établissent des comptes rendus de consultation à chaque fois qu'ils voient un patient et les transmettent aux médecins généralistes par le biais de courriers.

Dans l'absolue, il serait extrêmement profitable aux patients, dans un but de favoriser la bonne poursuite des soins et du protocole de sevrage, de pouvoir étendre ce lien à tous les professionnels de santé qu'ils sont amenés à voir dans leur parcours de soin : notamment le pharmacien.

En effet, il serait profitable aux patients de créer un réseau entre chaque professionnels, sensibilisés à **l'éducation thérapeutique (ETP)**, afin qu'ils travaillent ensemble pour améliorer leur prise en charge et leur permettre de poursuivre leur protocole de sevrage dans les meilleures conditions via des soignants qui se concertent régulièrement sur les meilleurs protocoles à appliquer au cas par cas.

4.3. Parcours du patient au CETD

Le CETD de Montpellier reçoit des patients à la suite de la demande du patient lui-même, de la demande du médecin traitant, lors d'un suivi après une hospitalisation ou encore à la suite d'un suivi en consultation.

En règle générale, les patients qui arrivent pour la première fois sont tous en échec thérapeutique. Cependant, leurs états peuvent varier, ce sont soit (Giniès *et al.,* 2013) :

- Des patients qui ont subi de nombreuses opérations ;
- Des patients poly-médicamentés ;
- Des patients avec un contexte personnel difficile : conflits familiaux, procès, divorces, toxicomanie, psychopathologies ;
- Des patients fragiles avec un contexte antérieur d'abandon, de violences, de maltraitances, de deuil non fait ;
- Des patients en colère, frustrés, épuisés, rejetés ;
- Ou, des patients pour qui le CETD est leur dernier espoir.

Les consultations sont assurées par **des professionnels de santé experts** dans l'évaluation et le traitement de la douleur. Les objectifs de ces consultations sont **d'évaluer la douleur** et ses différentes composantes, **d'organiser la prise en charge** avec une équipe pluridisciplinaire, en tenant compte de l'aspect physique de la douleur et de son impact sur le moral, sur la vie au quotidien, d'aider le patient à mieux contrôler et soulager sa douleur, pour acquérir plus d'indépendance et une meilleure qualité de vie.

Au CETD de Montpellier, dans le cadre d'une **hospitalisation à la semaine**, le **premier jour** lors de son arrivée, le patient a une première **consultation avec un médecin algologue**, une autre **consultation avec une infirmière** et une troisième **consultation avec un psychiatre**.

- **La consultation avec le médecin algologue** est relativement longue car celle-ci a pour but de **comprendre les attentes** du patient, **d'analyser son profil**, **d'évaluer son état physique** mais aussi **psychique** et **d'écouter ses attentes**. Cette consultation est un échange patient-soignant car le patient apporte autant au médecin que ce que le médecin n'apporte au patient.

Durant cette consultation, il sera établi un **contrat médical** oral que le patient doit respecter pour son protocole de sevrage. Cette consultation est également l'occasion d'alléger le traitement médicamenteux du patient et d'en faire des ajustements qui seront réévalués chaque jour de la semaine afin que le patient soit dans les meilleures conditions pour réussir au mieux son sevrage.

La consultation avec le médecin algologue a pour vocation d'analyser la pathologie mais aussi principalement d'analyser la vie du patient. Cela sur plusieurs générations afin de mettre le patient en face à face avec la vérité sur les éléments perturbateurs qui sont arrivés dans sa vie et qui ont créé en sa personne certains verrous que son corps exprime par des douleurs physiques, et c'est ce que parvient à faire le Professeur Patrick GINIES.

- **La consultation avec une infirmière** a surtout un **rôle éducatif**. Tout au long de la semaine, elles apprennent aux patients à se servir des outils dans la neurostimulation transcutanée (TENS), elles font de la mésothérapie, des séances de relaxation et de l'hypnose thérapeutique. Elles animent également des séances d'éducation thérapeutiques qui sont proposées aux patients certains après-midis.

En effet, l'ETP est une étape importante dans l'éducation à la santé et d'autant plus pour des personnes atteintes de pathologie chronique. Selon la définition de l'OMS-Europe publiée en 1996 : « L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation, des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » (HAS, 2007).

- Enfin, **la consultation avec le psychiatre** va permettre **d'évaluer la personnalité** des patients. Cela est essentiel pour adapter le traitement lors du protocole de sevrage afin de s'assurer qu'il est en adéquation avec le profil psychologique du patient.

Les jours suivants, chaque patient est visité le matin, dans sa chambre d'hospitalisation, par un médecin algologue accompagné d'un médecin rhumatologue, d'un médecin psychiatre et d'une infirmière. Cela permet de faire un bilan sur l'évolution du patient. Ensuite, tout au long de la journée, les patients sont invités à suivre des séances d'éducation thérapeutique, de relaxation ou encore de soins adaptés à chacun. Cette hospitalisation permet un meilleur suivi du patient dans son sevrage. De plus, la **rupture avec le milieu familial et social** peut favoriser sa réussite. À la fin de l'hospitalisation, un **accompagnement social** est instauré pour le patient. Il permet de l'aider dans ses démarches administratives pour son accès à un logement ou à un travail particulièrement. Cette insertion se fera au cas par cas en fonction des besoins de chaque patient.

À la fin de la semaine a lieu un **« staff »** permettant à toute l'équipe médicale qui a suivi le patient sur la semaine de faire une **synthèse pluridisciplinaire**. Lors de ces « staffs » auxquels j'ai pu participer, chaque patient est considéré l'un après l'autre et chaque professionnel récapitule les entretiens qu'ils ont pu avoir avec eux et dresse un bilan sur son évolution.

Les **objectifs** de cette semaine au CETD sont :

- De couper le patient de son environnement habituel afin qu'il **se concentre sur lui et sur ses besoins**,
- Que le patient apprenne à **mieux gérer ses douleurs**,
- Que ses traitements médicamenteux soient **revus à la baisse** en associant de **nouvelles techniques non médicamenteuses** pour qu'il reprenne une vie normale.

III/ ÉTUDE CLINIQUE PROSPECTIVE CHEZ DES PATIENTS EN SITUATION DE SEVRAGE AUX OPIOÏDES AU SEIN DU CETD

1. Mise en place de l'étude

C'est au sein de cette structure que j'ai effectué un stage durant lequel le Docteur Véronique VESPERINI, médecin rhumatologue du service, m'a proposé d'effectuer une petite étude clinique.

Son **objectif principal** est de vérifier si le protocole de décroissance rapide à semi rapide (-25% à -60% de posologie en 7 jours d'Hospitalisation De Semaine (HDS)) des antalgiques opioïdes, sans utilisation d'agonistes de type méthadone ou buprénorphine, dans le cas de la DCNC au CETD de Montpellier est efficient sur le moyen terme (6 mois).

Tout d'abord, nous avons formulé une demande d'autorisation d'effectuer un essai clinique auprès de l'IRB (Institutional Review Board) du CHU de Montpellier, soit le Comité Local d'Éthique Recherche, en vue d'un avis sur le projet de recherche : **Évaluation d'une stratégie de décroissance en opioïdes chez les patients douloureux chroniques** au Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur de Montpellier, étude prospective sur six mois.

Une saisie a été faite sur le site du CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) pour avoir l'autorisation d'utiliser certaines données relatives aux patients inclus dans l'étude. En parallèle, une lettre d'information a été remise à chacun d'eux afin de recueillir leur consentement.

Secondairement, nous avons voulu évaluer les différentes **composantes des douleurs résiduelles à six mois** (type, intensité, composante anxieuse et dépression) et la **satisfaction** des patients à distance du sevrage.

2. Population cible et circuit des données

L'étude réalisée au sein du **service d'algologie de l'Hôpital Saint-Éloi à Montpellier** est une étude **prospective**, **observationnelle** (étude ne nécessitant aucun acte supplémentaire aux actes de routine de traitement ou de suivi, observation d'une ou plusieurs prises en charge ou réponses aux traitements) et **monocentrique** (tous les patients sont inclus dans le même centre). (Cliniques universitaires Saint-Luc, s.d.)

Pour être inclus dans l'étude, elle cible les **patients atteints de DCNC ayant un mésusage à leur traitement opiacé**. Ces patients ont été **hospitalisés au CETD**, pendant la période **du 01/10/2019 au 31/12/2019**. Ils sont tous **majeurs** (≥18 ans), de **sexe féminin ou masculin**.

À l'inclusion, **onze patients** ont accepté de participer à l'étude. Cependant, au cours de l'analyse il y a eu **trois patients perdus de vue** pour qui la collecte d'information n'a pas pu se poursuivre. Deux de ces patients n'étaient plus joignables après leur retour à domicile et l'un d'entre eux n'a plus souhaité participer à l'étude car cela ne l'intéressait pas.

Les données des onze patients majeurs (≥ 18 ans) ont été recueillies à **J0 lors de la semaine d'hospitalisation** puis pour les huit patients restants lors de **deux entretiens téléphoniques**, l'un à trois mois (**M+3**) et l'autre à six mois (**M+6**).

Afin de comprendre l'initiation du traitement par antalgiques opioïdes, le tableau suivant (Tableau 13) permet d'identifier chaque patient de l'étude clinique et de le relier à la pathologie pour laquelle il prend ces substances.

Identifiants	**Pathologies**
FJ78	Syndrome polyalgique + antécédent de chirurgie bariatrique
SC72	Antécédent de chirurgie d'un schwannome au niveau lombaire, depuis : Douleurs neuropathiques du membre inférieur droit
CJ84	Pose d'un anneau gastrique + sleeve + antécédent de chirurgie calcanéenne : Talalgie par suite de la perte pondérale
SM74	Scoliose + Hernie inguinale droite + Cholécystectomie + Ligatures de trompes + Triple arthrodèse cervicale : Douleurs chroniques dans les membres supérieurs
PF56	Lomboradiculalgie gauche chronique + cure de hernie discale : Douleurs au niveau du rachis cervical et lombaire
HML70	Accouchement compliqué d'un garçon actuellement âgé de 19 ans + Syndrome des jambes sans repos + Ménopause précoce à 32 ans : Douleurs chroniques dans les deux jambes
MG76	Antécédent de chirurgie bariatrique avec anneau gastrique + Abdominoplastie + Laminectomie : Rachialgies chroniques
NN81	Épigastralgie + Douleurs rachidiennes et du squelette appendiculaire : Fibromyalgie
RM49	Chirurgie itérative pour la scoliose avec 8 interventions étalées + Acromioplastie de l'épaule droite + Rhizarthrose droite + Trapézectomie et prothèse de pouce gauche : Patiente suivie pour fibromyalgie
VE64	Hernie discale opérée avec laminectomie : Lombalgie chronique, douleur neuropathique des membres inférieurs
RR60	Prothèse totale de hanche droite pour coxarthrose : Douleurs neuropathiques et nociceptiques du membre inférieur droit

Tableau 13 : Pathologies à l'origine du traitement par antalgiques opioïdes.

Les informations qui ont été récupérées à partir du patient sont de deux types : chiffrées (les posologies, les calculs de ratio) et écrites (thérapeutique utilisée, médicament prescrit). Elles sont utilisées afin de créer des tableaux et graphiques permettant de répertorier les données à J0 puis à M+3 et à M+6 afin d'évaluer leur évolution sur un intervalle de temps de six mois.

Les données de J0 ont été conservées sur Dxcare® obtenues durant mon stage hospitalier. Dxcare® est le serveur sécurisé utilisé au CHU de Montpellier pour recueillir toutes les données des patients. Par ailleurs, seules les données relatives aux patients inclus dans l'étude m'étaient accessibles.

Les données suivantes, recueillies par téléphone à M+3 et M+6, ont été retranscrites sur un questionnaire papier **anonymisé**. Pour ce faire, sont utilisés les premières lettres du nom et du prénom de la personne ainsi que les deux derniers chiffres de son année de naissance afin qu'ils ne puissent pas être identifiés.

3. Premiers entretiens à J0

Lors des premiers entretiens, le questionnaire que j'ai réalisé (Annexe 1) a été distribué à chacun des patients. Il a permis de recueillir des informations concernant (Tableau 14) : les prises d'antalgiques opioïdes ou non opioïdes, le type de prescription de ces substances, la raison pour laquelle le patient utilise ces médicaments antalgiques, les traitements associés aux antalgiques opioïdes et le degré d'information concernant la dépendance aux opiacés.

	Nombre de patient n= 11
Age (an) moyenne	50,5
Sex-ratio (F/H)	63,6% (7) / 36,4% (4)
Sentiment de dépendance aux opiacés*	63,6% (7)
Traitements médicamenteux	
Antalgiques non opioïdes	45,4% (5)
Antalgiques opioïdes faibles	72,7% (8)
Antalgiques opioïdes forts	63,6% (7)
Co analgésiques	63,6% (7)
Médecin prescripteur (généraliste/spécialiste)	45,4% (5) / 54,5% (6)
Traitements non médicamenteux	
TENS	54,5% (6)
Prise en charge psychologique	72,7% (8)
Kinésithérapie	27,3% (3)
Relaxation	0% (0)
Autohypnose	0% (0)
Sophrologie	18,2% (2)
Méditation	18,2% (2)
Sport	9,1% (1)

Tableau 14 : Données cliniques à l'inclusion (issues de l'Annexe 4).

*Défini selon la réponse objective du patient à la lecture du questionnaire à J0.

Ce sont des patients de moyenne d'âge 50,5 ans, de **sexe féminin ou masculin** : 11 patients dont 7 femmes (63,6%) et 4 hommes (36,4%) avec un sexe ratio de 1,75.

Ainsi, à J0, concernant la prise d'opioïdes (Tableau 15) :

- 3/11 patients de notre population utilisent un opioïde faible (27,3%),
- 8/11 patients de notre population utilisent un opioïde fort (72,7%%),
- 1/11 patients utilisent à la fois un opioïde faible et un opioïde fort (9,1%).

Identifiants	**Opioïde faible**	**Opioïde fort**	**Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**Traitements associés**
FJ78	-	+	240	Alprazolam[3] (XANAX®) + Zopiclone[3] (IMOVANE®)
SC72	-	+	75	Tiapride[5] (TIAPRIDAL®)
CJ84	+	-	100	néant
SM74	+	+	225	
PF56	-	+	20	Duloxétine[2] (CYMBALTA®) + Oxazépam[3] (SERESTA®) + Prégabaline[4] (LYRICA®)
HML70	+	-	15	Bromazépam[3] (LEXOMIL®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®)
MG76	-	-	20	
NN81	-	+	40	
RM49	-	+	80	Diazépam[3] (VALIUM®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®)
VE64	-	+	210	Venlafaxine[2] (EFFEXOR®) + Lormétazépam[3] (NOCTAMIDE®) + Clorazépate[3] (TRANXENE®)
RR60	-	+	70	Prégabaline[4] (LYRICA®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®)

Tableau 15 : Traitements et équianalgésie à J0. (Annexe 4)

Les 3 patients en grisé sont les patients perdus de vue par la suite.

[1]Antidépresseur tricyclique ; [2]Antidépresseur inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline ; [3]Benzodiazépines ; [4]Gabapentinoïde ; [5]Antipsychotique

Pour la suite, dans le but d'homogénéiser nos résultats, nous n'allons plus considérer 11 patients mais 8 patients pour nos calculs et nos interprétations car l'étude comprend 3 perdus de vue (SM74, MG76 et NN81). Nous allons donc considérer les chiffres suivants :

À J0 :

- 2/8 patients de notre population utilisent un opioïde faible (25%),
- 6/8 patients de notre population utilisent un opioïde fort (75%),
- 0/8 patients utilisent à la fois un opioïde faible et un opioïde fort (0%).

Les produits antalgiques opioïdes consommés lors de l'admission sont :

- Codéine (CODOLIPRANE®)
- Poudre d'opium (IZALGI®)
- Dihydrocodéine (DICODIN®)
- Tramadol (ZAMUDOL®, OROZAMUDOL®)
- Fentanyl (DUROGESIC®)
- Oxycodone (OXYNORMORO®, OXYCONTIN LP®)
- Morphine sulfate (SKENAN LP®, ACTISKENAN®)

Excepté le Fentanyl qui est utilisé sous forme de patch, les autres opioïdes sont pris par voie orale et pour trois d'entre eux (Annexe 4) sous une forme orale à libération prolongée.

Le traitement médical d'entrée regroupe également d'autres médicaments. On a essentiellement des produits à visée antidépressive, antipsychotique, anxiolytique, hypnotique et antiépileptique (Tableau 15).

4. J7, à la sortie de l'hospitalisation

Le traitement médical de sortie après la semaine d'hospitalisation est obtenu en fonction des objectifs de sevrage fixés entre le soignant et le soigné pendant le séjour. Il regroupe également des produits à visée antidépressive, antipsychotique, anxiolytique, hypnotique et antiépileptique (Tableau 16).

Pour la quasi-totalité des patients de l'étude une **diminution progressive** de la posologie des antalgiques opioïdes a été mise en place.

Pour quatre d'entre eux (FJ78, PF56, VE64, RR60), une diminution de posologie des antalgiques de palier III s'accompagne d'une introduction d'antalgiques de palier II. Pour deux d'entre eux (SC72, RM49), la diminution des antalgiques de palier III se fait sans ajout de nouvel antalgique opioïde. En revanche, pour le patient PF56, la décroissance n'a pas été introduite en raison d'une trop grande instabilité émotionnelle au moment de l'hospitalisation.

Les différents traitements associés ont été maintenus pour le protocole de sevrage et on remarque l'ajout pour plusieurs patients d'un antipsychotique.

Identifiants	Traitements associés à la sortie	Équivalent morphine orale (mg/jour) à J0	Objectif fixé en équivalent morphine orale (mg/jour) à J7
FJ78	Alprazolam[3] (XANAX®) + Zopiclone[3] (IMOVANE®) + Tiapride[5] (TIAPRIDAL) + Valpromide[6] (DEPAMIDE)	240	210
SC72	Tiapride[5] (TIAPRIDAL®) + Diazepam[3] (VALIUM®) + Topiramate[6] (EPITOMAX®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®)	75	60
CJ84	Tiapride[5] (TIAPRIDAL®) + Fluoxétine[7] (PROZAC®) + Diazepam[3] (VALIUM®)	100	40
SM74		225	105
PF56	Duloxétine[2] (CYMBALTA®) + Oxazépam[3] (SERESTA®) + Prégabaline[4] (LYRICA®) + Tiapride[5] (TIAPRIDAL®)	20	30
HML70	Bromazépam[3] (LEXOMIL®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®) + Aripiprazole[5] (ABILIFY®)	15	10
MG76		20	0
NN81		40	10
RM49	Diazépam[3] (VALIUM®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®)	80	40
VE64	Venlafaxine[2] (EFFEXOR®) + Lormétazépam[3] (NOCTAMIDE®) + Clorazépate[3] (TRANXENE®) + Tiapride[5] (TIAPRIDAL®)	210	150
RR60	Prégabaline[4] (LYRICA®) + Amitriptyline[1] (LAROXYL®) + Tiapride[5] (TIAPRIDAL®) + Alprazolam[3] (XANAX®)	70	65

Tableau 16 : Traitements et équianalgésie à J7.

Les molécules en vert représentent les traitements associés qui ont été introduits à J7.

Le nombre en rouge indique le patient pour lequel la décroissance n'a pas été introduite.

[1]Antidépresseur tricyclique ; [2]Antidépresseur Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline ; [3]Benzodiazépines ; [4]Gabapentinoïde ; [5]Antipsychotique ; [6]Antiépileptique ; [7]Antidépresseur Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

5. Réévaluation à M+3 et M+6

Dans un second temps, nous avons évalué la poursuite du sevrage à domicile trois mois plus tard puis six mois plus tard, par le moyen d'un appel téléphonique. En amont, un questionnaire a été validé avec le docteur Véronique VESPERINI afin de guider ces entretiens (Annexes 2 et 3).

M+3

Pendant l'entretien téléphonique, nous avons questionné les patients sur leurs traitements en cours afin de comparer leur réponse aux différents protocoles qui avaient été instaurés à J7 lors de leur sortie d'hospitalisation.

À M+3 (Tableau 17) :

- 5/8 patients de notre population utilisent un opioïde faible (62,5%),
- 4/8 patients de notre population utilisent un opioïde fort (50%),
- 3/8 patients utilisent à la fois un opioïde faible et un opioïde fort (37,5%).

Identifiants	Opioïde faible à M+3	Opioïde fort à M+3	Équivalent morphine orale (mg/jour)
FJ78	+	+	150
SC72	-	+	60
CJ84	-	-	0
SM74			
PF56	+	-	20
HML70	+	-	15
MG76			
NN81			
RM49	+	+	80
VE64	+	+	50
RR60	-	-	0

Tableau 17 : Traitements et équianalgésie à M+3. (Annexe 6)

On observe les points suivants :

⇒ **Augmentation** de la consommation d'antalgique opioïde FAIBLE entre J0 et M+3, soit un passage de 25% de notre population à 62,5% ;

⇒ **Diminution** de la consommation d'antalgique opioïde FORT entre J0 et M+3, soit un passage de 75% de notre population à 50% ;

⇒ **Augmentation** de la consommation en ASSOCIATION d'un antalgique opioïde faible et d'un antalgique opioïde fort entre J0 et M+3, soit un passage de 0% à 37,5%.

En considérant la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale par jour, on observe aussi :

⇒ **Diminution** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour la majorité des patients : 5 patients sur 8 = 62,5% ;
⇒ **Maintien** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour 1 patient sur 8 = 12,5% ;
⇒ **Augmentation** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour 2 patients sur 8 = 25%.

Ensuite, lors de l'entretien téléphonique à M+3, nous avons utilisé un outil, **l'Échelle Numérique (EN)** pour évaluer les douleurs séquellaires (Tableau 18). Le patient devait indiquer par une note allant de 0 à 10 celle qui décrivait le mieux l'importance de sa douleur en considérant que la note 0 signifiait « pas de douleur » et la note 10 « douleur maximale imaginable ».

Identifiants	EN au moment de la conversation à M+3	EN minimum ce dernier mois à M+3	EN maximum ce dernier mois à M+3
FJ78	6	8	9
SC72	3	3	10
CJ84	0	0	0
SM74			
PF56	6	2	8
HML70	5	2	5
MG76			
NN81			
RM49	7	10	5
VE64	6	6	8
RR60	3	0	7

Tableau 18 : EN des douleurs séquellaires de 0 à 10.

Selon la définition des différents types d'échelles d'évaluation de la douleur, le patient nécessite une prise en charge de la douleur si EN≥4/10. (VIDAL, 2021b)

EN≥4/10 :

- Au moment de la conversation à M+3 :
  - 5/8 patients = 62,5%
- Minimum le dernier mois précédent la conversation à M+3 :
  - 3/8 patients = 37,5%
- Maximum le dernier mois précédent la conversation à M+3 :
  - 7/8 patients = 87,5%

M+6

Ensuite, trois mois après le premier entretien téléphonique, nous avons à nouveau questionné les patients sur leurs traitements en cours afin de comparer leurs réponses à celles de M+3.

À M+6 (Tableau 19) :

- 4/8 patients de notre population utilisent un opioïde faible (50%),
- 4/8 patients de notre population utilisent un opioïde fort (50%),
- 2/8 patients utilisent à la fois un opioïde faible et un opioïde fort (25%).

Identifiants	Opioïde faible	Opioïde fort	Équivalent morphine orale (mg)/jour
FJ78	+	+	150
SC72	-	+	105
CJ84	-	-	0
SM74			
PF56	+	-	20
HML70	+	-	10
MG76			
NN81			
RM49	-	+	115
VE64	+	+	50
RR60	-	-	0

Tableau 19 : Traitements et équianalgésie à M+6. (Annexe 7)

On observe les points suivants :

⇒ **Diminution** de la consommation d'antalgique opioïde FAIBLE entre M+3 et M+6, soit un passage de 62,5% à 50% ;

⇒ **Maintien** de la consommation d'antalgique opioïde FORT (50%) ;

⇒ **Diminution** de la consommation en ASSOCIATION d'un antalgique opioïde faible et d'un antalgique opioïde fort entre M+3 et M+6, soit un passage de 37,5% à 25%.

Puis, en considérant la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale par jour, on observe aussi :

⇒ **Diminution** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour 1 patient sur 8 = 12,5% ;
⇒ **Maintien** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour la majorité des patients : 5 patients sur 8 = 62,5% ;
⇒ **Augmentation** de la consommation d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour pour 2 patients sur 8 = 25%.

Lors des entretiens téléphoniques à M+6, nous avons également utilisé l'Échelle Numérique pour évaluer les douleurs séquellaires de notre échantillon de patient (Tableau 20).

Identifiants	**EN au moment de la conversation à M+6**	**EN minimum ce dernier mois à M+6**	**EN maximum ce dernier mois à M+6**
FJ78	8	6	10
SC72	5	3	7
CJ84	0	0	0
SM74			
PF56	6	6	8
HML70	5	5	10
MG76			
NN81			
RM49	7	7	7
VE64	6	5	8
RR60	0	0	7

Tableau 20 : EN des douleurs séquellaires de 0 à 10 pour l'entretien à M+6.

EN≥4/10 :

- Au moment de la conversation à M+6 :
  - 6/8 patients = 75%
- Minimum le dernier mois précédent la conversation à M+6 :
  - 3/8 patients = 62,5%
- Maximum le dernier mois précédent la conversation à M+6 :
  - 7/8 patients = 87,5%

6. ANALYSE DES DONNÉES entre J0 et M+6

6.1. Les antalgiques opioïdes

Dans un premier temps, les résultats obtenus précédemment permettent l'analyse suivante :

<u>Entre J0 et M+6 :</u>

⇒ **Augmentation** de la consommation d'antalgique **opioïde FAIBLE**, soit un passage de 25% à 50% ;
⇒ **Diminution** de la consommation d'antalgique **opioïde FORT**, soit un passage de 75% à 50% ;
⇒ **Augmentation** de la consommation en **ASSOCIATION d'un antalgique opioïde faible et d'un antalgique opioïde fort**, soit un passage de 0% à 25%.

Le tableau 21 répertorie l'évolution doses d'opioïdes prises par chaque patient pendant les trois étapes du suivi.

Identifiants	J0 : Équivalent morphine orale (mg/jour)	J7 : Équivalent morphine orale (mg/jour)	M+3 : Équivalent morphine orale (mg/jour)	M+6 : Équivalent morphine orale (mg/jour)
FJ78	240	210 ↘	150 ↘	150 →
SC72	75	60 ↘	60 →	105 ↗
CJ84	100	40 ↘	0 ↘	0 →
PF56	20	30 ↗	20 ↘	20 →
HML70	15	10 ↘	15 ↗	10 ↘
RM49	80	40 ↘	80 ↗	115 ↗
VE64	210	150 ↘	50 ↘	50 →
RR60	70	65 ↘	0 ↘	0 →

Tableau 21 : Évolution des équivalences en morphine orale/jour pour chaque patient entre J0 et M+6. (Annexes 4, 5, 6, 7)

Les trois cases en orange soulignent des doses de morphine orale par jour supérieures à la recommandation qui est de 150 mg d'équivalent morphine/jour au moment de l'étude.

On observe que pour **5 patients** (FJ78, CJ84, PF56, VE64, RR60), la **diminution** des doses de morphine orale/jour entre la sortie d'hospitalisation à J7 et M+3 s'est maintenue jusqu'à M+6.

Le patient HML70 n'avait pas réussi à maintenir son protocole de décroissance à M+3. Cependant, lors de l'entretien à M+6 celui-ci a réussi à diminuer à nouveau sa dose d'antalgique opioïde en équivalent morphine orale/jour à 10 mg/jour soit la même posologie qu'à J7.

Ensuite, **2 patients** sur 8 (SC72, RM49) ont vu **augmenter** leur consommation d'antalgique opioïde entre J7 et M+6.

Enfin, **2 patients** (CJ84 et RR60), ne prennent plus d'opioïdes à 3 mois ni à 6 mois.

Ces résultats (Tableau 21) montrent que le sevrage se poursuit correctement à domicile avec une **baisse globale** de la consommation des différents antalgiques comme introduit lors de l'hospitalisation à J0 dans la population étudiée.

Le Tableau 22 illustre les résultats du protocole de décroissance rapide à semi rapide (-25% à -60% de posologie en 7 jours d'HDS) des antalgiques opioïdes entre J0 et M+6 en % :

Identifiants	**J0 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**M+6 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**Différence en % entre J0 et M+6**
FJ78	240	150	-37,5 %
SC72	75	105	+40 %
CJ84	100	0	-100 %
PF56	20	20	0 %
HML70	15	10	-33,3 %
RM49	80	115	+43,75 %
VE64	210	50	-76,2 %
RR60	70	0	-100 %

Tableau 22 : Différence en pourcentage des doses en équivalent morphine orale par jour entre J0 et M+6.

6.2. Échelle Numérique des douleurs séquellaires

L'analyse des données permet d'indiquer les variations suivantes :

- ⇒ **Augmentation** du pourcentage de patient nécessitant une prise en charge de la douleur au moment de la conversation, soit un passage de 62,5% à 75% ;
- ⇒ **Augmentation** du pourcentage de patient nécessitant une prise en charge de la douleur en considérant la douleur minimum lors du dernier mois précédant la conversation, soit un passage de 37,5% à 62,5 ;
- ⇒ **Maintien** du pourcentage de patient nécessitant une prise en charge de la douleur en considérant la douleur maximale lors du dernier mois précédant la conversation.

Bien que le sevrage se poursuive par le moyen d'une diminution de dose en antalgique opioïde six mois après la semaine d'hospitalisation pour la majorité des patients, une grande proportion voit aussi leur douleur augmenter.

6.3. Évaluation de la prise d'opioïdes

Selon les recommandations concernant l'utilisation des antalgiques opioïdes, il est recommandé de ne pas dépasser **150 mg d'équivalent morphine/jour**. (Moisset X. *et al.*, 2016) Cette valeur est celle qui a servi à l'analyse des résultats car l'étude s'est déroulée entre l'année 2019 et 2020. Il est à noter que dans les dernières recommandations de l'HAS parue en mars 2022, la dose quotidienne en équivalent morphine orale à ne pas dépasser est de 120 mg/jour. (Bertin C. *et al.*, 2022)

Nous allons comparer, pour chaque patient, la quantité d'opioïde (exprimée en équivalent morphine orale par jour) prise durant le suivi avec cette valeur de référence :

Pour rappel, le tableau ci-dessous répertorie l'évolution des doses d'opioïde prises par chaque patient pendant le suivi.

Identifiants	**J0 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**J7 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**M+3 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**	**M+6 : Équivalent morphine orale (mg/jour)**
FJ78	240	210 ↘	150 ↘	150 →
SC72	75	60 ↘	60 →	105 ↗
CJ84	100	40 ↘	0 ↘	0 →
PF56	20	30 ↗	20 ↘	20 →
HML70	15	10 ↘	15 ↗	10 ↘
RM49	80	40 ↘	80 ↗	115 ↗
VE64	210	150 ↘	50 ↘	50 →
RR60	70	65 ↘	0 ↘	0 →

Tableau 21 : Évolution des équivalences en morphine orale/jour pour chaque patient entre J0 et M+6. (Annexes 4, 5, 6, 7)

Les trois cases en orange soulignent des doses de morphine orale par jour supérieures à la recommandation qui est de 150 mg d'équivalent morphine/jour au moment de l'étude.

Les patients ayant une dose d'opioïde/jour durant le suivi **correspondant** aux recommandations (Tableau 19) :

- J0 : 6/8 patients : SC72 / CJ84 / PF56 / HML70 / RM49 / RR60
- J7 : 7/8 patients : SC72 / CJ84 / PF56 / HML70 / RM49 / VE64 / RR60
- M+3 : 8/8 patients
- M+6 : 8/8 patients

Cependant, 2 patients à J0 sont nettement au-dessus de cette recommandation : FJ78 et VE64 témoignant d'un **mésusage** des opioïdes.

À M+3 et M+6, tous les patients respectent la recommandation, le patient FJ78 étant juste à la limite.

Ces résultats montrent que la prise en charge de ces patients aux CETD a permis pour deux d'entre eux de stabiliser leur dose de morphine orale/jour. L'un d'eux est au niveau de la valeur de référence à ne pas dépasser selon les recommandations et l'autre bien en-dessous.

6.4. Le TENS

Nous avons étudié la poursuite de l'utilisation d'une méthode non médicamenteuse enseignée pendant l'hospitalisation pour 5 patients, l'utilisation du TENS, lors des deux entretiens téléphoniques (Tableau 23).

Identifiants	J7	M+3	M+6
FJ78	NON	OUI	OUI
SC72	OUI	OUI	OUI
CJ84	NON	NON	NON
PF56	OUI	OUI	OUI
HML70	NON	NON	NON
RM49	OUI	OUI	OUI
VE64	OUI	OUI	OUI
RR60	OUI	NON	NON

Tableau 23 : Utilisation du TENS à J7, M+3 et M+6.

Ainsi :

⇒ 5/8 patients (62,5%) utilisent le TENS à M+3 et M+6
⇒ 1/8 patients (12,5%) a arrêté l'utilisation du TENS à M+3 et M+6
⇒ 3/8 patients (37,5%) n'ont pas eu l'introduction du TENS dans leur protocole à J7
⇒ 1/8 patients (12,5%) a eu une introduction du TENS en consultation entre J7 et M+3

On constate que pour la majorité des patients pour qui le TENS a été introduit lors de l'hospitalisation ou lors d'une consultation antérieure, son utilisation a été poursuivie à domicile.

SC72 et RM49 pour qui la dose en équivalence de morphine orale/jour a augmenté, utilisent cette méthode non médicamenteuse en complément de leur traitement morphinique.

CJ84 et RR60 pour qui la dose en équivalence de morphine orale/jour a largement diminuée pour atteindre les 0 mg/jour, n'ont pas/plus besoin de cette méthode car leurs douleurs sont soulagées.

FJ78, PF56 et VE64 pour qui la dose en équivalence de morphine orale/jour a diminué mais n'atteint pas encore les 0 mg/jour, utilisent toujours le TENS à M+3 et M+6.

Ces observations pourraient montrer que **l'utilisation du TENS est une méthode permettant de faciliter la décroissance en antalgique opioïde.**

6.5. Évaluation du retentissement de la douleur sur le quotidien des patients

La prise en charge de la douleur lors d'un protocole de sevrage peut avoir des conséquences sur le quotidien du patient. En effet, comme on a pu le citer précédemment, le sevrage des opioïdes entraîne une **modification de l'humeur, des insomnies et différents troubles**.

La douleur n'est pas uniquement un ressentit physique à un instant T mais bien quelque chose de présent sur toute la journée et qui influence l'état émotionnel de la personne, ses habitudes de vie, ses relations et ses envies.

Lors des deux entretiens téléphoniques (à M+3 et M+6), nous avons évalué la **gêne occasionnée par la douleur** dans l'environnement de chaque individu suite à la poursuite du sevrage à domicile.

Sept variables ont été évaluées : l'humeur, l'appétit, le sommeil, l'activité générale, la relation avec les autres, le goût de vire et la capacité à marcher.

La semaine précédant l'appel téléphonique, le patient devait évaluer la gêne occasionnée par sa douleur sur ces différentes variables en donnant une note entre 0 et 10 : 0 = ne gêne pas, 10 = gêne complètement/empêche. Les Figures 25 et 26 illustrent ces résultats.

M+3

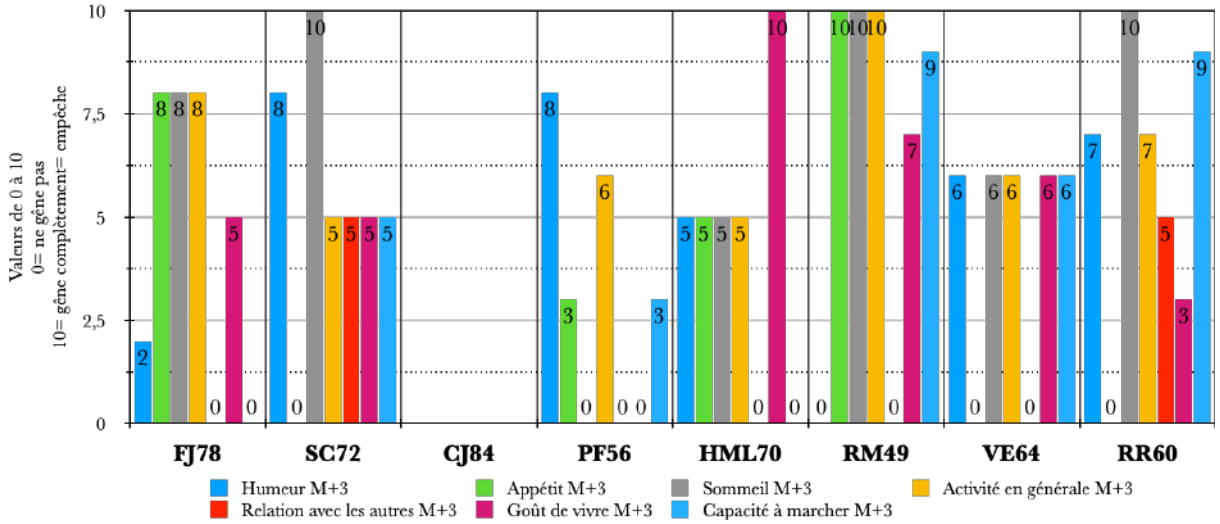

Figure 25 : Gêne causée par la douleur dans la vie quotidienne à M+3.

CJ84 n'a pas répondu car il allait beaucoup mieux, il n'avait plus de douleurs donc aucun retentissement de celles-ci sur sa vie quotidienne.

M+6

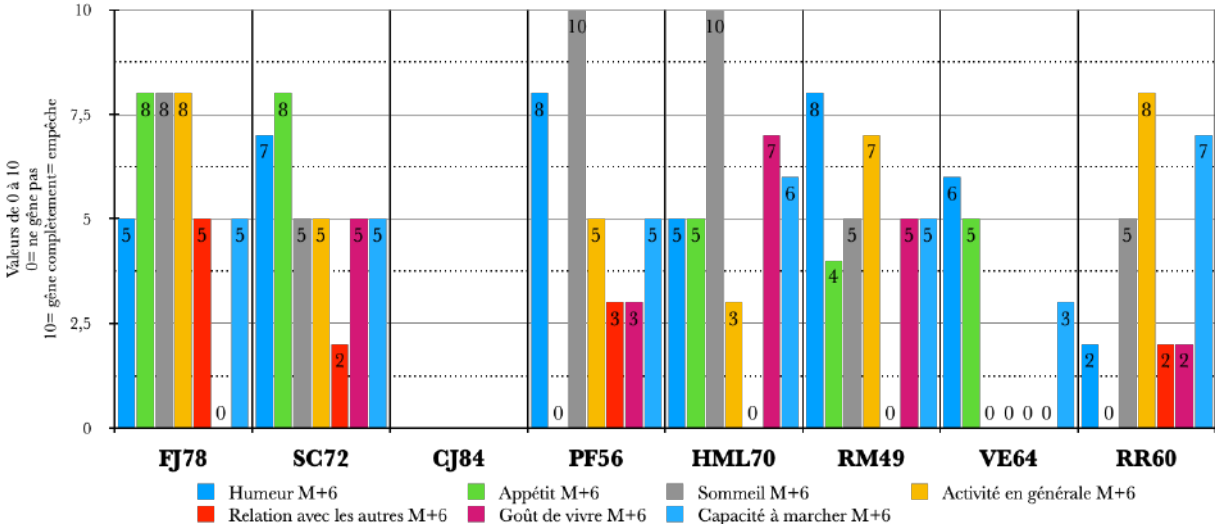

Figure 26 : Gêne causée par la douleur dans la vie quotidienne à M+6.

CJ84 n'a pas répondu car il allait beaucoup mieux, il n'avait plus de douleurs donc aucun retentissement de celles-ci sur sa vie quotidienne.

- FJ78 :
  ⇒ Impact relativement fort sur chaque variable, sauf sur la capacité à marcher.

- SC72 :
  ⇒ Impact relativement fort sur chaque variable, amélioration de la relation avec les autres à M+6.

- PF56 :
  ⇒ Impact relativement fort sur chaque variable, amélioration de l'appétit mais dégradation de la relation avec les autres, du goût de vivre et la capacité à marcher à M+6.

- HML70 :
  ⇒ Impact relativement fort sur chaque variable, sauf sur la relation avec les autres mais dégradation de la capacité à marcher à M+6.

- RM49 :
  ⇒ Impact relativement fort sur chaque variable, sauf sur la relation avec les autres.

- VE64 :
  ⇒ Impact constant de la douleur sur l'humeur, dégradation de l'appétit mais amélioration du sommeil, de l'activité en général, de la relation avec les autres, du goût de vivre et la capacité à marcher à M+6.

- RR60 :
  ⇒ Impact relativement fort de la douleur sur trois variables : le sommeil, l'activité en général et sur la capacité à marcher puis amélioration du sommeil, de la relation avec les autres et du goût de vivre à M+6.

Le tableau suivant fait la moyenne des notes des patients pour chaque variable :

	M+3	**M+6**
Humeur	4,5	5,125
Appétit	3,25	3,75
Sommeil	6,125	5,375
Activité en général	5,875	4,5
Relation avec les autres	1,25	1,5
Goût de vivre	4,5	2,75
Capacité à marcher	4	4,5

Tableau 24 : Moyenne de la gêne causée par la douleur pour les différentes variables dans notre population.

0= ne gêne pas, 10= gêne complètement/empêche

Analyse des résultats :

Ces résultats montrent que la douleur influence le comportement des patients dans leur vie quotidienne (Tableau 23). Celle-ci impacte majoritairement sur le sommeil, l'activité en général, l'humeur, le goût de vivre et la capacité à marcher.

On ne peut pas faire une conclusion générale sur l'impact de la gêne causée par la douleur dans la vie quotidienne de nos patients. Ces données sont difficiles à interpréter, il est préférable de le faire au cas par cas.

On constate que pour SC72 et RM49, nos deux patients pour qui la dose en équivalence de morphine orale/jour a **augmentée** depuis le début du protocole de sevrage, la douleur exerce un **fort impact** sur les différentes variables de la vie quotidienne.

On remarque également que, pour les deux patients VE64 et RR60, chez qui la dose en équivalence de morphine orale/jour a nettement **diminuée voire a été supprimée** depuis le début du protocole de sevrage, l'humeur, le sommeil, la relation avec les autres et le goût de vivre ont été les **moins impactés** par la douleur six mois plus tard.

Ensuite, nous avons évalué l'humeur globale des patients ainsi que leur taux d'anxiété une semaine avant chaque entretien téléphonique, à trois mois (M+3) et à six mois (M+6). Comme précédemment, une notre entre 0 et 10 a été donnée par le patient : 0 = très bonne humeur/pas d'anxiété, 10 = très mauvaise humeur / extrêmement anxieux (Figure 27).

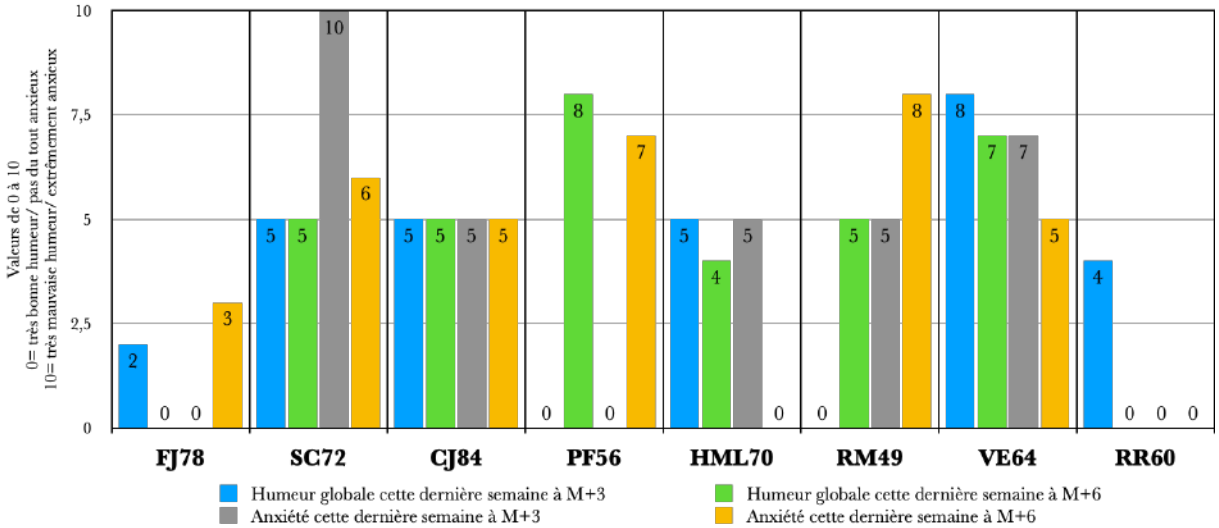

Figure 27 : Évaluation de l'humeur globale et du taux d'anxiété pendant la semaine précédant l'entretien.

Ce graphique permet de voir l'évolution de l'humeur globale :

- FJ78 : amélioration
- SC72 : mauvaise humeur globale, constante
- CJ84 : mauvaise humeur globale, constante
- PF56 : forte dégradation
- HML70 : légère amélioration
- RM49 : dégradation
- VE64 : très mauvaise humeur globale, légère amélioration
- RR60 : amélioration

Ce graphique permet aussi de voir l'évolution de l'anxiété :

- FJ78 : dégradation
- SC72 : forte anxiété, légère amélioration
- CJ84 : anxiété constante
- PF56 : forte dégradation
- HML70 : amélioration
- RM49 : dégradation
- VE64 : légère amélioration
- RR60 : pas du tout anxieux

<u>En moyenne, on observe :</u>

⇒ Une **amélioration** de l'humeur globale entre M+3 et M+6 pour 4/8 patients = **50%**
⇒ Un **maintien** de l'humeur globale entre M+3 et M+6 pour 2/8 patients = **25%**
⇒ Une **dégradation** de l'humeur globale entre M+3 et M+6 pour 2/8 patients = **25%**

⇒ Une **amélioration** du taux d'anxiété entre M+3 et M+6 pour 3/8 patients = **37,5%**
⇒ Un **maintien** du taux d'anxiété entre M+3 et M+6 pour 1/8 patients = **12,5%**
⇒ Une **dégradation** du taux d'anxiété entre M+3 et M+6 pour 3/8 patients = **37,5%**

<u>Analyse des résultats :</u>

Individuellement, on constate que pour SC72 et RM49, l'humeur globale est mauvaise et le taux d'anxiété très élevé. On a vu que ce sont les deux patients pour qui la dose de morphine a augmenté et chez qui la douleur entraînent une gêne importante dans leur quotidien.
Pour CJ84, VE64 et RR60, l'humeur globale et le taux d'anxiété ne changent pas ou tendent tous deux à s'améliorer entre M+3 et M+6. Ceci est en accord avec les résultats précédents.

Ensuite, il a été ciblé plus spécifiquement l'anxiété et la dépression. À M+6, au cours de l'entretien téléphonique, nous avons utilisé un outil : **l'échelle HAD** (Hospital Anxiety and Depression scale) (Annexe 7). Celui-ci permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Cette échelle comporte 14 items côtés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores. Une fois que les réponses ont été recueillies, il faut additionner les points des réponses 1, 3, 5, 7, 9, 11 et 13 pour obtenir le total A et, 2, 4, 6, 8, 10, 12 et 14 pour le total D.

Une note ≤ 7 signifie une absence de symptomatologie ; de 8 à 10, une symptomatologie douteuse et ≥ 11, une symptomatologie certaine.

Les résultats sont retranscrits dans les figures 28, 29 et 30.

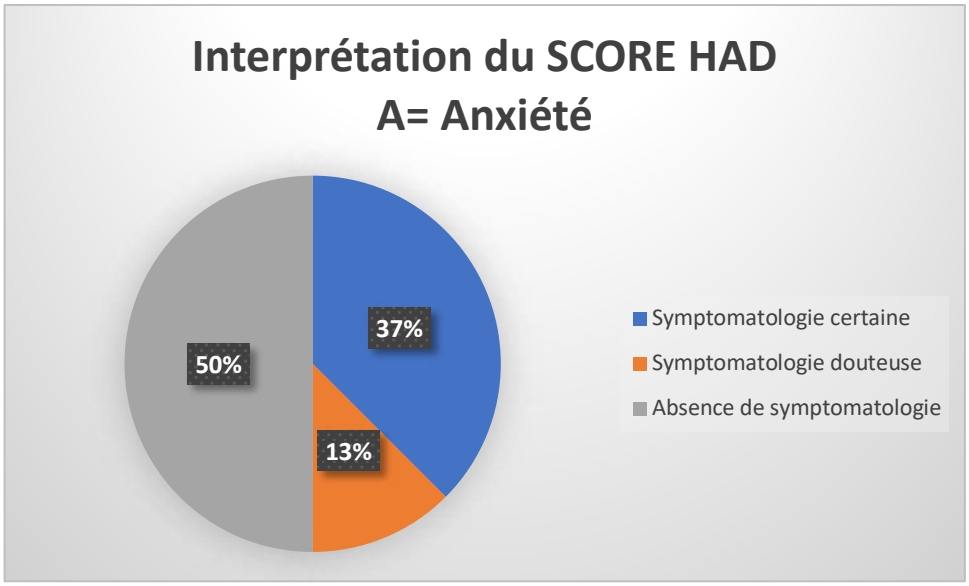

Figure 28 : Interprétation du SCORE HAD pour la symptomatologie anxieuse.

La Figure 28 est **en corrélation avec la Figure 27**, ainsi :

- ⇒ 4 patients (SC72, HML70, VE64, RR60) soit 50% de notre population voient la variable anxiété s'améliorer à M+6 ;
- ⇒ 3 patients (FJ78, PF56, RM49) soit environ 37% de notre population ont une anxiété certaine ;
- ⇒ 1 patient (CJ84) soit environ 13% de notre population a une symptomatologie douteuse.

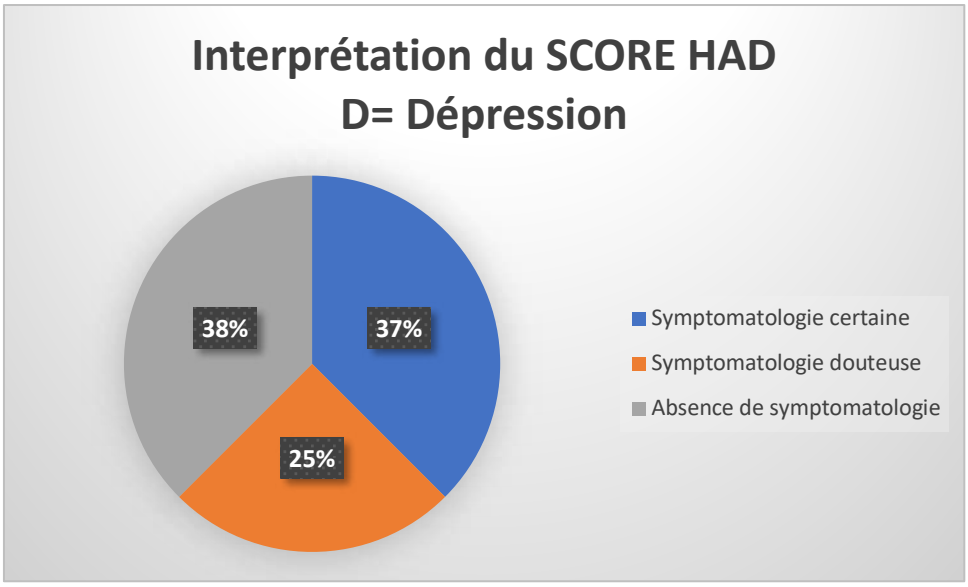

Figure 29 : Interprétation du SCORE HAD pour la symptomatologie dépressive.

La dépression est une variable qui est à considérer dans notre population mais qui n'est pas significative.

La Figure 29 est **en corrélation** avec les données concernant l'humeur obtenues avec la Figure 27. En effet, 6 patients (FJ78, SC72, CJ84, HML70, RM49, RR60) ont une humeur globale comprise entre 0 et 5/10, c'est-à-dire une bonne humeur globale. Ils concernent environ 75% de notre population. En considérant la part de population qui présente une symptomatologie dépressive douteuse ou une absence de symptomatologie dépressive, elle représente (38% + 25%) 63%.

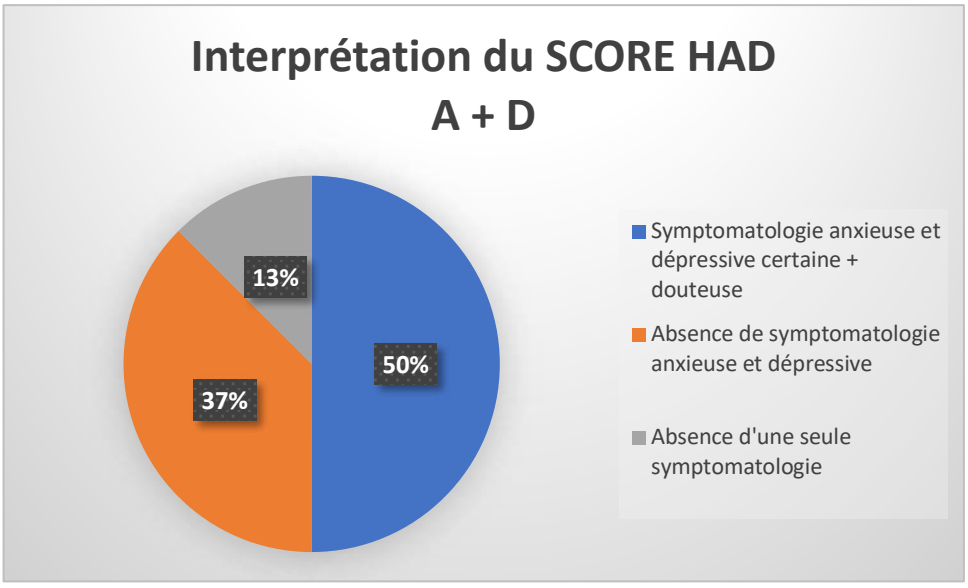

Figure 30 : Interprétation du SCORE HAD pour les symptomatologies anxieuses et dépressives.

Les valeurs de la Figure 30 montrent que la douleur chronique est accompagnée d'anxiété et de dépression dans une grande partie de notre population étudiée (50%).
En revanche, à M+6 ces variables tendent tout de même à s'améliorer, cela peut être le fait des traitements associés.

Dernièrement, lors de l'entretien téléphonique à M+6, nous avons évalué la satisfaction de nos patients quant au protocole de décroissance des antalgiques opioïdes qui leur a été proposé au CETD de Montpellier (Figure 31).

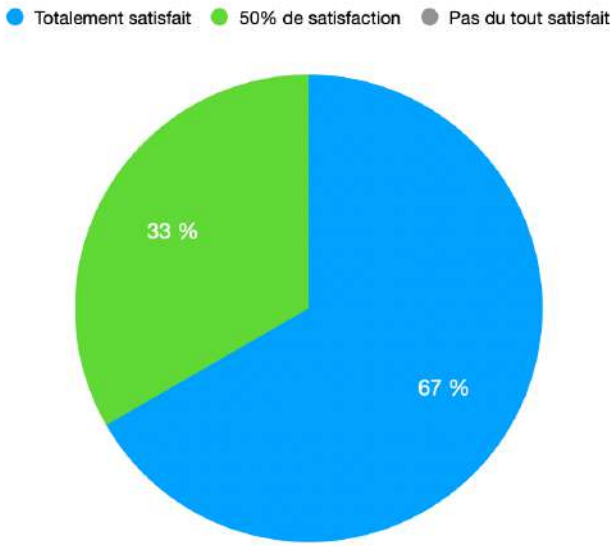

Figure 31 : Satisfaction des patients.

D'après ce graphique :

⇒ **2/3** de la population étudiée est **totalement satisfaite** ;
⇒ **1/3** de la population est **partiellement satisfaite**.

La grande majorité des patients, 6 sur 8 (FJ78, SC72, CJ84, RM49, VE64, RR60) semblent satisfaits de leur prise en charge au CETD de Montpellier. Cela est un point essentiel pour l'observance et l'applications des conseils au quotidien. En effet, pour FJ78, CJ84, VE64 et RR60 cela s'est traduit par une véritable diminution des doses.

SC72 et RM49 pour qui la dose en équivalent morphine orale par jour n'a pas poursuivie sa décroissance sont tout de même satisfaits de leur prise en charge. Certains ont souligné lors de l'entretien téléphonique que leur satisfaction n'était pas seulement le fait des traitements mis en place mais aussi de la prise en charge pluriprofessionnelle.

PF56 et HLM70 ne sont que partiellement satisfaits ou insatisfaits. Aussi, si on regarde le Tableau 21, ces deux patients n'ont pas vu leur consommation en antalgiques opioïdes beaucoup varier entre J0 et M+6.

6.6. Conclusion de l'étude clinique

Le Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur du CHU de Montpellier a mis en place un protocole de prise en charge des patients douloureux chroniques en situation de sevrage avec : une évaluation pluridisciplinaire ; des ateliers et fiches informatives sur la douleur chronique, les traitements et le risque de dépendance vis-à-vis des opioïdes de prescription ; une adaptation pharmacologique et non pharmacologique.

Dans le cadre du stage hospitalo-universitaire de la 5ème année de pharmacie, j'ai effectué un stage de trois mois, d'octobre à décembre 2019, dans le service d'algologie du Professeur Patrick GINIES. J'ai mis en place au sein du CETD une étude clinique pour illustrer l'intérêt d'une telle structure : 8 patients nécessitant un sevrage en opioïdes utilisés dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses ont été suivis sur six mois.

Toutefois, l'étude a été réalisée sur un petit échantillon de patient : 11 à l'inclusion et 3 patients ont été perdu de vue. Cette rupture de suivi a pu être favorisée par la crise sanitaire liée à la COVID-19 qui a commencé pendant l'étude clinique. Ainsi, le nombre de patients est insuffisant pour répondre avec exactitude à la question initiale. Bien que les réponses obtenues ne soient pas représentatives de l'ensemble des patients douloureux chroniques en situation de sevrage aux médicaments opioïdes, certains résultats ont permis de réaliser des interprétations.

L'objectif principal de l'étude était de vérifier si le protocole de décroissance rapide à semi rapide (-25% à -60% de posologie en 7 jours d'hospitalisation de semaine) des antalgiques opioïdes, sans utilisation des traitements substitutifs habituels, était efficient sur le moyen terme (6 mois). **L'objectif a été rempli pour 5 patients sur 8**, on observe bien pour FJ78, CJ84, HML70, VE64 et RR60 une décroissance des antalgiques opioïdes comprise entre -33,3% et -100% de posologie entre J0 et M+6 (Tableau 22).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les différentes composantes des douleurs résiduelles à six mois ainsi que la satisfaction des patients à distance du sevrage.

Premièrement, bien que certaines données s'analysent au cas par cas, les résultats ont montré que la douleur influence le comportement des patients dans leur vie quotidienne en impactant sur différentes activités (sommeil, capacité à marcher…). On a pu observer que les patients dont la baisse de la dose journalière en morphine a été poursuivie à six mois, présentaient moins de freins liés à la douleur dans leur quotidien. Les résultats ont aussi montré que l'humeur globale était mauvaise et le taux d'anxiété élevé chez les patients pour qui la dose de morphine avait augmenté entre M+3 et M+6 et inversement, nos patients pour qui la dose en équivalence de morphine orale par jour avait diminué depuis le début du protocole de sevrage avaient une humeur globale et un taux d'anxiété qui n'avaient pas changé ou qui s'étaient améliorés. Ces deux observations nous permettent de faire une hypothèse : il existerait un lien entre l'impact de la douleur dans les activités de la vie quotidienne et l'humeur/le taux d'anxiété de la personne. En effet, les résultats du SCORE HAD ont montré que pour une grande proportion des patients, la douleur chronique est accompagnée d'anxiété et/ou de dépression.

Deuxièmement, deux tiers de la population étudiée étaient totalement satisfaits de leur protocole de décroissance des antalgiques opioïdes initié au CETD. De plus, le fait que les patients soient satisfaits ou améliorés lors de leur prise en charge, même en cas d'échec sur le plan des douleurs montre que l'évolution de son intensité n'est pas un critère permettant d'évaluer les pratiques du centre. Par ailleurs, l'absence d'amélioration des douleurs d'un

patient n'est pas un échec de prise en charge car notre population se révèle plutôt satisfaite de leurs parcours au CETD de Montpellier. Cela montre que la réussite de leur protocole de décroissance n'est pas le seul critère qui intervient dans leur évaluation quant à leur degré de satisfaction. La qualité de leur prise en charge, globale et pluriprofessionnelle, est un élément de satisfaction pour plusieurs d'entre eux. Aussi, les patients douloureux chroniques ont exprimé une grande satisfaction lors de l'évaluation téléphonique à distance de l'hospitalisation. Cela montre l'intérêt d'une réévaluation fréquente du traitement afin que le patient se sente encadré, entouré et encouragé dans sa démarche de sevrage car l'implication des soignants semble être un point clé de sa réussite.

On a pu observer que le pourcentage de patient nécessitant une prise en charge de la douleur augmentait dans le temps. Cela illustre l'idée que les douleurs séquellaires augmentent pendant le sevrage. Il parait donc important d'accompagner la décroissance médicamenteuse par des méthodes non médicamenteuses (TENS, suivi psychologique, ETP…). En effet, notre étude sur l'utilisation du TENS a montré que c'était une méthode permettant de faciliter la poursuite du protocole de sevrage à domicile.

On a constaté que les traitements associés (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques, antiépileptiques) étaient poursuivis pendant le sevrage et des molécules antipsychotiques étaient mêmes ajoutées pour certains patients : on peut se demander si l'amélioration observée de la qualité de vie est uniquement le fait du sevrage en morphine, ou si elle est également à rattacher à l'utilisation de molécules à visées antidépressive et antalgique sur les douleurs neuropathiques ? Cette observation pousse à la réévaluation fréquente du traitement d'un patient douloureux chronique.

Cette étude nous a montré que les bénéfices et les risques de la prise d'antalgiques opioïdes au long court dans les DCNC montrent la nécessité d'une évaluation de cette balance (bénéfice/risque). Celle-ci est propre à chacun car il y a des facteurs individuels et elle évolue bien souvent au cours du traitement.

Puis, on a vu que les populations vulnérables, en particulier les patients avec des comorbidités psychiatriques et addictologiques nécessitent une prise en charge globale incluant une approche psychologique. Cela entend qu'il semble important que tous les soignants (médecins, infirmiers, psychologues…) bénéficient à la fois d'une formation initiale à la spécificité de la douleur chronique mais aussi de formations complémentaires sur les nouvelles approches non médicamenteuses et psychosociales.

CONCLUSION

L'augmentation croissante de la consommation des antalgiques constatée dans de nombreux pays et la crise très médiatisée en Amérique du mésusage des antalgiques opioïdes, ayant amené bon nombre de patients à une véritable addiction à des opioïdes licites ou illicites, constituent un problème de santé publique majeur.

La perception de la douleur est « une expérience désagréable, sensorielle et émotionnelle, associée ou ressemblant à ce qui est associé à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Chaque individu apprend le concept de douleur à travers ses propres expériences de vie dans un environnement socio-culturel spécifique, ce qui met en exergue la dimension d'autant plus complexe qu'elle est individuelle.

La chronicisation de la douleur et ses conséquences peuvent être dévastatrices pour le patient et son entourage. Son soulagement est donc un objectif thérapeutique essentiel dans lequel les médicaments antalgiques opioïdes ont toute leur place. Malheureusement, leur utilisation n'est pas sans risque, mésusage, tolérance et dépendance.

Des prescriptions mal adaptées, l'augmentation des doses, la multiplicité des médecins consultés sont autant de facteurs qui peuvent amener le patient douloureux à se retrouver dans une situation de souffrance psychologique et d'échec thérapeutique.

Le parcours de soins doit être basé sur l'écoute et l'empathie pour repérer les vulnérabilités du patient et pour mieux le guider et l'accompagner vers les changements qu'il parviendra à mettre en place afin d'améliorer un peu son quotidien. Le recours à des structures spécialisées peut devenir une nécessité. En effet, une évaluation pluridimensionnelle de l'expérience douloureuse prenant en compte les aspects physiques, sensoriels, comportementaux, affectifs et relationnels est primordiale.

La relation ville-hôpital a toute son importance afin que chaque acteur, un professionnel libéral ; un kinésithérapeute ; un infirmier ; un pharmacien ; et un centre de la douleur, puissent agir mutuellement les uns avec les autres vers un même objectif. Ce lien ville-hôpital est primordial mais complexe. Le plan Ma Santé 2022 (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2022a) considère le parcours de soins comme un élément central. Un partenariat étroit avec les médecins traitants et les pharmacies d'officine doit être envisagé et réfléchie de manière multidisciplinaire. La perspective de nouvelles collaborations médico-soignante est un enjeu important pour l'amélioration de la qualité des soins au service du patient.

Le pharmacien est un acteur de santé qui a des atouts et des compétences dans le cadre de la prise en charge des addictions. C'est un professionnel de santé qui est proche et accessible 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Il a une patientèle régulière avec laquelle il crée un lien privilégié ce qui lui permet un suivi des soins et des traitements. Le pharmacien est souvent le premier recours, il a donc le rôle de rediriger son patient vers un autre professionnel de santé si besoin. Il est le spécialiste du médicament par sa profession. Il est donc apte à analyser une ordonnance et délivrer les conseils associés pour aider le patient et prévenir la surconsommation des médicaments.

L'utilisation d'ordonnance sécurisée est primordiale pour la délivrance de certains de ces médicaments antalgiques opioïdes. Le pharmacien a un rôle important de contrôle dans l'analyse de celles-ci.

Lorsqu'il relève un problème lors d'une délivrance de médicaments opioïdes, par exemple lors d'un renouvellement d'une ordonnance, s'il trouve une incohérence en termes de dates et/ou de quantité, il peut poser des questions comme « vous arrive-t-il d'oublier votre traitement ? ou de devoir modifier ou de décaler une prise ? ». Ensuite, afin d'améliorer l'adhésion à son traitement, le pharmacien doit faciliter l'expression au comptoir en posant des questions comme « depuis la dernière fois, ressentez-vous les effets de votre traitement ? », « avez-vous des interrogations à propos de votre maladie, de votre traitement, sur les effets indésirables ? » ou encore « avez-vous une appréhension à prendre ce traitement ? ». Ces questions peuvent ouvrir le dialogue afin de percevoir d'éventuels mésusages.

Devant une prescription d'antalgique opioïde, il a alors un rôle de conseil et d'information de son patient au sujet du risque de développement d'une dépendance aux opioïdes de prescription. Il a aussi pour rôle d'informer le médecin traitant ou un spécialiste quand il suspecte un mésusage ou une dépendance à la suite de l'augmentation des doses soudaine. Son rôle peut aussi être de suggérer au médecin traitant de réaliser un score de dépistage des MOP et DOP pour ce patient et de le généraliser aux autres patients atteint de DCNC qu'il reçoit.

Il peut aussi informer ses patients douloureux chroniques, en situation d'échec thérapeutique ou encore en situation d'isolement, de l'existence de centres d'évaluation et de traitement de la douleur.

Le pharmacien est un professionnel de santé en qui les patients ont confiance. Cela est un point essentiel pour diffuser des conseils. De ce fait, il peut communiquer des informations sur l'existence de techniques non médicamenteuses comme le TENS mais également sur l'intérêt d'un accompagnement psychologique.

Il a aussi un rôle de formation. En effet, il peut se former à l'ETP car l'approche multiprofessionnelle et multidisciplinaire favorise un partage tout en rassemblant différents points de vue et permet l'harmonisation de la prise en charge. La pratique de l'ETP à la pharmacie permettrait d'étendre l'offre éducative à une variété de public, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap et éloignement géographique. La notion d'accessibilité vient aider à garantir une offre éducative et de soins équitable sur le territoire national. Il paraît aussi important que la formation du pharmacien sur les différents types de douleurs (nociceptives, neuropathiques et nociplastiques) soit approfondie.

Le suivi des patients douloureux chroniques sous traitements antalgiques opioïdes pourrait faire l'objet d'un accompagnement pharmaceutique sous la forme d'un bilan de médication comme c'est aujourd'hui le cas pour les patients asthmatiques, les patients sous anticoagulants, les patients sous anticancéreux par voie orale et les patients de plus de 65 ans souffrant d'une ou plusieurs pathologies chroniques et présentant au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour une durée supérieure ou égale à six mois. Cela permettrait d'améliorer le suivi de ces patients ainsi que leur observance et de limiter les problèmes de mésusage.

BIBLIOGRAPHIE

Althabegoïty A. & Shadili G. (2018) Pharmacodépendance induite par une prescription de traitement opiacé au long cours : réflexion autour de deux cas. *L'Information Psychiatrique*, 84(10), 841-51.

ANSM (2019a) État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport février 2019. https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france, consulté le 02/05/2022

ANSM (2019b) Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Principaux résultats, enquête DRAMES 2019. https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance, consulté le 02/05/2022

ANSM (2020) *Actualité - TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France*. ANSM. https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france

ASAM (2001) American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, American Society of Addiction Medicine. *Consensus document: « Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain ».* ASAM. https://www.asam.org

Ayadi K. (2021) Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes, *Medpress*, 9 juin 2021 http://medpress-dz.org/tolerance-et-hyperalgesie-induite-par-les-opioides/

Bagel S., Bercam J., Chanu L., Lanot T., Martin M., Vaucel J., Willeman T., Fabresse N. (2021) Gabapentinoïdes : une revue de la littérature, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33, 44-63.

Batoz H., (2019) Physiologie de la douleur. https://fr.readkong.com/page/physiologie-de-la-douelur-dr-h-batoz-cours-ide-1731417, consulté le 07/05/2022

Beaulieu P. (2006) Pharmacologie des opioïdes. https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/11/9.Opioïdes.pdf

Bertin C., Chappuy M., Dupouy J., Michenot N., Verdier S., Trouvin A-P. (2022) Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouve de l'usage et des surdoses. HAS.

Bertin P. & Vergne-Salle P. (2019) Douleur et inflammation, *Revue du Rhumatisme*, 86S, A25-A29.

Bonnet N., Authier N., Baraud M., Batisse A., Bertin C., Chenaf C., Daveluy A., Delorme J., Djezzar S., Duplessy C., Fouilhé N., Gibaja V., Giocanti A., Lapeyre Mestre M., Mallaret M., Micallef J., Pellin E., Peyrière H., Ponté C., Richard N., Roussin A., Tournebize J., Trouvin A-P. (2018a) Bon usage des antalgiques opioïdes. In : *Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire.* Authier N. Ed, Respadd, p.13-17. https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf

Bonnet N., Authier N., Baraud M., Batisse A., Bertin C., Chenaf C., Daveluy A., Delorme J., Djezzar S., Duplessy C., Fouilhé N., Gibaja V., Giocanti A., Lapeyre Mestre M., Mallaret M., Micallef J., Pellin E., Peyrière H., Ponté C., Richard N., Roussin A., Tournebize J., Trouvin A-P. (2018b) Bon usage des antalgiques opioïdes. In : *Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire* (p.13-17). Respadd.

Bonnet N., Authier N., Baraud M., Batisse A., Bertin C., Chenaf C., Daveluy A., Delorme J., Djezzar S., Duplessy C., Fouilhé N., Gibaja V., Giocanti A., Lapeyre Mestre M., Mallaret M., Micallef J., Pellin E., Peyrière H., Ponté C., Richard N., Roussin A., Tournebize J., Trouvin A-P. (2018c) Surdosage et naloxone. In : *Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire* (p.32-33). Respadd.

Bonnet N., Authier N., Baraud M., Batisse A., Bertin C., Chenaf C., Daveluy A., Delorme J., Djezzar S., Duplessy C., Fouilhé N., Gibaja V., Giocanti A., Lapeyre Mestre M., Mallaret M., Micallef J., Pellin E., Peyrière H., Ponté C., Richard N., Roussin A., Tournebize J., Trouvin A-P. (2018d) Syndrome de sevrage. In : *Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire* (p.30-31). Respadd.

Bouchenaki K., Begou M., Magy L., Hajj R., Demiot C. (2019) Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques, *Thérapies*, 74, 633-43.

Bouhassira D., Attal N., Fermanian J. (2004) Development and validation of the Neuropathic, Pain Symptom Inventory. *Pain*, 108, 57-248.

Calvino B. & Grilo RM. (2006) Le control central de la douleur, *Revue du rhumatisme*. 73, 10-18

Calvino B. (2011) Neuromodulation-neurostimulation : physiopathologie de la douleur et cibles neurochirurgicales, *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement*. 12, 224-233.

Calvino B. (2013) Hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement*. 14, 226-231.

Calvino B. (2019) La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement.* 20, 63-77.

Calvino B. (2021) Physiologie de la douleur aiguë, *Médecine de catastrophe – Urgences collectives*. 5(1),17-20.

Centre D'Évaluation Et De Traitement De La Douleur De L'hôpital Saint-Éloi, CETD (s. d.). Le trajet de la douleur [Schéma].

Clère F., Carton C., Delorme C., Nizard J. (2019) Face à la douleur, optimiser le parcours de santé. *Douleurs*, 20 (S1), S10-S14. Elsevier Masson

Cliniques universitaires Saint-Luc (s.d.) Recherche clinique - Différents types d'études. https://www.saintluc.be/fr/recherche-clinique-differents-types-d-etudes,
consulté le 06/05/2022

Cochois I. (2019) Surdosage ou overdose aux opioïdes : l'ANSM fait le point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France. VIDAL. https://www.vidal.fr/actualites/23871-surdosage-ou-overdose-aux-opioides-l-ansm-fait-le-point-sur-l-offre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france.html

Conseils Nationaux de l'Ordre des Pharmaciens et des Médecins (2017) Recommandations ordinales – Recommandations des Conseils Nationaux de l'Ordre des Pharmaciens et des Médecins à propos de la prescription et de la dispensation des médicaments de substitution aux opiacés.
https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/recommandations_cnom_cnop.pdf

Delage N., Brillaxis P., Lowenstein W. (2019) Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? *Douleurs*, 20(6), 265-271.

Eid H. (2016) Dépendance aux analgésiques opioïdes, SFAP,
http://www.sfap.org › system › files › dr_hanna_eid

FibromyalgieSOS (2019) Douleur chronique et OMS. https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2019/06/DOULEUR-CHRONIQUE-ET-OMS-JUIN-2019.pdf

Gaveriaux-Ruff C. (2008) Le récepteur delta aux opiacés : une nouvelle cible pour le traitement des douleurs chroniques ? *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement*, 9, 175-9.

Gillet D., Pautonnier C. (2012) Neurophysiologie de la douleur. https://docplayer.fr/61641338-Neurophysiologie-de-la-douleur-reseau-voironnais-de-la-douleur-dominique-gillet-claudine-pautonnier.html, consulté le 28/04/2022

Giniès P., Kong A Siou D., Bosch G., Gosp A-M., Coffaro M-P., Tonnerre D., Boutonnet P., Régis C. (2013) Éducation thérapeutique autour du patient douloureux chronique. Méditerranée.

Guirimand F. & Le Bars D. (1996) Physiologie de la nociception, *Ann Fr Anesth Reanim*, 115, 1048-1079

Hajj A. (2012) Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution, Doctorat de l'Université Paris Descartes et de l'Université Saint-Joseph, 15 mai.

Hammond C., (s.d.) Rôle de la substance P, http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/rolesubp.htm, consulté le 07/05/2022

Hardy M., Loockx H., Dangoisse M. (2021) Les risques de chronicisation de la prise en charge de la douleur chronique : vécus et enjeux en centre multidisciplinaire. *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement,* 22, 245-51.

HAS (2007) Éducation thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

HAS (2008) Douleur chronique : reconnaitre le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf

HAS (2019) Parcours de soins d'un patient douloureux chronique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/app_253_cadrage_douleur_post_coi_2019_11_13_v0.pdf

HAS (2022) Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses#toc_1_2_1

Hermanns (2012) Pharmacologie du système nerveux. Les opiacés et opianalgésie. Université catholique de Louvain. https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2115/2012-2013/Hermans/Chapitre_1_Opiaces_2012.pdf

Higgins C., Smith BH., Matthews H. (2018) Incidence of iatrogenic opioid dependance in pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anesthesia*,120, 6, 1335-1444.

Hôpitaux de Toulouse, Comité de lutte contre la douleur (2016) *Table pratique de conversion des opioïdes de palier II et III.* https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf

INSERM (2012) Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques. In : *Médicaments psychotropes – consommations et pharmacodépendances*. Les Éditions INSERM, 271-299.
Institut National du Cancer. (s. d.) Définition nociceptif, https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/nociceptif, consulté le 24/04/2022

Institut National du Cancer (2022) Tous les antalgiques. https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-avec-des-medicaments/Tous-les-antalgiques, consulté le 25/04/2022

Institut Sapiens (2021) Histoire de la douleur : la petite révolution de Melzack, http://douleur-chronique.tech/histoire-de-la-douleur-la-petite-revolution-de-melzack/, consulté le 20/10/2021

Kibaly C., Alderete J., Liu S., Nasef H., Law PY. Evans C., Cahill C. (2021) Oxycodone in the opioid epidemic: liking, wanting and abuse liability. *Cell Mol Neurobiol*, 41, 5, 899-926.

Knisely J., Wunsch M., Cropsey K., Campbell E. (2008) Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(4), 380-386.

Larousse (s.d.) Moelle épinière.
https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/moelle_épinière/70845#918601
consulté le 30/04/22

Le Bars D. & Willer JC. (2004) Physiologie de la douleur. *EMC Anesthésie-Réanimation*, 227-266.

Le Bars D. & Adam F. (2002) Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire, *Ann Fr Anesth Reanim,* 21, 315-35.

Le cerveau à tous les niveaux, s.d.
https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_dou/i_03_m_dou.html,
consulté le 30/04/2022

Légifrance (2020) Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale (N°0013). *Journal Officiel*. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041405871

Maldonado R. (2009) Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann. Pharm. Fr*., 68,1,3-11.

Martinez V., Attal N., Bouhassira D., Lantéri-Minet M. (2010) Les douleurs neuropathiques chroniques. *Les douleurs neuropathiques*, *13*(124), 16-31.
https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2020/04/Recos-DN-Neurologies.pdf

Maurice-Szamburski (2021) Faut-il avoir peur du Tramadol ? Le praticien en anesthésie réanimation. 25, 138-141.

Meddispar (2021) Médicaments à dispensation particulière à l'officine - Conditions de délivrance. http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons

Medtronic France, partenaire institutionnel du site douleur-chronique.tech réalisé par l'Institut Sapiens. (2020) Douleur neuropathique chronique. Medtronic. https://www.medtronic.com/fr-fr/patients/pathologies/douleur-chronique.html

Mégarbane B. (2016) Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bull. Acad. N^atle^ Méd.*, 200, n°4-5, 843-856.

Ministère des Solidarités et de la Santé (2022a) Ma santé 2022 : un engagement collectif. https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/

Ministère des Solidarités et de la Santé (2022b), https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/douleur-de-quelle-douleur-parle-t-on, consulté le 24/04/22

Moisset X., Trouvin A-P., Viet-Thi T., Authier N, Vergne-Salle P., Piano V., Martinez V. (2016) Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chroniques non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé. *SFETD* (Société Française d'Étude et de Traitement de la douleur)
https://www.sfetd-douleur.org › uploads › 2019/06

Moldonado R. (2012) Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/

Neuwirth L., Fourcade J-P., Bimbenet J., Huriet C., Sérusclat F., Souvet L., Beaudeau M-C., Descours C., Dieulangard M-M., Roger L. (1994) Rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur les problèmes posés, en France, par le traitement de la douleur (N° 138). *Journal Officiel*. https://www.senat.fr/rap/1994-1995/i1994_1995_0138.pdf

N'Guyen A. (2018) Pharmacologie des opioïdes, Université de Montréal.
https://anesthesiologie.umontreal.ca › 2018/11 › 9

Nubukpo P. (2014) Système opioïde endogène et stratégies de dépendance à l'alcool. *L'Encéphale*, 40, 457-467.

OFMA (2017) Observatoire Français des Médicaments Antalgiques, Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. http://www.ofma.fr/publications/ http://www.ofma.fr/publi/pharmacoepidemiologie-de-lusage-des-antalgiques-opioides-en-france/, consulté le 24/04/2022

OFMA (2018) Observatoire Français des Médicaments Antalgiques, Prescription des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2017 : évolution et impact en termes de morbi-mortalité. http://www.ofma.fr/publications/, consulté le 03/05/2022

Olivier M. (2015) Les morphiniques, Centre de lutte contre la douleur, CLUD, Toulouse. https://reanesth.chu-bordeaux.fr › Les-cours-DESAR

Opella Healthcare France (2021) Comprendre la douleur chronique. Tous alliés contre la douleur. https://www.contreladouleur.fr/mieux-connaitre-douleur/comprendre-douleur-chronique

Palli-Science (2013) Le début de l'analgésie : récepteur couplé à une protéine G/i (inhibitrice de l'adénylcyclase. https://palli-science.com/content/le-debut-de-lanalgesie-recepteur-couple-a-une-proteine-gi-inhibitrice-de-adenylcyclase

Palli-Science (2014) Substances allogènes libérées par mastocytes, plaquettes et vaisseaux. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. https://palli-science.com/substances-algogenes-liberees-par-mastocytes-plaquettes-et-vaisseaux

Palli-Science (s.d.) La substance P. https://palli-science.com/content/la-substance-p, consulté le 08/55/2022

Payen F. (2002) Bases physiopathologiques de la douleur http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.html, consulté le 08/05/2022

Philip C., Roy S., Eiden C., Soler M., Georgin F., Müller A., Picot MC., Donnadieu-Rigole H., Peyrière H. (2021) Opioid misuse in community pharmacy patients with chronic non-cancer pain. *Br J Clin Pharmacol*. 76, 2, 1-9.

Psychomedia (2013) Un nouveau trouble de l'utilisation de substances remplace l'abus et la dépendance http://www.psychomedia.qc.ca/dsm-5/2013-05-27/troubles-d-utilisation-de-substances, consulté le 05/05/2022

Psychomedia (2016) Sevrage des opioïdes, dont les antidouleurs : symptômes et critères diagnostic http://www.psychomedia.qc.ca/dsm-5/2016-11-28/sevrage-opioides-criteres-diagnostiques, consulté le 05/05/2022

Queneau P., Serrie A., Trèves R., Bontoux D. (2018) Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades. *Douleurs*, 202(7), 265-272. Elsevier Masson.

Raja S., Carr D., Cohen D., Finnerup N., Flor H., Gibson S., Keefe F., Mogli J., Ringkammp M., Slika K., Song XJ., Stevens B., Sullivan M., Tutelman P., Ushida T., Vader K., (2020) The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9) 1976-1982.

Robinet S. Serrie A., Astruc N. (2019) Opioïdes et risques addictifs. Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? *Douleurs : Évaluation-Diagnostic-Traitement* 20(2), 45-50.

Rolland B., Bouhassira D., Authier N., Auriacombe M., Martinez V., Polomeni P., Brousse G., Schwan R., Lack P., Bachellier J., Rostaing S., Bendimerad P., Vergne-Salle P., Dematteis M., Perrot S. (2017) Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *La Revue de Médecine Interne*, 38, 539-546.

Samer F., Piguet V., Dayer P., Desmeules J. (2005) Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur. *Can. J Anesthesia*, 52,8, 806-21.

SFPT (2022) Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, sources de variabilité de la réponse aux médicaments. https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance, consulté le 02/05/2022

Suter M., Decosterd I., Gilliard N. (2015) Opioïdes et antagonistes. In : *Manuel pratique d'anesthésie* 3ème Ed, Albrecht, Haberer, Buchser, Moret Eds, Elsevier Masson, 97-109.

Syringomyelie (s.d.) L'hypnose dans les douleurs neuropathiques. https://www.syringomyelie.fr/spip.php?article111 consulté le 14/05/22

Thelliez P. (2019) Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide. https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs-neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html, consulté le 26/04/2022

Vargas-Schaffer G. (2010) L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours ? *Canadian Family Physician* 2010, 56(6), e202-5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902955/

Vearrier D. & Grundmann O. (2021) Clinical pharmacology, toxicity and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, 52,570-588.

Vergne-Salle P. & Bertin P. (2021) Douleur chronique et neuroinflammation, *Revue du Rhumatisme*, 88, 417-23.

VIDAL (2013) Retrait en 2011 du dextropropoxyphène : quel impact sur l'utilisation des autres antalgiques ? https://www.vidal.fr/actualites/13304-retrait-en-2011-du-dextropropoxyphene-quel-impact-sur-l-utilisation-des-autres-antalgiques.html

VIDAL (2018) Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France. https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html

VIDAL (2021a) Les médicaments des douleurs modérées à sévères. https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleur-moderee-severe.html

VIDAL (2021b) Comment mesure-t-on la douleur ? https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/mesure-evaluation.html

VIDAL (2022a), https://evidal.vidal.fr

VIDAL (2022b) Les médicaments des douleurs intenses. https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html

Webster L-R. & Webster R. (2005) Predicting Aberrant Behaviors in Opioid – Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Medicine*, 6, 432-442. https://academic.oup.com/painmedicine/article/6/6/432/1853982?login=false

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire patient à J0.

1. Prenez-vous un/des opioïdes ? OUI / NON

2. Quel médecin (généraliste/spécialiste) a initié le traitement par un/des opioïdes ?

3. A quelle date ce traitement a-t-il été initié ?

4. Quel médecin renouvelle votre traitement par un/des opioïdes ?

5. Pour quelle(s) raisons prenez-vous ce traitement ?

6. A l'arrivée dans le service d'algologie, la posologie était stable depuis combien de temps ?

7. Quels sont les traitements associés ?

Les signes d'un syndrome de sevrage aux opiacés peuvent être :

- Des signes généraux : fièvre, frissons, tremblements, douleurs musculaires, anorexie, douleurs abdominales, nausées et vomissements.
- Des signes neurovégétatifs : bâillements, larmoiements, rhinorrhée, dilatation pupillaire, sueurs, tachycardie, hypertension artérielle.
- Des signes psychiatriques : anxiété qui peut être majeure avec attaques de panique, irritabilité, altération du fonctionnement social et professionnel, sensation de manque et envie de consommer, insomnie avec agitation.
- Des signes biologiques : hémoconcentration avec hyperleucocytose, hyperglycémie.

8. Selon vous, avez-vous l'impression d'avoir développé une dépendance à la morphine ?

9. Vous sentez-vous suffisamment informé ? OUI / NON

Annexe 2 : Questionnaire pour l'entretien téléphonique à M+3.

Entretien téléphonique à M+3

2/ A 3 mois :

- Posologie des opioïdes, (si traitement ALD demander prise minimale, prise max, prise habituelle la plus fréquente)
- Recueil des traitements associés pharmacologiques et non pharmacologiques,
- Utilisez vous des techniques non pharmacologiques type relaxation, méditation, TENS, sophrologie, ...
- Evaluation soulagement antalgique: «Avec ce traitement, à combien estimez-vous l'importance du soulagement de la douleur, entre 0 % (pas du tout) et 100 % (complètement soulagé) ?» (si non possible avec % proposer échelle verbale: nul, faible, modéré, important, complet.
- Spécialité médicale renouvelant le traitement opioïde
- Évaluation des douleurs séquellaires «Indiquez par une note de 0 à 10 celle qui décrit le mieux l'importance de votre douleur. La note 0 correspond à «pas de douleur». La note 10 correspond à la «douleur maximale imaginable».

EN 0 à 10 au moment de la conversation,

EN minimum ce dernier mois,

EN max ce dernier mois,

PS s'il n'arrive pas à répondre à l'EN proposer en 2ème intention Echelle Verbale (absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense).

- Evaluation de la variation de leur douleur depuis la sortie d'hospitalisation en leur donnant un exemple +20% si aggravation, 0 % si stable, -30% si amélioration)
- Entre 0 et 10 donnez le chiffre qui décrit le mieux (0 = ne gêne pas, 10 = gêne complètement = empêche) comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre humeur, appétit, sommeil, activité générale, relation avec les autres, goût de vivre, capacité à marcher.
- Évaluez votre humeur globale pendant la semaine qui vient de s'écouler entre 0 et 10 (0 = très bonne humeur, 10 très mauvaise humeur).

- Pendant la semaine qui vient de s'écouler, à quel point avez-vous été tendu/e ou anxieux/se ? (0 = pas du tt anxieux, 10 = extrêmement anxieux).

- Pensez vous que votre ressenti douloureux peut être modifié par la situation anxiogène actuelle (épidémie à coronavirus).

- Évaluer des signes évocateurs de sevrage/dépendance/mésusage:(POMI)

1. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement à des doses plus importantes que celles qui vous sont prescrites ? OUI/NON

2. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement plus souvent que ce qui vous est prescrit ?

3. Vous arrive-t-il d'être à court de médicaments pour la douleur ?

4. Vous arrive-t-il de ressentir un effet de « shoot » après la prise de votre traitement antalgique ?

5. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement parce que vous êtes énervé(e), ou bien pour vous soulager de problèmes sans lien direct avec la douleur ?

6. Vous êtes-vous déjà rendu chez des médecins différents, et notamment aux urgences, à la recherche de prescriptions supplémentaires de traitements antalgiques ?

- Dans votre vie en générale, vous sentez vous mieux, moins bien, ou sans modification depuis la modification de traitement réalisée au cours du séjour au service d'algologie ?

Annexe 3 : Questionnaire pour l'entretien téléphonique à M+6.

Entretien téléphonique à M+6

3/ A 6 mois :

- posologie des opioïdes,(si traitement ALD demander prise minimale, prise max, prise habituelle la plus fréquente)
- Recueil des traitements associés pharmacologiques et non pharmacologiques
- Utilisez vous des techniques non pharmacologiques type relaxation, méditation, TENS, sophrologie, ...
- Evaluation soulagement antalgique:«Avec ce traitement, à combien estimez-vous l'importance du soulagement de la douleur, entre 0 % (pas du tout) et 100 % (complètement soulagé) ?»
- Spécialité médicale renouvelant le traitement opioïde
- Évaluation des douleurs séquellaires "Indiquez par une note de 0 à 10 celle qui décrit le mieux l'importance de votre douleur. La note 0 correspond à « pas de douleur ». La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable »
- Evaluation de la variation de leur douleur depuis la sortie d'hospitalisation par exemple +20% si aggravation, 0 % si stable, -30% si amélioration
- Entre 0 et 10 donnez le chiffre qui décrit le mieux (0 = ne gêne pas, 10 = gêne complètement = empêche) comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre
- Évaluez votre humeur globale pendant la semaine qui vient de s'écouler entre 0 et 10 (0 = très bonne humeur, 10 très mauvaise humeur)
- Pendant la semaine qui vient de s'écouler, à quel point avez-vous été tendu/e ou anxieux/se ? (0 = pas du tt anxieux, 10 = extrêmement anxieux)
- Score HAD anxiété dépression //questionnaire //
- Évaluer des signes évocateurs de sevrage/dépendance/mésusage:(POMI)

- Recueil du degré de satisfaction du patient quant au protocole de décroissance proposé au CETD. Pas du tout satisfait, modérément, totalement soit %

Annexe 4 : Traitements et équianalgésie à J0.

PALIER II	Paracetamol-Codéine 500/30 (max 8 cp/j)	Paracetamol 500mg/Poudre d'opium 25mg (max 4 gel/j)	Tramadol LP 200 mg (max 400 mg/j)	Tramadol orodispersible 50 mg (max 400 mg/j)
FJ78				
SC72				
CJ84			2 cp/j = 80 mg de morphine orale/j	2 cp /j = 20 mg de morphine orale/j
SM74	6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j			
PF56				
HML70		6 gel/j = 15 mg de morphine orale/j		
MG76				
NN81				
RM49				
VE64				
RR60				

PALIER III	Durogésic patch (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j, max 4 adms/j)	Oxycodone orodispersible 10 mg (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j)	Oxycodone LP 10 mg (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j)	Morphine LP 10 mg (adaptation individuelle)	Morphine 10 mg (adaptation individuelle)
FJ78	100 µg/72h = 240 mg de morphine orale/j				
SC72		50 mg/j = 75 mg de morphine orale/j			
CJ84					
SM74		40 mg/j = 60 mg de morphine orale/j	10 mg/j = 15 mg de morphine orale/j		
PF56				20 mg/j	
HML70					
MG76					
NN81				30 mg/j	
RM49				80 mg/j	
VE64	50 µg/72h = 120 mg de morphine orale/j	60 mg/j = 90 mg de morphine orale/j			
RR60				40 mg/j	30 mg/j

Annexe 5 : Traitements et équianalgésie à J7.

PALIER II	Paracetamol-Codéine 400/20 (max 8 cp/j)	Paracetamol-Codéine 500/30 (max 8 cp/j)	Dihydrocodéine LP 60 mg (max 2 cp/j)	Paracetamol 500mg/Poudre d'opium 25mg (max 4 gel/j)	Tramadol LP 50 mg (max 400 mg/j)	Tramadol orodispersible 50 mg (max 400 mg/j)
FJ78	6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j					
SC72						
CJ84		2 cp/j = 10 mg de morphine orale/j			2 cp/j = 20 mg de morphine orale/j	1 cp /j = 10 mg de morphine orale/j
SM74		6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j				
PF56	3 cp/j = 10 mg de morphine orale/j		1 cp/j = 20 mg de morphine orale/j			
HML70				4 gel/j = 10 mg de morphine orale/j		
MG76						
NN81						
RM49						
VE64		6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j				
RR60		3 cp/j = 15 mg de morphine orale/j				

PALIER III	Durogésic patch (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j, max 4 adms/j)	Oxycodone orodispersible 10 mg (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j)	Oxycodone LP 10 mg (adaptation individuelle jusqu'à 150 mg d'équivalent Morphine/j)	Morphine LP 10 mg (adaptation individuelle)	Morphine 10 mg (adaptation individuelle)
FJ78	75 µg/72h = 180 mg de morphine orale/j				
SC72		40 mg/j = 60 mg de morphine orale/j			
CJ84					
SM74		40 mg/j = 60 mg de morphine orale/j	10 mg/j = 15 mg de morphine orale/j		
PF56					
HML70					
MG76					
NN81				30 mg/j	
RM49				40 mg/j	
VE64	75 µg/72h = 180 mg de morphine orale/j	60 mg/j = 90 mg de morphine orale/j			
RR60				20 mg/j	30 mg/j

Annexe 6 : Traitements et équianalgésie à M+3.

PALIER II	Paracetamol-Codéine 400/20	Paracetamol-Codéine 500/30	Dihydrocodéine LP 60 mg	Paracetamol 500mg/Poudre d'opium 25mg	Tramadol LP 50 mg	Tramadol orodispersible 50 mg
FJ78	6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j					
SC72						
CJ84		STOP			STOP	STOP
SM74						
PF56	STOP		1 cp/j = 20 mg de morphine orale/j			
HML70		3 cp/j = 15 mg de morphine orale/j		STOP		
MG76						
NN81						
RM49			2 cp/j = 40 mg de morphine orale/j			
VE64		1 cp/j = 5 mg de morphine orale/j				
RR60		STOP				

PALIER III	Durogésic patch	Oxycodone orodispersible 10 mg	Morphine LP 10 mg	Morphine 10 mg
FJ78	50 µg/72h = 120 mg de morphine orale/j			
SC72		40 mg/j = 60 mg de morphine orale/j		
CJ84				
SM74				
PF56				
HML70				
MG76				
NN81				
RM49			40 mg/j	
VE64	STOP	30 mg/j = 45 mg de morphine orale/j		
RR60			STOP	STOP

Annexe 7 : Traitements et équianalgésie à M+6.

PALIER II	Paracetamol-Codéine 400/20	Paracetamol-Codéine 500/30	Dihydrocodéine LP 60 mg	Paracetamol 500 mg/Poudre d'opium 25mg	Tramadol LP 50 mg	Tramadol orodispersible 50 mg
FJ78	6 cp/j = 30 mg de morphine orale/j					
SC72						
CJ84		STOP			STOP	STOP
SM74						
PF56	STOP		1 cp/j = 20 mg de morphine orale/j			
HML70		STOP		4 gel/j = 10 mg de morphine orale/j		
MG76						
NN81						
RM49			STOP			
VE64		1 cp/j = 5 mg de morphine orale/j				
RR60		STOP				

PALIER III	Durogésic patch	Oxycodone orodispersible 10 mg	Oxycodone orodispersible 20 mg	Oxycodone LP 10 mg	Morphine LP 10 mg	Morphine 10 mg
FJ78	50 µg/72h = 120 mg de morphine orale/j					
SC72		70 mg/j = 105 mg de morphine orale/j				
CJ84						
SM74						
PF56						
HML70						
MG76						
NN81						
RM49			40 mg/j = 60 mg de morphine orale/j	10 mg/j = 15 mg de morphine orale/j	40 mg/j	
VE64	STOP	30 mg/j = 45 mg de morphine orale/j				
RR60					STOP	STOP

Annexe 8 : Échelle HAD.

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)
- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver
- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses
- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci
- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur
- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)
- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti
- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence
- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique
- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision
- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

© Haute Autorité de Santé – 2014

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

Le Président de l'Université de Montpellier et par délégation
Le Directeur d'U.F.R.

ANTALGIQUES OPIOÏDES ET DOULEUR CHRONIQUE : ÉTUDE CLINIQUE DU SEVRAGE

OPIOID ANALGESICS AND CHRONIC PAIN : CLINICAL STUDY OF WITHDRAWAL

Résumé:

Les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) sont sous traitement médicamenteux depuis un certain temps pour la plupart d'entre eux. Cela aboutit parfois à une consommation d'opioïdes inappropriée à la situation. Dans certains cas, la prise en charge de ces patients a pu impliquer plusieurs prescripteurs et plusieurs molécules. Le risque de mésusage ou de dépendance est alors non négligeable dans cette population et son traitement nécessite souvent une réévaluation globale. Face à la douleur, il s'avère nécessaire d'optimiser le parcours de santé en ayant recours à une structure de la douleur chronique. En effet, avec la complexité des situations cliniques qui mène parfois à des échecs de prise en charge, l'accompagnement du patient douloureux chronique nécessite souvent un recours à un Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (CETD).

C'est au sein du service d'algologie, au CHU de Montpellier que j'ai effectué un stage durant lequel le Docteur Véronique VESPERINI, médecin rhumatologue du service, m'a proposé d'effectuer une petite étude clinique. Son objectif principal était de vérifier si le protocole de décroissance rapide à semi rapide (-25% à -60% de posologie en 7 jours d'Hospitalisation De Semaine (HDS)) des antalgiques opioïdes, sans utilisation d'agonistes de type méthadone ou buprénorphine, dans le cas de la DCNC au CETD de Montpellier était efficient sur le moyen terme (6 mois). L'étude a été réalisée sur un petit échantillon de patient : 11 à l'inclusion et 3 patients ont été perdu de vue. Bien que les réponses obtenues ne soient pas représentatives de l'ensemble des patients douloureux chroniques en situation de sevrage aux médicaments opioïdes, certains résultats ont permis de réaliser des interprétations.

Mots-clés : Antalgiques – Opioïdes – Douleur chronique – Morphiniques – Syndrome de sevrage – Étude clinique – CETD