Douleur et analgésiques opioïdes : évolution des prescriptions dans une officine de Meuse

Margot Lacroix

▶ **To cite this version:**

Margot Lacroix. Douleur et analgésiques opioïdes : évolution des prescriptions dans une officine de Meuse. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298123

HAL Id: hal-03298123
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298123

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le **5 juin 2020**

sur un sujet dédié à :

Douleur et analgésiques opioïdes : évolution des prescriptions dans une officine de Meuse

pour obtenir

le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Margot LACROIX**

née le 09 octobre 1993

Membres du Jury

Président du jury :	M. François DUPUIS, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Marie SOCHA, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy
	Mme Céline CAMBRESY, Pharmacien titulaire à Dieue-sur-Meuse
	Mme Karine AUFFRET, Médecin spécialiste, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Verdun/Saint-Mihiel

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission	
Communication	Aline BONTEMPS
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER
Référent vie associative	Arnaud PALLOTTA
Responsabilités	
Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES	***PROFESSEURS EMERITES***
Chantal FINANCE	Jeffrey ATKINSON
Francine PAULUS	Max HENRY
Claude VIGNERON	Pierre LEROY
	Philippe MAINCENT
	Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

	Section CNU *	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER [H]	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT [H]	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND [H]	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA [H]	*86*	*Physiologie*
Sandrine CAPIZZI	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF	*85*	*Informatique*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT [H]	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS [H]	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER [H]	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD [H]	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT [H]	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU **	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN [H]	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER [H]	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*85*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL [H]	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET [H]	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT [H]	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU [H]	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

[H] *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À Monsieur François Dupuis, Président du jury et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Je vous remercie Mr Dupuis, pour vos enseignements lors de mes études et pour avoir accepté de présider ce jury.

À Madame Céline Cambresy, Directrice de cette thèse et membre du jury, Pharmacien titulaire à Dieue-sur-Meuse,

Merci Mme Cambresy, à vous et votre mari, pour votre patience et votre confiance depuis déjà plusieurs années, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

À Madame Marie Socha, Co-directrice de cette thèse et membre du jury, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Merci Mme Socha, pour vos enseignements et vos précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci d'avoir accepté la lourde tâche de codiriger ce travail.

Au Dr Karine Auffret, Médecin spécialiste et membre du jury,

Je vous remercie d'avoir porté un intérêt à mon travail et d'avoir accepté d'être membre du jury.

À Geoffrey,

Mon amour, merci pour ta patience durant ces longues années d'études, merci pour ton soutien sans faille durant ce long travail, enfin merci d'être l'homme exceptionnel qui partage ma vie.

À mon père,

Mon premier supporter, merci papa pour ton amour et ton soutien depuis mes premiers pas.

À ma mère,

Merci maman, pour la force que tu me donnes depuis que je suis née. Après ton parcours, je te devais au moins ça.

À Violette, ma meilleure amie,

Merci Vi, de ne m'avoir jamais lâchée, merci pour ton amitié fidèle même si des milliers de kilomètres nous séparent.

À Margaux, ma Sismond',
Merci d'avoir été ma plus grande alliée durant notre concours, merci d'avoir été cette coloc' formidable, je n'oublierai jamais ces années-là.

À Margot, ma Paladz',
Merci pour ton soutien sans faille et tous les moments d'amitié que l'on partage depuis dix ans déjà. Merci d'être ma petite dose de réconfort et de rire au quotidien.

À mon petit frère, Pierre,
Merci de me remémorer toujours un peu mes cours lointains, je serai toujours là pour toi.

À mes grands-parents,
Merci papy, merci mamie, pour votre accueil et toutes vos petites attentions, je n'ai jamais été autant chouchoutée qu'au sein de votre maison.

À ma famille, loin d'ici,
Merci pour toutes les attentions et l'amour que vous m'avez toujours donnés si loin que vous êtes.

À mes amis,
Merci Orianne, Valentin, Mathilde, Vincent, Axelle, Ivan, Juliette, Antoine, Julia, Quentin, les moments partagés avec vous resteront toujours inoubliables.

À mes collègues,
Merci Marjorie, Sandy, Maïté, Valérie, Florence et Agathe, pour tous nos fous-rires et votre bonne humeur au quotidien.

À Estelle,
Merci Estelle pour ton aide et merci d'avoir participé à ce projet.

À Claudine,
Merci pour votre présence et votre douceur infinie avec moi.

À Pierre et Ophélie,
Merci pour votre aide et pour tous les moments chaleureux que l'on a partagé chez vous et ailleurs.

Aux pharmaciens rencontrés depuis mes premiers pas à la Faculté,

Merci Mr et Mme Cambresy, Mr Perrin, Mr Tournay, Mr Maurer, Mme Dehove, Mme Vomscheid, Mr Rorhbach, Mr et Mme Collinot de m'avoir, chacun à votre manière, permis d'apprendre le métier de pharmacien.

Aux préparatrices hospitalières de l'hôpital de Verdun,

Merci Valérie, Fab, Pauline, Audrey, Pascaline, Amparo, Pascale, d'avoir fait de cette année hospitalière un merveilleux souvenir.

A David et son équipe,

Merci David d'avoir su compter sur moi, merci à toi et ton équipe pour votre accueil.

Table des matières

Remerciements

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

I) La douleur 2

A) Généralités : définition et composantes, historique et classification de la douleur 2

1) Définition et composantes de la douleur 2
2) Historique de la douleur 4
3) Les différents types de douleur 7
   a) Les douleurs aigues 7
   b) Les douleurs chroniques 7
4) Les mécanismes physiopathologiques de la douleur 9
   a) Les douleurs nociceptives 9
   b) Les douleurs neuropathiques 9
   c) Les douleurs dysfonctionnelles 10
   d) Les douleurs psychogènes 10

B) Physiologie de la douleur 11

1) Le système nerveux périphérique 12
   a) Détection du stimulus douloureux : les nocicepteurs 12
   b) Les substances algogènes : « la soupe inflammatoire » 13
   c) Transmission de l'influx douloureux : les fibres nerveuses afférentes 14
2) Le système nerveux central 16
   a) Modulation de la douleur : la moelle épinière 16
   b) Théorie du « gate control » 17
   c) Intégration de la douleur : les structures supra-spinales 18
   d) Les récepteurs opioïdes 20

C) Prise en charge de la douleur : épidémiologie, évaluation et traitements 22

1) Epidémiologie de la douleur 22
2) Technique d'évaluation et de diagnostic de la douleur 22
   a) Echelles d'auto-évaluation de la douleur 23
   b) Echelles d'hétéro-évaluation de la douleur 25
3) Traitements de la douleur 28
   a) Traitements pharmacologiques 28
   b) Traitements non pharmacologiques 30

II) Les analgésiques opioïdes 31

A) Du pavot à l'opium 31

1) Papaver Somniferum 31
   a) Caractéristiques botaniques 31
   b) Culture du pavot 33
2) L'opium 33
   a) Les alcaloïdes de l'opium 33
   b) Les procédés d'extractions 35

B) Les opioïdes faibles 37
1) La codéine 37
a) Présentation, découverte, structure chimique 37
b) Pharmacocinétique 38
c) Posologie et formes galéniques 39
d) Effets indésirables 40
2) Le tramadol 41
a) Présentation, découverte, structure chimique 41
b) Pharmacocinétique 42
c) Posologie et formes galéniques 43
d) Effets indésirables 44

C) Les opioïdes forts 45
1) La morphine 45
a) Présentation, découverte, structure chimique 45
b) Pharmacocinétique 46
c) Posologie et formes galéniques 47
d) Effets indésirables 47
2) L'oxycodone 48
a) Présentation, découverte, structure chimique 48
b) Pharmacocinétique 49
c) Posologie et formes galéniques 50
d) Effets indésirables 50
3) Le fentanyl 51
a) Présentation, découverte, structure chimique 51
b) Pharmacocinétique 52
a) Posologie et formes galéniques 52
b) Effets indésirables 53

D) Bon usage des analgésiques opioïdes 54
1) Instauration de traitement 54
a) Titration et forme galénique 54
b) Evaluation des risques de mésusage 55
2) Suivi de traitement 56
a) Rotation des opioïdes 56
b) Prise en charge des effets indésirables 57
c) Evaluation des risques 58
3) Arrêt du traitement 59
a) Prise en charge du syndrome de sevrage 59
b) Surdosage/Antidote 59

E) Cadre réglementaire autour des analgésiques opioïdes 61
1) Qui peut prescrire ? Qui peut délivrer ? 61
a) Prescrire 61
b) Délivrer 61
2) L'ordonnance sécurisée 62
a) Support 62
b) Durées de prescription 63
c) Conservation d'ordonnance 63
3) La délivrance 64
a) Fractionnement 64
b) Déconditionnement 64
c) Chevauchement 64
d) Numéro d'ordonnancier et mentions obligatoires 64
e) Registre des stupéfiants 65
4) Conservation et destruction à l'officine 66
a) Conservation 66
b) Destruction 66

III) Evolution des prescriptions d'analgésiques opioïdes sur les dix dernières années dans une officine de Meuse – Cas cliniques 67

A) Caractéristiques de l'officine 67

B) Evolution des prescriptions d'analgésiques opioïdes 68
1) Les analgésiques opioïdes faibles 68
a) La codéine 68
b) Le tramadol 70
2) Les analgésiques opioïdes forts 73
a) La morphine 73
b) L'oxycodone 75
c) Le fentanyl 77

C) Cas cliniques 80
1) Cas clinique n°1 81
2) Cas clinique n°2 87
3) Cas clinique n°3 90
4) Cas clinique n°4 93
5) Cas cliniques n°5 96

Discussion 99

Conclusion 100

Bibliographie 101

Liste des figures

Figure 1 *: La colonne brisée - Frida Kahlo, 1944 (7)* 3

Figure 2 *: Héroïne Bayer – 1878 (15)* 6

Figure 3 *: Représentation schématique des étapes du processus douloureux (20)* 11

Figure 4 *: La soupe inflammatoire et le réflexe d'axone (27)* 13

Figure 5 *: Représentation schématique d'une synapse située dans la moelle épinière (30)* 17

Figure 6 *: Schéma explicatif du « gate control » (31)* 18

Figure 7 *: Représentation schématique des systèmes de contrôles de la douleur (32)* 19

Figure 8 *: Schéma d'un récepteur couplé aux protéines G (34)* 20

Figure 9 *: Echelle visuelle analogique (39)* 23

Figure 10 *: Echelle numérique (38)* 24

Figure 11 *: Echelle verbale simple (38)* 24

Figure 12 *: Echelle des visages (40)* 25

Figure 13*: Échelle ALGOPLUS (41)* 25

Figure 14 *: Echelle DOLOPLUS (42)* 26

Figure 15 *: Echelle COMFORT BEHAVIOUR (38)* 27

Figure 16 *: Echelle EVENDOL (38)* 28

Figure 17 *: Papaver Somniferum L. – Atlas des plantes de France, 1891 (45)* 32

Figure 18 *: Motif structural de base des alcaloïde de l'opium : le noyau isoquinoléine (50)* 34

Figure 19 *: Structure chimique du noyau morphinane (51)* 35

Figure 20 *: Schéma des procédés d'obtention des alcaloïdes de l'opium (52)* 36

Figure 21 *: Structure chimique de la codéine (54)* 37

Figure 22 *: Métabolisme de la codéine (52)* 38

Figure *23* *: Structure chimique du tramadol (58)* 41

Figure 24 *: Structure chimique de la morphine (60)* 45

Figure 25 *: Structure chimique de l'oxycodone (61)* 48

Figure 26 *: Métabolisme de l'oxycodone (62)* 49

Figure 27 *: Structure chimique du fentanyl (63)* 51

Figure 28 *: Représentation d'un dispositif d'Actiq® (64)* 53

Figure 29 *: Échelle ORT (65)* 55

Figure 30 *: Échelle POMI (1)* 58

Figure 31 *: Exemple d'ordonnance sécurisée (68)* 63

Figure 32 *: Première page du registre des médicaments stupéfiants (69)* 65

Figure 33 *: Evolution des prescriptions de codéine de 2009 à 2018, en nombre de boites* 68

Figure 34 *: Evolution des prescriptions de codéine par spécialités de 2009 à 2018, en nombre de boites* 69

Figure 35 *: Evolution des prescriptions de tramadol de 2009 à 2018, en nombre de boites 70*
Figure 36 *: Evolution des prescriptions de tramadol par spécialités de 2009 à 2018, en nombre de boites 71*
Figure 37 *: Comparaison des prescriptions de codéine et de tramadol de 2009 à 2018 72*
Figure 38 *: Evolution des prescriptions de médicaments à base de morphine de 2009 à 2018, en unités de prise 73*
Figure 39 *: Evolution des prescriptions de morphine par spécialités de 2009 à 2018, en unités de prise 74*
Figure 40 *: Evolution des prescriptions d'oxycodone de 2009 à 2018, en unité de prise 75*
Figure 41 *: Comparaison de l'évolution des prescriptions d'oxycodone par spécialiés de 2009 à 2018, en unités de prise 76*
Figure 42 *: Evolution des prescriptions de fentanyl de 2009 à 2018 en unités de prise 77*
Figure 43 *: Comparaison de l'évolution des prescriptions de fentanyl de 2009 à 2018 selon les formes galéniques en unité de prise 77*
Figure 44 *: Comparaison des prescriptions de morphine, d'oxycodone et de fentanyl de 2009 à 2018 79*
Figure 45 *: Ordonnance cas clinique n°1 81*
Figure 46 *: Ordonnance annexe cas clinique n°1 82*
Figure 47 *: Ordonnance cas clinique n°2 87*
Figure 48 *: Ordonnance cas clinique n°3 90*
Figure 49 *: Ordonnance cas clinique n°4 93*
Figure 50 *: Ordonnance cas clinique n°5 96*

Liste des tableaux

Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des douleurs aigues et chroniques_____8

Tableau II : Caractéristiques des fibres nerveuses sensitives (29) _____15

Tableau III : Rapport d'équi-analgésie des antalgiques opioïdes (1) _____56

Liste des abréviations

AFNOR : Association Française de Normalisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produis de santé

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide

CYP450 : Cytochrome P450

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

GDP : Guanosine DiPhosphate

GTP : Guanosine TriPhosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

IASP : Association Internationale d'Etude de la Douleur

IM : Intramusculaire

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IV : Intraveineuse

JC : Jésus-Christ

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

M3G : Morphine-3-glucuronide

M6G : Mophine-6-glucuronide

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORT : Opiod Risk Tool

POMI : Prescription Opiod Misuse Index

SC : Sous-cutanée

Introduction

Quel sentiment, que la douleur, est le plus commun à tous les hommes ? La médecine et la pharmacie n'ont-elles pas vu le jour justement pour la vaincre ?
La douleur est un sujet universel, centrale en médecine, motrice dans le sport et inspirante dans l'art et la littérature (figure 1). Il existe une multitude de douleur et l'Homme a mis au point une multitude de moyen pour la faire taire.
Les pharmaciens exerçants à l'officine lui sont tout particulièrement confrontés.
La question de la douleur, de ses caractéristiques, ainsi que ses différents mécanismes physiopathologiques sera abordée dans la première partie de ce travail.
Nous évoquerons également dans cette partie, les différentes méthodes d'évaluation existantes et enfin les traitements de la douleur au sens large, ce qui permettra une transition avec la deuxième partie de cette thèse.

Les médicaments à visée antalgique représentent la classe thérapeutique la plus consommée au sein de la population, avec parmi eux les analgésiques opioïdes consommés par près de 12 millions de français chaque année. (1)
Les médicaments opioïdes sont capables de supprimer les douleurs les plus intenses et les plus rebelles mais ils possèdent également comme risque de rendre leurs consommateurs dépendants. Dans certains pays d'ailleurs, tels que les Etats-Unis, ils sont devenus un problème de santé publique. Dans la deuxième partie de cette thèse, les cinq grands analgésiques opioïdes seront développés : la codéine, le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. Le bon usage ainsi que l'aspect réglementaire autour de ces molécules à statuts particuliers clôturera cette partie.

Dans la troisième et dernière partie de cette thèse, nous nous appuierons sur les chiffres concernant l'évolution des prescriptions des différents analgésiques opioïdes développés précédemment. Nous nous intéresserons aux chiffres des dix dernières années dans une officine située dans le département de la Meuse afin d'imaginer la situation générale en France. Nous développerons pour finir, quelques cas cliniques rencontrés au sein de l'officine dans laquelle j'exerce afin d'illustrer ce sujet plus concrètement.

I) La douleur

A) Généralités : définition et composantes, historique et classification de la douleur

1) Définition et composantes de la douleur

« Il n'y a pas une douleur, mais des douleurs, et la façon dont un homme ressent la douleur physique, indépendamment de sa durée, relève de sa perception et de sa sensibilité au moment où elle survient. Elle est auréolée d'une tonalité affective qui dépend de l'état psychique dans lequel il se trouve et va jouer un rôle considérable pour la rendre plus ou moins supportable. ». (2)

La douleur constitue le premier motif de consultation médicale au sein de la population. (3) Aucun professionnel de santé, ni branche de la médecine n'y échappe. Ce terme, aussi récurrent et universel soit-il, reste pourtant difficile à définir.
D'une part, la douleur résulte de mécanismes complexes, scientifiquement explicables, qui restent toutefois partiellement élucidés. D'autre part, elle est vécue comme un sentiment, changeant, éprouvée d'autant de manières qu'il y a d'individus. Parfois elle est brève, d'autres fois elle s'installe, s'endure. Parfois elle relève d'un simple symptôme et dans d'autres cas elle constitue une maladie à part entière.

La définition de la douleur retenue par le monde scientifique, à ce jour, est celle formulée en 1979 par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), en ces termes : « *La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* ». (4)

Cette définition permet d'appréhender les quatre composantes inéluctables à la douleur : (3,5,6)

La composante sensori-discriminative, à savoir l'ensemble du système comprenant des récepteurs, des fibres nerveuses, divers neurotransmetteurs et substances, qui nous permet de percevoir l'intensité, la qualité (brûlures, écrasements, piqûres, picotements, tiraillements etc.), la durée et la localisation du stimulus douloureux.

La composante affectivo-émotionnelle, celle qui fait de la douleur une expérience déplaisante induisant les phénomènes de stress voire de dépression, rencontrés chez les patients douloureux chroniques.

La composante cognitive, celle qui fait appel à ce que nous savons, à ce que nous avons déjà vécu, mettant en jeu la partie du cortex relative à la mémoire. Elle se définit comme la perception que nous nous faisons de la douleur. Elle varie selon la culture, l'éducation et les croyances de chacun. De cette composante nait le caractère si subjectif de la douleur. C'est en somme celle qui lui donne « un sens ».

La composante comportementale, celle qui explique les actions physiques et/ou verbales observées dans un contexte de douleur : défense, protection, fuite, cris etc. Cette composante est influencée par l'entourage et les standards de la société.

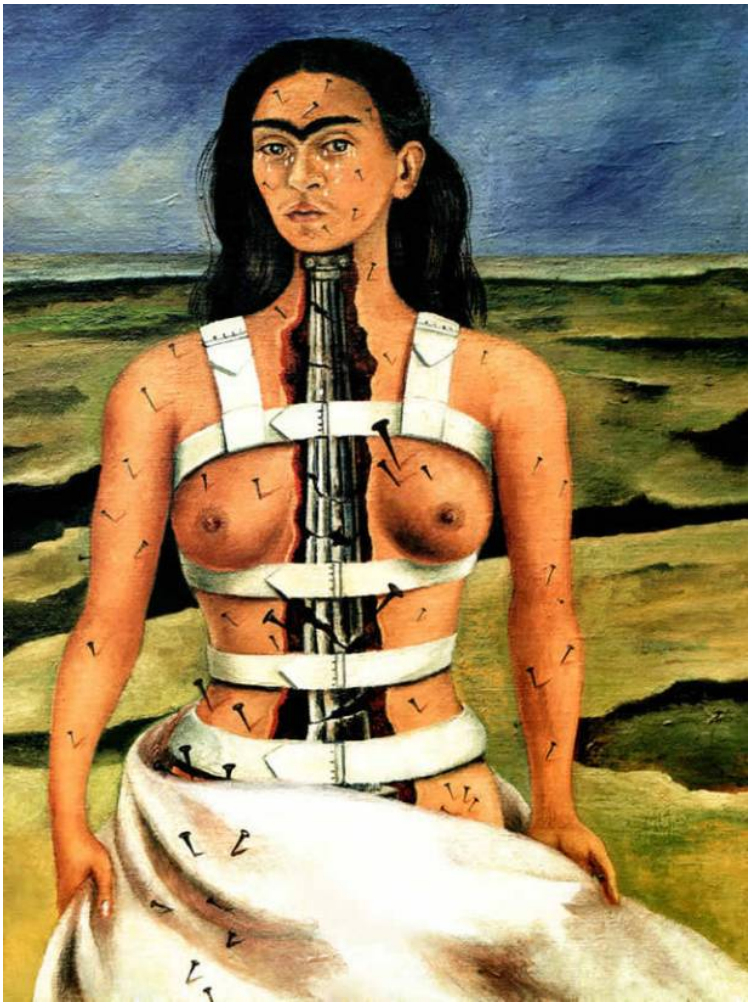


***Figure 1** : La colonne brisée - Frida Kahlo, 1944 (7)*

2) Historique de la douleur

Présente depuis le commencement, la douleur a de tout temps interrogé les hommes et suscité de grands débats, en témoigne son omniprésence dans les traités médicaux antiques. (8) Sa conception et la valeur que l'Homme lui attribue ne cessent pourtant d'évoluer au fil des siècles. (9) L'Histoire de la douleur n'est pas lisse et les progrès en la matière discontinus. Chaque époque de l'Histoire a contribué, à sa manière, aux connaissances que l'on possède à ce jour de la douleur. Nous allons dans cette partie synthétiser le thème de la douleur à travers les grandes époques de l'Histoire.

Bien qu'ayant peu d'informations concernant la période préhistorique, il semble que pour les peuples primitifs la douleur est le fait du démon. A cette époque, déjà, les hommes ont cherché à la vaincre, en témoignent les traces de pavots datant d'environ 3100 ans avant Jésus-Christ (J-C) retrouvés dans des habitations néolithiques. (10)

Dans l'Antiquité grecque, jusqu'au VII^{ème} siècle avant J-C environ, la douleur est guerrière chez l'homme et obstétricale chez la femme. (11) Mais surtout elle est le symbole de la punition des Dieux (12) et pour la soulager il est nécessaire d'implorer ces derniers.
A partir du siècle suivant, l'avènement de la philosophie va pour la première fois séparer la douleur des divinités. Au VI^{ème} siècle avant J-C, Hippocrate, fondateur de la médecine moderne, distingue et rationnalise la douleur qui pour lui est un phénomène naturel et non plus le fait des Dieux. Il introduit le fameux concept, plus que jamais d'actualité, « *primum non nocere* » : la priorité est de ne pas nuire au malade. (11)

Celse, célèbre médecin romain, au I^{er} siècle après J-C définit le premier l'inflammation par les quatre signes cardinaux : « *dolor, calor, rubor, tumor »*, (13) encore employés à ce jour.
Au II^{ème} siècle après J-C, Galien, médecin grec et père de la pharmacie, s'inspire du *Corpus Hippocraticum* et appose plusieurs nouveaux concepts concernant la douleur. Il existe pour lui quatre humeurs : le sang, la bile jaune, la bile noire et le phlegme (ou lymphe) correspondant aux quatre éléments que sont : l'air, le feu, la terre et l'eau, apportant eux-mêmes quatre qualités : le chaud, le froid, le sec, l'humide. La douleur et la maladie résultant d'un déséquilibre entre ces derniers. (9)
C'est à cette même période que Galien établit une sorte de première classification de la douleur. Ainsi il décrit les douleurs : « pulsatives, gravitives, tensives, ou bien pongitives ». (14)

Durant la vaste époque du Moyen-âge s'étendant du V^{ème} siècle au XV^{ème} siècle après J-C, le christianisme s'impose en Occident. (9) La religion est toute puissante et s'oppose fermement à la réflexion intellectuelle, la recherche scientifique et la philosophie. (11) L'Eglise interdit les dissections, de même que se soigner par les plantes est passible de condamnation pour sorcellerie. La douleur est perçue comme une punition divine, le Christ étant utilisé comme modèle de la souffrance supportée et acceptée. La douleur est rédemption et elle constitue une épreuve nécessaire pour se laver de ses pêchés. (9) Les seuls remèdes sont aux mains des moines apothicaires. A cette époque, on traite la douleur par son contraire : le chaud par le froid, l'humide par le sec, conformément à la théorie de Galien.

La période de la Renaissance (XV^{Ième} siècle) est considérée quant à elle, comme celle de « la création de l'individu » marquée par un regain d'intérêt concernant l'Homme et son fonctionnement. L'anatomie passionne, et les chirurgiens ont de nouveau accès aux traités médicaux antiques interdits durant le Moyen-Âge. (9)
La religion reste toutefois très présente à cette période et nombreux sont ceux qui croient encore que la douleur est un châtiment. Mais les papes lèvent l'interdiction de disséquer et les recherches anatomiques reprennent. André Vésale, grand anatomiste, s'intéresse notamment aux dissections humaines et corrige les textes de Galien qui s'appuyaient uniquement sur les dissections animales et plus particulièrement celle des macaques.
Les guerres de religion sanglantes qui éclatent à cette époque confrontent les chirurgiens à de nouvelles blessures. Ambroise Paré, grand chirurgien des quatre rois de France, prône alors une chirurgie plus conservatrice basée sur ses observations et met en place des systèmes de compressions et de ligatures pour limiter la douleur des blessés de guerre. (11)

L'âge classique (XVII^{ème} siècle et début du XVIII^{ème} siècle) est une période marquée par l'explication mécanistique de tous les domaines : mathématiques, physiques, astronomie. Le corps n'y échappe pas et ainsi est découverte la circulation sanguine par Harvey, médecin anglais, en 1628, et de remarquables descriptions des nerfs voient le jour.
Descartes, qui s'intéresse aux douleurs des membres fantômes, en conclut que la douleur est avant tout une « perception de l'âme », affirmant alors que les animaux ne peuvent connaître la douleur puisqu'ils ne possèdent pas la faculté de penser. (11)
L'âge classique laisse une place importante à la religion même si celle-ci reconnaît et considère enfin le médecin, dont le rôle est de soulager la douleur, considérant que le malade a le droit d'être soulagé.

C'est dans cette quête primordiale de soulager les douleurs que le laudanum, teinture à base de vin et d'opium, mis au point par Sydenham dans les années 1670, se répand largement en Europe pour soigner les douleurs et autres maux de l'esprit. (9) Même si la question de son utilisation fera énormément débat à cette époque.

C'est au cours du siècle des Lumières (XVIII^{ème} siècle), que les pensées se laïcisent (8,11) et que la douleur est considérée comme « un sixième sens » et donc véritablement utile. (9,10) La première volonté du médecin est de soigner la douleur en dépit parfois d'en chercher la cause et l'opium est alors très largement employé. Le dialogue entre médecin et patient devient nécessaire. Ce sont les débuts de la médecine clinique.

Le XIX^{ème} siècle constitue le siècle des grandes découvertes pharmaceutiques avec la mise au point des premiers gaz hilarants dont le protoxyde d'azote en 1799 et la synthèse des molécules analgésiques telles que l'aspirine, en 1852, et le paracétamol, en 1878. (10) C'est également le siècle de la découverte de la très célèbre morphine, isolée pour la première fois de l'opium en 1805 par Friedrich Sertürner, et de son dérivé l'héroïne employée comme traitement antitussif à la fin du siècle (figure 2). (15)

Figure 2 *: Héroïne Bayer – 1878 (15)*

3) Les différents types de douleur

Le premier élément de distinction des douleurs tient dans leur caractère « aigu » ou « chronique », outre la durée, c'est leur finalité et leur prise en charge qui les dissocient (tableau I). On peut ajouter un troisième type de douleur, plus tardivement considérée, appelée « douleur procédurale » induite par les actes médicaux et/ou chirurgicaux. (16)

a) Les douleurs aigues

On regroupe sous le terme de « douleurs aigues », les douleurs brèves, c'est à dire en pratique celles dont la durée n'excède pas 3 mois. Les douleurs aigues ont un point de départ généralement brutal et l'origine de la douleur est d'emblée clairement identifiée ou rapidement élucidée par des examens complémentaires, car elles sont très généralement associées à une lésion tissulaire visible et localisée, même si dans certains cas elles concernent un organe interne.

Elles sont dites « utiles » jouant le rôle de signal d'alarme permettant à un individu de ne pas se mettre en danger. Leur finalité est donc de préserver l'intégrité de l'organisme.

Le mécanisme physiopathologique rencontré dans les douleurs aigues est « l'excès de nociception ». Les douleurs aigues peuvent aller de la banale piqûre d'insecte à la fracture osseuse, elles englobent donc des douleurs d'intensités très variables. Leur résolution va de quelques heures à plusieurs semaines. Ce type de douleur est soulagée en recherchant et en traitant la cause contrairement aux douleurs chroniques. Elles se résolvent par les traitements classiques : antalgiques, chirurgie, immobilisation etc. Mais les douleurs aigues doivent être prises en charge rapidement et correctement pour ne pas évoluer vers la chronicité.

b) Les douleurs chroniques

On parle de « douleurs chroniques » dès lors qu'elles persistent plus de 3 à 6 mois.

Les douleurs chroniques s'installent de manière plus insidieuse et leur point de départ véritable est plus complexe à déterminer. Leur origine est souvent plurifactorielle et ces douleurs persistent même si la cause évidente a été traitée.

Les douleurs chroniques n'ont plus vocation à préserver l'intégrité de l'organisme, elles deviennent destructrices. Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans ce type de douleur sont plus variés allant des douleurs par excès de nociception aux douleurs neuropathiques, en passant par les douleurs dysfonctionnelles et parfois celles dites « psychogènes ».

Elles peuvent survenir à la suite d'une douleur aigue. Leurs intensités sont variables, elles peuvent être continues, progressives ou intermittentes.

Ces douleurs ne sont généralement que partiellement soulagées par les traitements analgésiques classiques ou la chirurgie. Ici la douleur n'est plus un symptôme, on parle de « douleur maladie ».

Retenons que la douleur chronique est définie comme un « syndrome multidimensionnel » selon la Haute Autorité de Santé (HAS). (17) Ce type de douleur est caractérisé par un fort retentissement sur la qualité de vie du patient et doit faire l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des douleurs aigues et chroniques

DOULEUR	AIGUE	CHRONIQUE
Point de départ	Brutal	Lent
Durée	Brève (< 3 mois)	Longue (> 3 à 6 mois)
Finalité	Signal d'alarme / Protectrice	Aucune /Destructrice
Conséquences psychologiques et émotionnelles	Anxiété	Dépression Repli sur soi Auto-aggravation
Mécanismes	Excès de nociception	Excès de nociception Neuropathique Dysfonctionnelle Psychogène
Evolution	Transitoire	Récurrente, intermittente, permanente
Prise en charge	Classique	Pluridisciplinaire

4) Les mécanismes physiopathologiques de la douleur

On distingue différents mécanismes physiopathologiques à l'origine de la douleur, inégalement connus et retenus par les professionnels de santé. Il convient pourtant de clairement identifier le type de douleur auquel on fait face pour éviter l'échec thérapeutique.

Les différentes douleurs abordées dans cette partie sont les :

- **Douleurs nociceptives,**
- **Douleurs neuropathiques,**
- **Douleurs dysfonctionnelles,**
- **Douleurs psychogènes.**

a) Les douleurs nociceptives

Ce sont les douleurs qui mettent en jeu le mécanisme le plus fréquemment rencontré dans le processus douloureux : l'excès de nociception. Elles sont ressenties lorsque les nocicepteurs (récepteurs de la douleur) sont stimulés de façon continue et excessive. Nous aborderons dans de plus amples détails ce mécanisme dans la partie suivante. Les douleurs nociceptives concernent à la fois les douleurs aigues et les douleurs chroniques. Ce type de douleurs fait intervenir des mécanismes inflammatoires et/ou chimiques. Elles se résolvent avant tout en traitant la cause et répondent bien aux traitements médicamenteux par analgésiques. C'est, par exemple, le cas des douleurs arthrosiques. (18)

b) Les douleurs neuropathiques

Également dénommées « douleurs neurogènes », elles sont ressenties lorsqu'il existe une lésion au niveau du système nerveux périphérique ou central. (18) L'origine de la lésion peut être : tumorale, dégénérative, vasculaire, ou encore métabolique.
Devant la persistance d'une douleur après traitements pharmacologiques classiques on doit rechercher une cause neuropathique. Les symptômes les plus fréquemment décrits par les patients atteints de douleurs neuropathiques sont des sensations de fourmillements, de picotements, d'écrasements ou encore de décharges électriques. (18)

Ce type de douleur peut parfois répondre aux médicaments opioïdes forts mais ce sont surtout les médicaments antidépresseurs et antiépileptiques qui sont à privilégier. Les neuropathies diabétiques génèrent par exemple ce type de douleur. Plusieurs études ont démontré que les douleurs neuropathiques sont fréquentes dans les contextes suivants :

- Diabète : 20% des cas.
- Post-opératoires : 10% des cas.
- Zona : 12% des cas.
- Cancer : 3 à 10%. (3)

c) Les douleurs dysfonctionnelles

Également connues sous les termes de « douleur centralisée » ou « douleur nociplastique », les douleurs dysfonctionnelles sont évoquées quand la douleur existe sans cause apparente, sans lésion identifiée. Aujourd'hui reconnues, ces douleurs n'en demeurent pas moins une question pour la médecine. Elles seraient dues à une altération des systèmes de contrôles de la douleur.

Ce type de douleur répond hélas mal aux traitements analgésiques classiques, et on privilégie plutôt les approches non pharmacologiques.

On peut citer pour exemple les douleurs relatives à la fibromyalgie, aux céphalées de tension, ou encore à l'algodystrophie. (19)

d) Les douleurs psychogènes

Ce terme est progressivement mis de côté, il s'agirait de douleurs causées par des facteurs psychologiques tels que : anxiété, dépression, phobie, solitude. On peut évoquer ce type de douleur lorsque les précédents mécanismes ont été écartés.

Elles ont en commun avec les douleurs dysfonctionnelles qu'aucune lésion n'est identifiable pour expliquer l'origine de la douleur mais se distinguent par le contexte psychologique instable autour de la douleur.

Les descriptions des patients manquent alors souvent de cohérence. Pour poser le diagnostic de douleur psychogène l'avis d'un médecin psychiatre est nécessaire. (18)

B) Physiologie de la douleur

On peut considérer que la physiologie de la douleur comporte quatre étapes (figure 3), qui se succèdent ainsi :

Au niveau du système nerveux périphérique :

- La détection du stimulus douloureux : rôle des nocicepteurs..
- La transmission de l'influx douloureux : rôle des fibres nerveuses afférentes.

Au niveau du système nerveux central :

- La modulation du message douloureux : rôle de la moelle épinière.
- L'intégration de la douleur : rôle des structures supra-spinales.

Mais la douleur reste un processus complexe, avec de nombreuses zones d'ombres, que nous allons tenter d'expliquer de manière simplifiée dans cette partie en reprenant chacune des étapes citées ci-dessus.

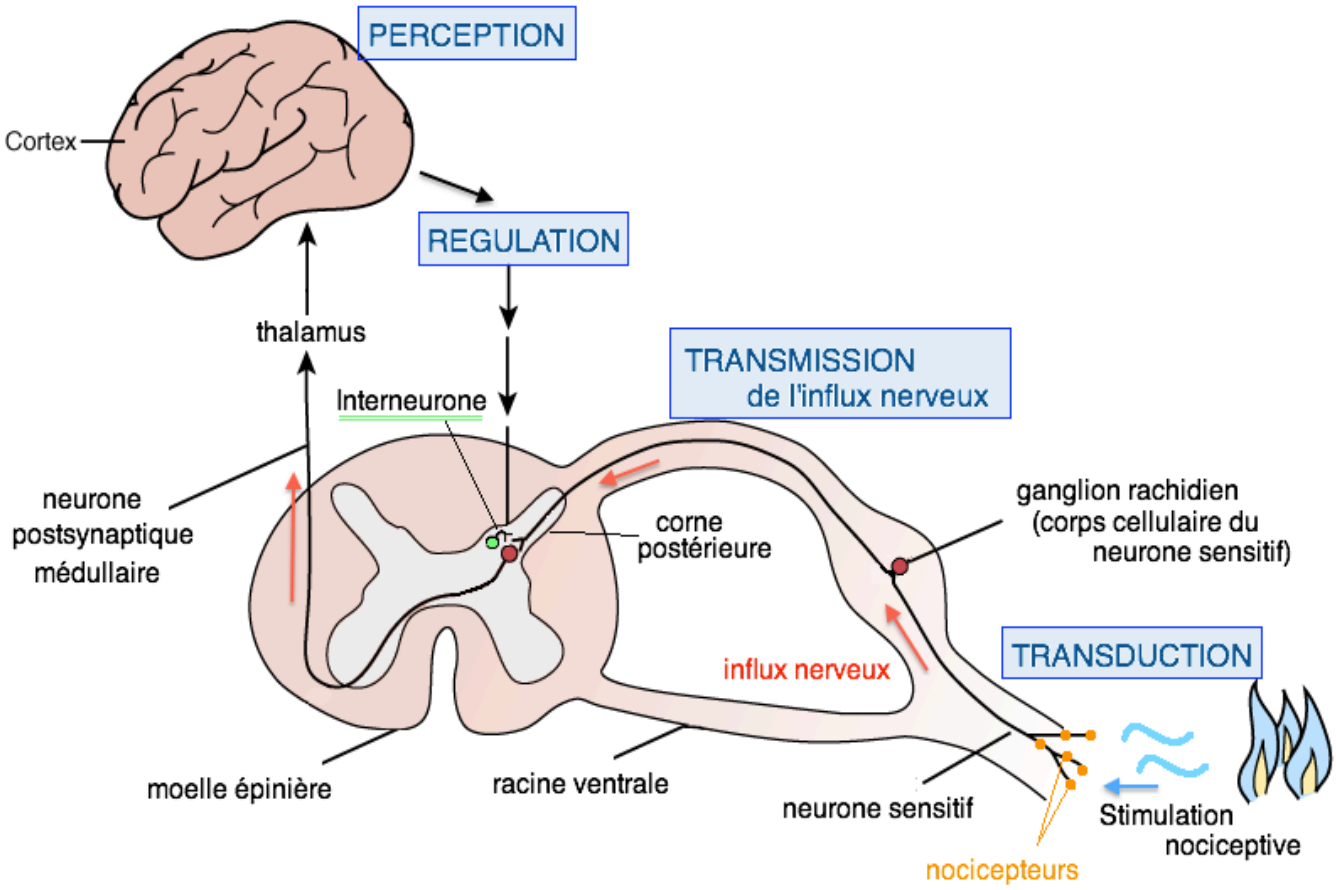


Figure 3 *: Représentation schématique des étapes du processus douloureux (20)*

1) Le système nerveux périphérique

a) Détection du stimulus douloureux : les nocicepteurs

La première étape du processus de douleur commence par la détection du stimulus douloureux, c'est le rôle du système nerveux périphérique sensitif.
Le message douloureux va être perçu par les « nocicepteurs » souvent considérés comme étant les « récepteurs de la douleur », ils se caractérisent plutôt comme des terminaisons libres de fibres nerveuses sensitives, arborisées en plexus. (21–23)

On ne compte pas moins de 200 nocicepteurs par cm^2, présents à la surface cutanée, dans le tissu musculaire et articulaire et les parois viscérales. (21,24) Leur répartition relativement homogène et leur importante densité permettent d'appréhender de façon précise la sensation douloureuse. (21)
Ces nocicepteurs ont la particularité de ne répondre qu'aux stimuli d'intensités élevées, comme la douleur, susceptible de menacer l'intégrité de l'organisme. (23,25) Ils sont également capables de coder l'intensité du stimulus douloureux, c'est à dire que leur activité augmente proportionnellement à l'intensité du stimulus. Et pour finir, ils possèdent une « capacité de sensibilisation » : en cas de stimulation nociceptive répétée ils abaissent leur seuil d'activation. (21,26)

Les nocicepteurs peuvent être de plusieurs types (25) :

- Les mécano-nocicepteurs : ils détectent les stimulus d'origine mécanique à type de pressions, d'écrasements ou d'étirements.
- Les thermo-nocicepteurs : ils sont sensibles aux températures extrêmes à savoir en dessous de 10°C et au-delà de 43°C.
- Les chémo-nocicepteurs : ils répondent aux substances chimiques et plus particulièrement aux substances algogènes libérées lors du processus inflammatoire.
- Les nocicepteurs polymodaux : qui possèdent au moins deux voire trois des capacités précédentes.

Les nocicepteurs peuvent s'activer selon deux modes (25) :

- Directement : sous l'action d'un **stimulus d'intensité élevée**.
- Indirectement : par l'intermédiaire de **substances algogènes** libérées à la suite d'une lésion.

b) Les substances algogènes : « la soupe inflammatoire »

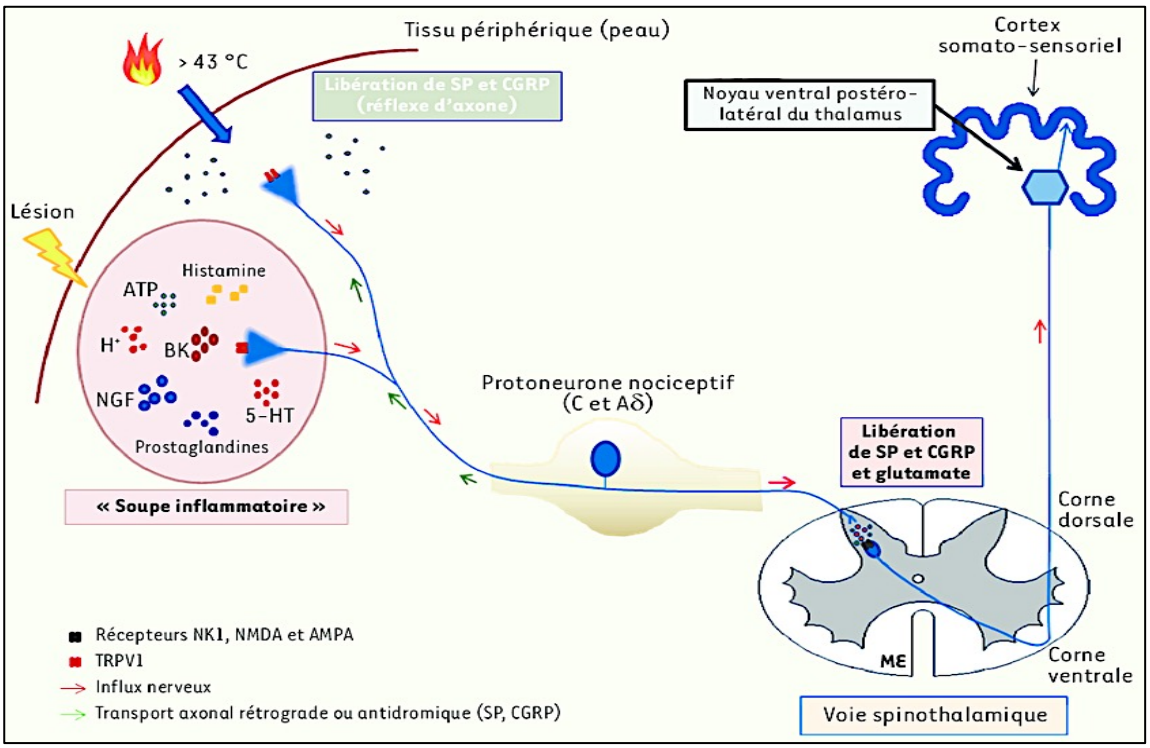


***Figure 4** : La soupe inflammatoire et le réflexe d'axone (27)*

Le stimulus douloureux, à haute intensité, est capable de créer une lésion tissulaire à partir de laquelle le processus inflammatoire s'enclenche (figure 4).

De nombreuses cellules sanguines (polynucléaires, lymphocytes, monocytes, thrombocytes) rejoignent alors le foyer lésionnel. Localement, les cellules du tissu conjonctif endommagé (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages et mastocytes) se mobilisent, se multiplient et/ou se différencient. (28)

C'est à ce moment que la bradykinine, molécule aux fortes propriétés nociceptives et chef de file de l'inflammation, intervient. La cascade inflammatoire s'opère et les cellules libèrent toute une batterie de médiateurs inflammatoires : cytokines pro-inflammatoires (interleukines), histamine, prostaglandines, sérotonine, ions potassium, ions hydrogènes.

Ces divers médiateurs sont à l'origine de la sensibilisation des nocicepteurs, c'est à dire de la persistance de la douleur même si le stimulus douloureux originel a disparu.

Tout ceci correspond à « **l'hyperalgésie primaire** ». (24)

Les nocicepteurs, activés par toutes ces substances, sécrètent de manière antidromique, c'est à dire au niveau du site lésionnel, des neuropeptides algogènes : la substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et la neurokinine A, siégeant à la base dans le ganglion rachidien. Ces neuropeptides vont alors prolonger le processus inflammatoire en continuant de stimuler la dégranulation des mastocytes, la vasodilatation sanguine et la mobilisation des thrombocytes. C'est le réflexe d'axone, responsable de ce que l'on appelle « **l'hyperalgésie secondaire** ». (24)

c) Transmission de l'influx douloureux : les fibres nerveuses afférentes

La deuxième étape consiste à transmettre le message douloureux recueilli par les nocicepteurs vers la moelle épinière, c'est ici qu'interviennent les fibres nerveuses afférentes :

- Les fibres Aα et Aβ : ces fibres afférentes de gros calibre, fortement myélinisées, n'interviennent pas dans le processus douloureux, elles véhiculent les messages de tact et de proprioception. Grâce à leur épaisse gaine de myéline, leur vitesse de conduction est bien plus importante que les suivantes.
- Les fibres A∂ : ces fibres afférentes, faiblement myélinisées et de petit calibre, vont véhiculer les stimuli douloureux bien localisés tels que ceux consécutifs à une piqure.
- Les fibres C : ces fibres, non myélinisées et de petit calibre, véhiculent les messages douloureux diffus typiques des brûlures. Ce sont celles qui possèdent la vitesse de conduction la plus lente.

Le tableau II ci-dessous reprend les vitesses de conduction des fibres nerveuses sensitives, on remarque que les fibres A∂ et les fibres C possèdent des vitesses de conduction différentes. Ceci explique que, lors d'une blessure, la première douleur ressentie est très vive et très précise puis elle laisse place à une douleur plus tardive et plus diffuse : c'est le « phénomène de double douleur ». (21)

Tableau II : Caractéristiques des fibres nerveuses sensitives (29)

Fibres nerveuses sensitives (du récepteur vers le système nerveux central)	**Aα** (alpha) anciennement : Ia, Ib	**Aβ** (bêta) anciennement : II	**Aδ** (delta) anciennement : III appelées aussi fibres nociceptives	**C** anciennement : IV appelées aussi fibres nociceptives
Rôle des récepteurs associés aux fibres nerveuses sensitives (les types I, II, III et IV correspondent aussi à l'ancienne nomenclature des fibres nerveuses)	Groupe / type I **Propriocepteurs** des muscles squelettiques : ils répondent aux stimulations dues à la sensibilité proprioceptive consciente (information du cerveau sur la position du corps, des membres, dans l'espace) et inconsciente (contrôle du tonus musculaire et des réflexes) : ces récepteurs sont les fuseaux neuromusculaires (Ia) et les récepteurs neurotendineux de Golgi (Ib).	Groupe / type II **Mécanorécepteurs** de la peau : ils répondent aux stimulations dues à la sensibilité extéroceptive (exploration et analyse du milieu extérieur) : corpuscules de Meissner et de Paccini, de Krause et de Ruffini, mais aussi à la sensibilité proprioceptive, comme pour les fibres Aα	Groupe / type III **Nocicepteurs** et **thermorécepteurs** reliés à des fibres nerveuses à conduction lente.	Groupe / type IV **Nocicepteurs** et **thermorécepteurs** reliés à des fibres nerveuses à conduction très lente.
			Ils répondent aux stimulations nociceptives (sensibilité thermo-algique), possèdent des récepteurs aux opioïdes de type mu, delta et kappa, localisés sur les terminaisons nerveuses, qui interviennent dans la régulation des phénomènes douloureux	
Qualification	Fibres de la sensibilité générale non nociceptive		Fibres de la nociception	
Myéline	Oui : pour tout le groupe A			Non
Diamètre de l'axone	très gros calibre : 13 à 20 µm	gros calibre : 6 à 12 µm	plus fines : 1 à 5 µm	très fines : 0,2 à 1,5 µm
Vitesse des influx nerveux	80 à 120 m/s	35 à 75 m/s	5 à 30 m/s	0,5 à 2 m/s
Trajet	C'est la **voie lemniscale** ou voie de connaissance. Les IN partent des récepteurs sensitifs périphériques tactiles ou articulaires vers les cellules T du ganglion spinal puis vers la corne postérieure de la moelle épinière. Ils passent ensuite par le faisceau de Goll et Burdach pour se rendre au thalamus puis dans la zone corticale sensitive où les messages nerveux sont intégrés et décodés.		C'est la **voie extralemniscale** ou voie de défense. Les IN partent des récepteurs cutanés thermo-algésiques vers les cellules T du ganglion spinal puis vers la corne postérieure de la moelle épinière. Ils passent ensuite par le tronc cérébral et le thalamus et arrivent au **cortex cérébral** dans la zone cérébrale primaire de la sensibilité consciente ou somesthésique où le message nociceptif va être interprété de façon consciente comme douleur.	

2) Le système nerveux central

a) Modulation de la douleur : la moelle épinière

Le relais médullaire constitue la troisième étape du processus douloureux. Une coupe transversale de moelle épinière permet de visualiser au centre la substance grise constituée de corps cellulaires neuronaux et en périphérie la substance blanche, qui regroupe les fibres nerveuses myélinisées. La partie ventrale de la moelle épinière est dévolue aux fibres motrices tandis que la partie dorsale concerne les fibres sensitives.

Les fibres afférentes impliquées dans la transmission du message douloureux rejoignent la corne dorsale de la moelle épinière en empruntant le nerf rachidien de l'étage considéré, elles possèdent d'ailleurs toutes un corps cellulaire au niveau du ganglion rachidien. L'axone du protoneurone (premier neurone) situé dans le ganglion spinal atteint la corne dorsale de la moelle épinière et plus précisément les couches I, II et V, cette dernière étant divisée en dix couches selon la nomenclature de Rexed (25). Les fibres afférentes envoient également des collatérales aux étages médullaires de part et d'autre par le tractus de Lissauer.

C'est au niveau de la corne dorsale qu'elles font synapse avec deux types de deutoneurones (deuxièmes neurones) :

- Les neurones nociceptifs spécifiques situés dans les couches I et II qui traitent exclusivement les informations nociceptives.
- Les neurones nociceptifs non spécifiques situés majoritairement dans la couche V, qui reçoivent des informations nociceptives et non nociceptives.

Les fibres A∂ et C libèrent alors au niveau de la synapse les peptides évoqués précédemment (substance P, CGRP et neurokinine A) mais également des acides aminés excitateurs dont le **glutamate**. Le glutamate vient alors se fixer à des récepteurs spécifiques au sein de la synapse appelés **récepteurs AMPA** et **récepteurs KA**, ce qui induit l'excitation post-synaptique et le relais du message vers les structures supra-spinales (figure 5).
Au contraire, certaines substances vont avoir une action inhibitrice tels que les opioïdes endogènes, les antalgiques opioïdes ou la sérotonine.

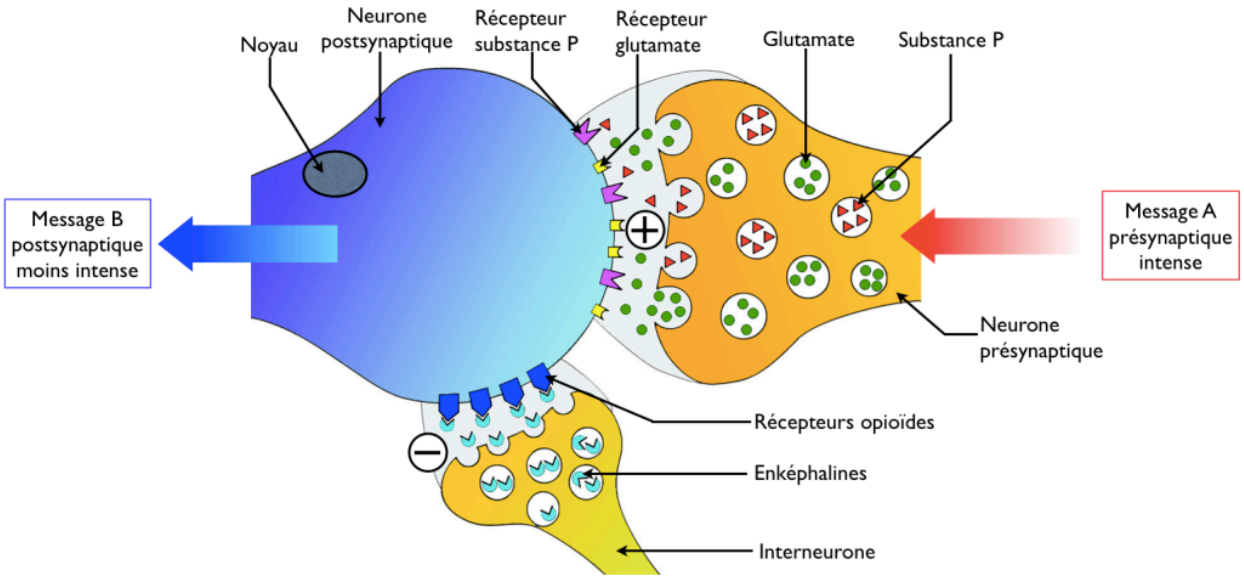


Figure 5 *: Représentation schématique d'une synapse située dans la moelle épinière (30)*

b) Théorie du « gate control »

Mise au point par Melzack et Wall en 1965, cette théorie permet de mettre en évidence que la moelle épinière n'est pas une simple zone de transit des fibres nerveuses, mais bien un centre de modulation à part entière.

La théorie du « gate control » peut être résumée de la façon suivante : lorsque les fibres du tact et de la proprioception ainsi que les fibres nociceptives sont stimulées simultanément, les informations nociceptives sont en quelques sorte filtrées, et les informations proprioceptives deviennent prioritaires. Au contraire si l'intensité du stimulus douloureux dépasse un certain seuil, la porte s'ouvre à nouveau pour laisser les influx douloureux atteindre les structures supra-spinales (figure 6). C'est ce qui peut expliquer que lorsque que l'on se cogne on frotte énergiquement la zone touchée. (25)

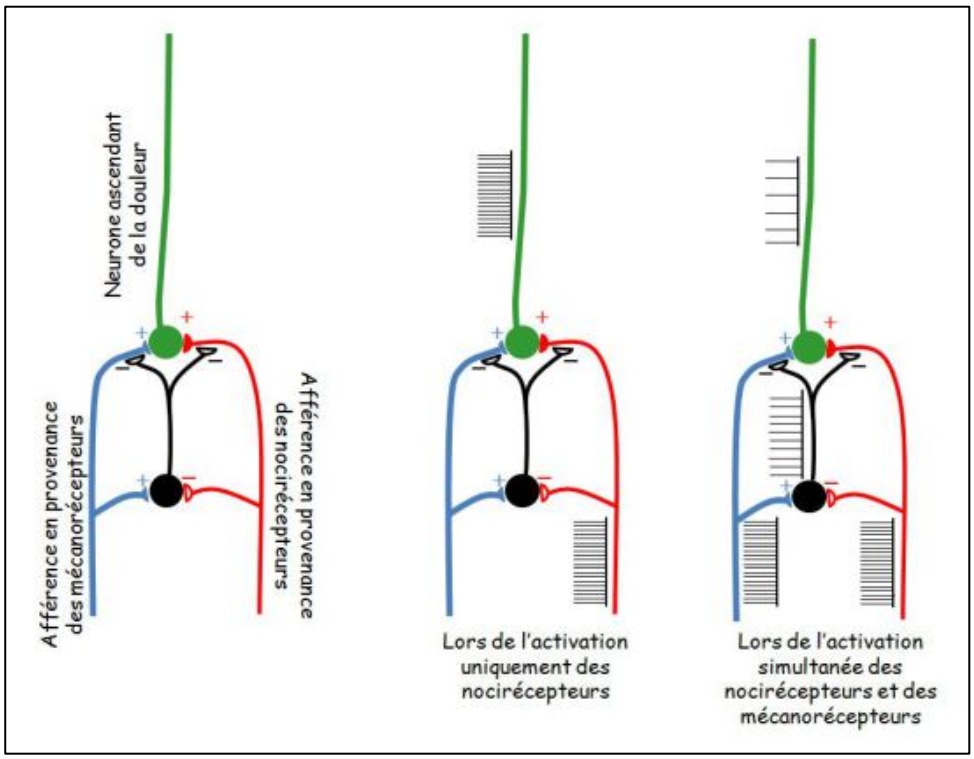


***Figure 6** : Schéma explicatif du « gate control » (31)*

c) Intégration de la douleur : les structures supra-spinales

Le troisième neurone du chemin de la douleur se situe au niveau thalamique. Pour l'atteindre, les axones des neurones nociceptifs, depuis la corne postérieure de la moelle épinière, croisent la ligne médiane et décussent au niveau du cadran antérolatéral. Ils forment alors un important faisceau ascendant appelé : « faisceau spinothalamique » qui se termine dans le cortex somesthésique. (21)

Une fois le message douloureux intégré, des contrôles inhibiteurs de la douleur s'enclenchent par le biais de diverses amines biogènes (figure 7) :

- Voie sérotoninergique,
- Voie noradrénergique,
- Voie des endorphines.

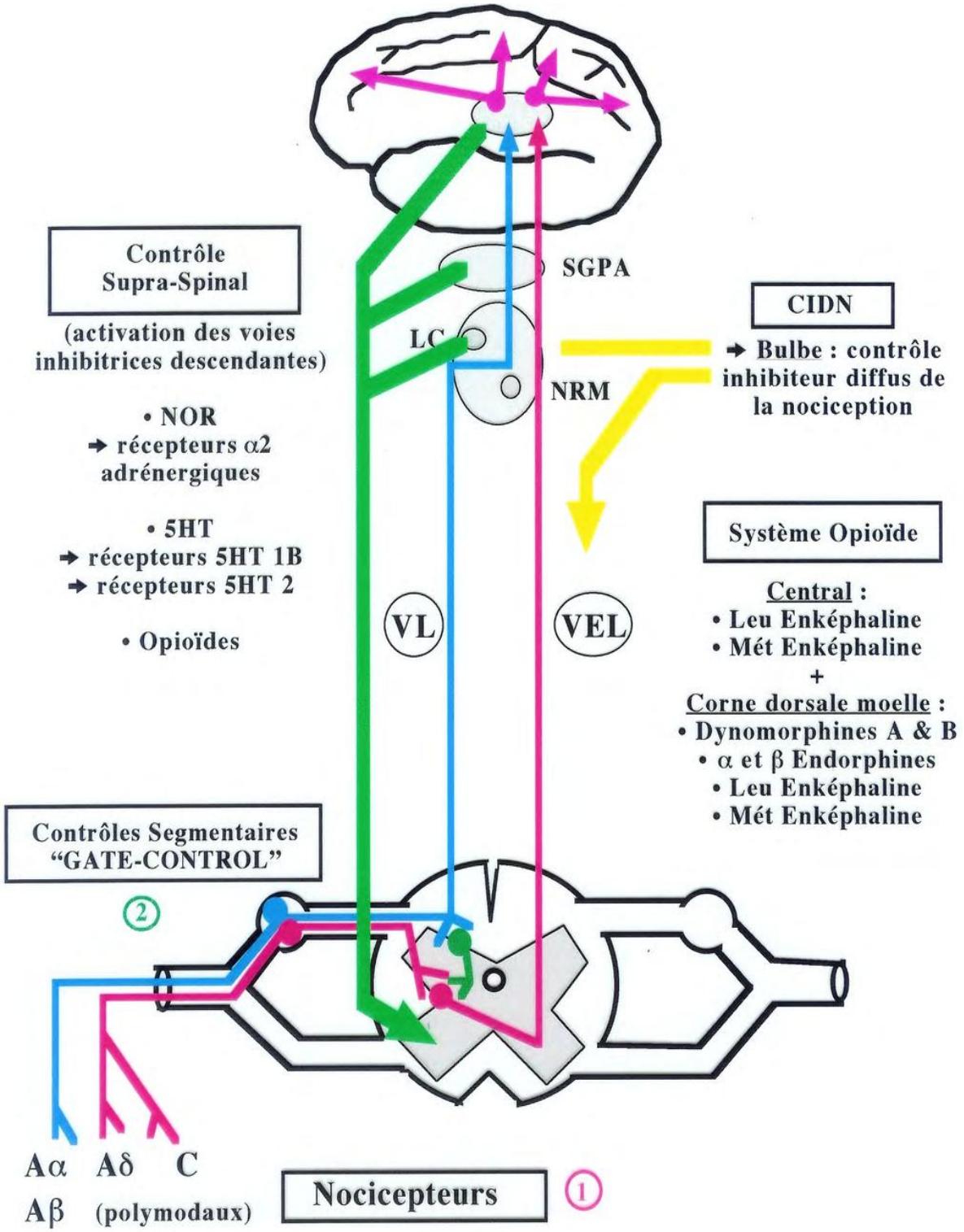


Figure 2 : Systèmes de contrôle de la douleur
(CIDN = contrôles inhibiteurs diffus de la nociception; NOR = noradrénaline; 5HT = 5-hydroxy-tryptamine ou sérotonine; VL et VEL = voies lemnicales et extra-lemniscales; SGPA = substance grise péri-aqueducale; LC = locus cæruleus; NRM = novau raphé magnus)

***Figure 7** : Représentation schématique des systèmes de contrôles de la douleur (32)*

d) Les récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, ainsi ils possèdent sept domaines transmembranaires, formant trois boucles extracellulaires représentant les sites de liaisons de leurs ligands et trois boucles intracellulaires couplées au protéines G possédant elles-mêmes trois sous-unités alpha (α), beta (β) et gamma (γ). Lorsqu'un agoniste vient se fixer au récepteur, la Guanosine DiPhosphate (GDP) liée à la sous-unité α se transforme en Guanosine TriPhosphate (GTP) provoquant la dissociation des sous-unités : la sous-unité α d'une part et la sous-unité β-γ d'autre part (figure 8). Cette dissociation est à l'origine de nombreux messages cellulaires tels que l'inhibition de l'adénylate cyclase, la fermeture des canaux calciques et l'ouverture des canaux potassiques entrainant une hyperpolarisation de la membrane synaptique conduisant à l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs jouant un rôle dans le message douloureux notamment le glutamate. (33)

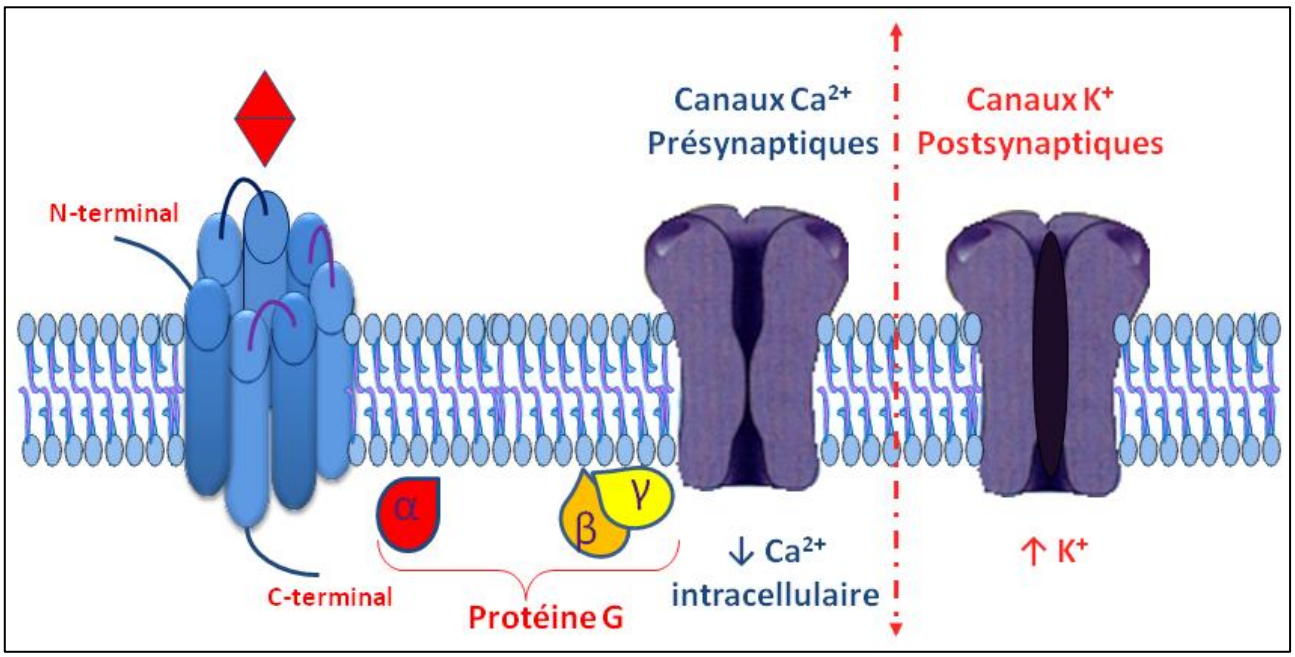


***Figure 8** : Schéma d'un récepteur couplé aux protéines G (34)*

Il existe trois types de récepteurs opioïdes identifiés : mu (μ), delta (δ), et kappa (κ) possédant chacun des sous-types. Ils se répartissent principalement au niveau du système nerveux central mais sont toutefois présents au niveau périphérique et plus précisément sur les terminaisons des nocicepteurs.

Ces récepteurs possèdent comme ligands, d'une part des peptides opioïdes endogènes : **enképhalines, endorphines** et **dynorphines** et d'autre part, des peptides opioïdes exogènes tels que les **analgésiques opiacés**.

Les peptides opioïdes exogènes peuvent être :

- Agonistes : Morphine, Codéine, Méthadone etc.,
- Agonistes partiels (ou mixtes) : Buprenorphine,
- Antagonistes : Naloxone.

La fixation d'un ligand à ces récepteurs a pour principal effet l'analgésie recherchée en thérapeutique mais également d'autres effets secondaires qu'on pourrait qualifier d'effets indésirables communs à tous les analgésiques opioïdes à savoir (34) :

Des effets centraux :

- La sédation,
- L'euphorie,
- L'accoutumance,
- La dépression respiratoire,
- Le myosis.

Des effets périphériques :

- La constipation,
- La rétention urinaire,
- Les nausées et vomissements,
- Le prurit.

C) Prise en charge de la douleur : épidémiologie, évaluation et traitements

1) Epidémiologie de la douleur

En France, près de vingt millions d'individus présentent des douleurs chroniques. (35)
La douleur constitue d'ailleurs le premier motif de consultation médicale avec deux tiers de consultations médicales qui lui sont relatives. (36)
La prévalence de la douleur au sein de la population augmente avec l'âge et particulièrement après 65 ans. Les catégories socio-professionnelles les moins favorisées présentent plus de douleurs. Par ailleurs les femmes semblent plus concernées par les douleurs chroniques que les hommes.
7% de la population souffre de douleurs neuropathiques. (36)
On estime que 20% des patients gardent des séquelles douloureuses après une opération chirurgicale.

2) Technique d'évaluation et de diagnostic de la douleur

L'évaluation de la douleur constitue la première étape de sa prise en charge. Elle doit comprendre :

- La mesure de l'intensité de la douleur,
- La localisation et l'irradiation,
- La temporalité,
- Les caractéristiques de la douleur,
- Les facteurs soulageants et aggravants,
- Les facteurs associés,
- Les répercussions sur la vie quotidienne et sur la vie professionnelle. (37)

Nous allons évoquer dans cette partie quelques exemples d'échelles d'évaluation approuvées par l'HAS : (38)

- Les échelles d'auto-évaluation : impliquant dans une plus grande mesure le patient que le soignant.
- Les échelle d'hétéro-évaluation : impliquant d'avantage le soignant que le patient.

a) Echelles d'auto-évaluation de la douleur

Echelle Visuelle Analogique (EVA)

C'est la plus couramment employée dans l'évaluation de la douleur de par sa sensibilité, sa fiabilité et sa reproductibilité. Elle permet d'évaluer l'intensité de la douleur, qu'elle soit aigue ou chronique. L'EVA peut être utilisée dès l'âge de 5 ans.

Simple d'utilisation, il s'agit d'une réglette comprenant une face destinée au patient dont l'extrémité gauche porte la mention « absence de douleur » et l'extrémité droite « douleur maximale imaginable ». L'autre face, destinée au soignant, est graduée de 0 à 10 (figure 9).

Le patient déplace le curseur à l'endroit correspondant à sa douleur. Le soignant obtient alors un score d'intensité de douleur :

- De 1 à 3 : douleur légère
- De 3 à 5 : douleur modérée
- De 5 à 7 : douleur intense
- De 7 à 10 : douleur très intense

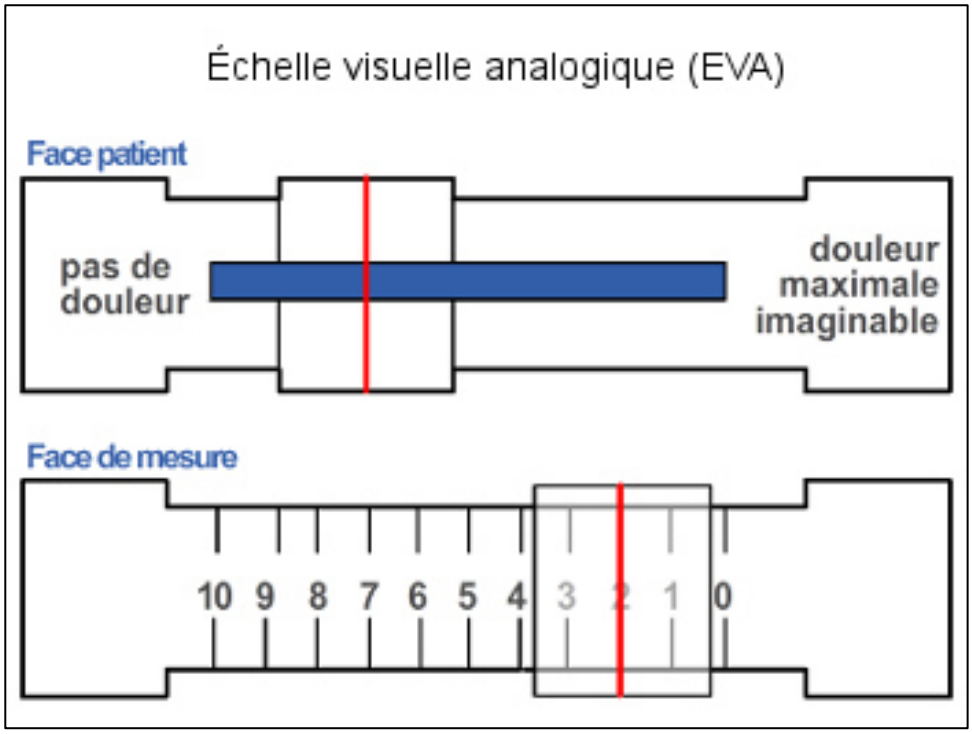


***Figure 9** : Echelle visuelle analogique (39)*

Echelle Numérique (EN)

Cette échelle se rapproche de la précédente bien qu'elle soit un peu moins sensible. Comme l'EVA, elle est utilisable dans le cadre de douleur aigue ou chronique et se destine à évaluer l'intensité de la douleur.

Elle peut être utilisée oralement, le soignant demande alors au patient de donner un score entre 0 correspondant à « absence de douleur » et 10 correspondant à « douleur maximale imaginable.

Dans la forme écrite, le patient entoure le score correspondant à sa douleur (figure 10).

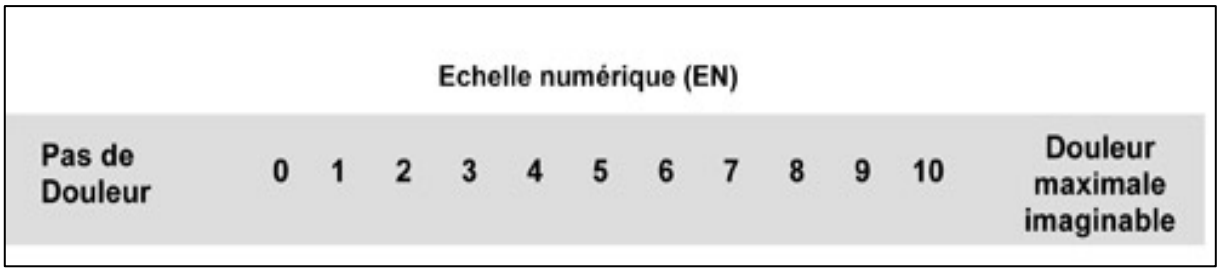


***Figure 10** : Echelle numérique (38)*

Echelle Verbale Simple (EVS)

Cette échelle est la moins sensible des échelles d'auto-évaluation disponibles, mais elle est facilement utilisable et s'adapte aux douleurs aigues ou chroniques. Il s'agit d'employer 5 qualificatifs de douleur, le patient va déterminer lui-même dans quelle catégorie se situe sa douleur (figure 11). Là encore, on peut l'utiliser de manière orale ou écrite.

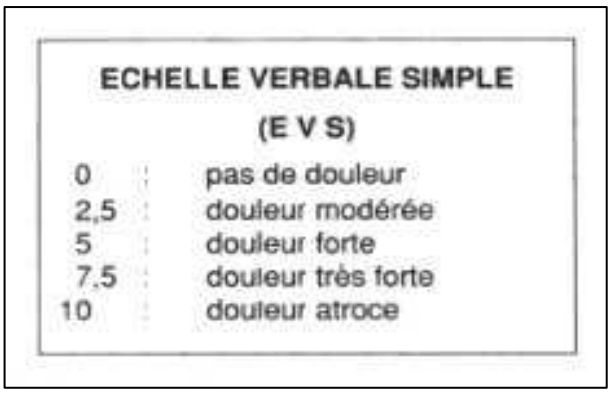


***Figure 11** : Echelle verbale simple (38)*

Echelle des visages

Cette échelle est utilisée dans le contexte pédiatrique et se rapproche des précédentes. 6 visages y sont modélisés, allant d'une expression neutre à une expression de douleur extrême associés à des scores : 0 2 4 6 8 10 (figure 12). L'enfant doit alors choisir l'expression du visage à laquelle se rapporte la douleur qu'il ressent.

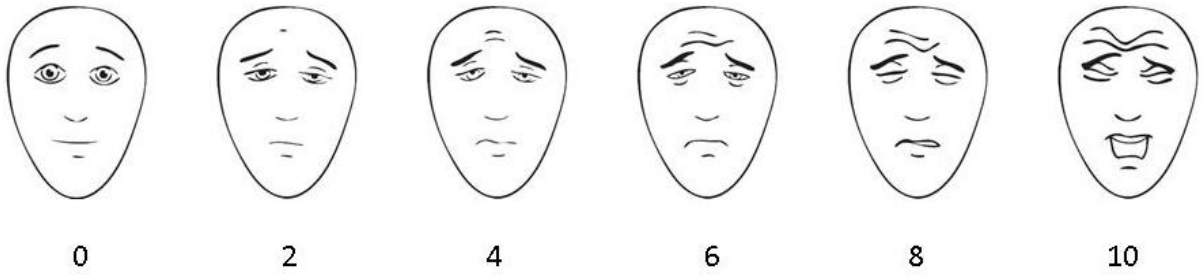


***Figure 12** : Echelle des visages (40)*

b) Echelles d'hétéro-évaluation de la douleur

Echelle ALGOPLUS

Cette échelle d'hétéro-évaluation s'adresse tout particulièrement au contexte gériatrique. Elle comporte 5 items d'observation auxquels le soignant répond par « oui » ou « non », chaque oui comptant pour 1 point, un score final sur 5 est calculé. Si le score est inférieur à 2 : aucune prise en charge antalgique n'est mise place, si le score et supérieur ou égal à 2 : une prise en charge antalgique est mise en place (figure 13).

ALGOPLUS

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

	Oui	Non
1 – **Visage :** Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé	❑	❑
2 – **Regard :** Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés	❑	❑
3 – **Plaintes :** « Aie », « Ouille », « j'ai mal », gémissements, cris	❑	❑
4 – **Corps :** Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées	❑	❑
5 – **Comportements :** Agitation ou agressivité, agrippement	❑	❑

Total Oui |__| / 5

***Figure 13**: Échelle ALGOPLUS (41)*

Echelle DOLOPLUS

Cette échelle est également dévolue au contexte gériatrique. Cette échelle est plus complète que la précédente et compte cette fois 10 items (figure 14).

NOM : .....
Prénom : .....
Service : .....

Echelle DOLOPLUS

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

Figure 14 *: Echelle DOLOPLUS (42)*

Echelle COMFORT BEHAVIOUR

Cette échelle est employée chez les patients non communicants en réanimation, elle peut être utilisée chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée. Elle comporte 6 items, associée à 5 propositions (figure 15). Le score final indique si la personne nécessite une prise en charge antalgique.

	DATE						
	HEURE						
ITEM	**PROPOSITIONS**	**SCORE**	**SCORE**	**SCORE**	**SCORE**	**SCORE**	**SCORE**
ÉVEIL	1 Profondément endormi 2 Légèrement endormi 3 Somnolent 4 Éveillé et vigilant 5 Hyper attentif						
CALME OU AGITATION	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué						
VENTILATION	1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux 2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur 3 Lutte contre le respirateur ou tousse occasionnellement 4 Lutte activement contre le respirateur ou tousse régulièrement 5 S'oppose au respirateur, tousse ou suffoque						
MOUVEMENTS	1 Absence de mouvement 2 Mouvements légers, occasionnels 3 Mouvements légers, fréquents 4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités 5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête						
TONUS MUSCULAIRE soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer	1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire 2 Tonus musculaire diminué 3 Tonus musculaire normal 4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils 5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils						
TENSION DU VISAGE	1 Muscles du visage totalement décontractés 2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible 3 Contracture évidente de quelques muscles du visage 4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage 5 Muscles du visage contracturés et grimaçants						
	Score total						

Figure 15 *: Echelle COMFORT BEHAVIOUR (38)*

Echelle EVENDOL

Cette échelle est utilisée uniquement en pédiatrie, les items proposés permettent de calculer un score noté sur 15 (figure 16), le patient doit bénéficier d'une prise en charge antalgique dès lors que le score est de 4 ou plus.

	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	1re évaluation à l'arrivée	
					Au « repos »[1] au calme	À l'examen[2] ou à la mobilisation
(expression vocale ou verbale) **pleure** et/ou **crie** et/ou **gémit** et/ou **dit qu'il a mal**	0	1	2	3		
(mimique) **a le front plissé** et/ou **les sourcils froncés** et/ou **la bouche crispée**	0	1	2	3		
(mouvements) **s'agite** et/ou **se raidit** et/ou **se crispe**	0	1	2	3		
(positions) **a une attitude inhabituelle** et/ou **antalgique** et/ou **se protège** et/ou **reste immobile**	0	1	2	3		
(relation avec l'environnement) **peut être consolé** et/ou **s'intéresse aux jeux** et/ou **communique avec l'entourage**	**normale = 0**	**diminuée = 1**	**très diminuée = 2**	**absente = 3**		
				Score total /15		
				Date et heure		
				Initiales évaluateur		
Score de 0 à 15. Seuil de traitement : 4/15						

***Figure 16** : Echelle EVENDOL (38)*

3) Traitements de la douleur

a) Traitements pharmacologiques

Lorsqu'on évoque les médicaments de la douleur, deux termes sont employés indifféremment : « antalgiques » et « analgésiques ». Leur différence est subtile mais un antalgique est un médicament diminuant la douleur tandis qu'un analgésique est un médicament supprimant la douleur. Un anesthésique quant à lui est employé pour supprimer toutes sensations et en particulier celle de la douleur.

L'arsenal thérapeutique des médicaments de la douleur étant vaste, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a décidé de classer ces substances selon trois paliers :

- **Les antalgiques de palier I :**
    - Le paracétamol (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®…),
    - L'aspirine (ACTRON®, ASPEGIC®, ASPIRINE UPSA®…),
    - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :
        - Acide niflumique (NIFLURIL®)
        - Acide tiaprofénique (FLANID®)
        - Célécoxib (CELEBREX®),
        - Diclofénac (VOLTAREN®)
        - Flurbiprofène (ANTADYS®)
        - Ibuprofène (ADVIL®, BRUFEN®, SPIFEN®…)
        - Ketoprofène (BIPROFENID®, PROFENID®…)
        - Méloxicam (MOBIC®)
        - Naproxène (APRANAX®, NAPROSYNE®…)
        - ….

- **Les antalgiques de palier II :**
    - Les antalgiques opioïdes faibles :
        - Codéine et dihydrocodéine (NEOCODION®, DICODIN®,…)
        - Dextropropoxyphène (retiré du marché) (DIANTALVIC®),
        - Tramadol (CONTRAMAL®, TOPALGIC®),
        - Extraits d'opium (LAMALINE®, IZALGI®),
        - Leurs associations aux molécules de palier I.
    - Le nefopam (ACUPAN®)

- **Les antalgiques de palier III :**
    - Les antalgiques opioïdes forts :
        - Morphine (ACTISKENAN®, SKENAN®…),
        - Hydromorphone (SOPHIDONE®),
        - Oxycodone (OXYCONTIN®, OXYNORM®),
        - Fentanyl (ACTIQ®, DUROGESIC®, EFFENTORA®…).

A côté de ces antalgiques « classiques », on retrouve également d'autres classes thérapeutiques à visée antalgique tels que :

- Les myorelaxants : Méthocarbamol (LUMIRELAX®), Thiocolchicoside (MIOREL®),
- Les antispasmodiques : Phloroglucinol (SPASFON®), Trimébutine (DEBRIDAT®), Mébévérine (DUSPATALIN®),
- Les antiépileptiques : Prégabaline (LYRICA®),
- Les antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline (LAROXYL®),
- Les antimigraineux : Eletriptan (RELPAX®), Zolmitriptan (ZOMIG®),
- Les corticoïdes : Prednisone (CORTANCYL®), Prednisolone (SOLUPRED®), Méthylprednisolone (MEDROL®),
- Les anesthésiques locaux : Lidocaïne (VERSATIS®, ANESDERM®, EMLA®).

Ces molécules sont utilisées dans des situations douloureuses particulières et souvent résistantes aux antalgiques classiques.

b) Traitements non pharmacologiques

Il est à considérer que de nombreuses alternatives non médicamenteuses au traitement de la douleur existent aujourd'hui. Elles peuvent venir consolider un traitement médicamenteux et améliorer le bien-être psychologique des patients. Elles sont également intéressantes dans une stratégie de diminution des doses d'antalgiques à administrer. (43)
On peut citer notamment :

- La kinésithérapie,
- L'ostéopathie,
- La thermothérapie,
- L'acupuncture,
- La sophrologie,
- L'étiopathie,
- L'électrostimulation : TENS,
- L'hypnose,
- La relaxation.

II) Les analgésiques opioïdes

Les termes opiacés et opioïdes sont souvent employés indifféremment mais en réalité un opiacé est précisément une substance dérivée de l'opium, elle peut être naturelle ou synthétique tandis qu'un opioïde est une substance capable de se fixer sur les récepteurs opioïdes donc capable de mimer les effets d'un opiacé c'est à dire avoir une action agoniste ou au contraire avoir les effets inverses c'est à dire être antagoniste. On peut donc considérer que les opiacés font partie des substances opioïdes. (44)

A) Du pavot à l'opium

1) Papaver Somniferum

a) Caractéristiques botaniques

Communément appelé le « pavot à opium » ou « pavot des jardins », le pavot somnifère est une plante de la famille botanique des *Papaveraceae*, où l'on retrouve par exemple le célèbre coquelicot (*Papaver Roheas*) ou encore la chélidoine (*Chelidonium Majus*) dont le latex orangé est utilisé pour traiter les verrues.

Deux variétés sont traditionnellement employées pour l'extraction de la morphine et de ses dérivés : ***Papaver somniferum var nigrum*** et ***Papaver somniferum var album***. Cette dernière étant la variété officielle retenue par la Pharmacopée Européenne et considérée comme étant le « pavot officinal ».

Il s'agit d'une plante annuelle herbacée, robuste, dont la tige, peu ramifiée, recouverte de poils peut atteindre 1,5 mètres de hauteur. Cette tige est enveloppée par la base de feuilles entières, glabres, dentées vers le sommet de couleur vert glauque.
Les fleurs de pavot sont régulières et solitaires, et peuvent atteindre dix centimètres de diamètre. Elles possèdent à la base deux sépales caducs et quatre pétales chiffonnés dans le bouton floral. Leurs couleurs, allant du blanc au rouge, en passant par de multiples teintes de parmes et de violet, en font une variété très appréciée pour ornementer les jardins (figure 17). La floraison s'opère de mai à août.

Le fruit du pavot est un fruit sec indéhiscent, et plus particulièrement une capsule ovoïde, légèrement aplatie au sommet et cloisonnée à l'intérieur. La capsule renferme une multitude de graines de couleur bleutées. C'est de ce fruit immature, incisé, que coule le fameux latex tant recherché : **l'opium**. Il est important de rappeler que toutes les parties de la plante sont toxiques, exceptées les graines, traditionnellement utilisées dans la pâtisserie.

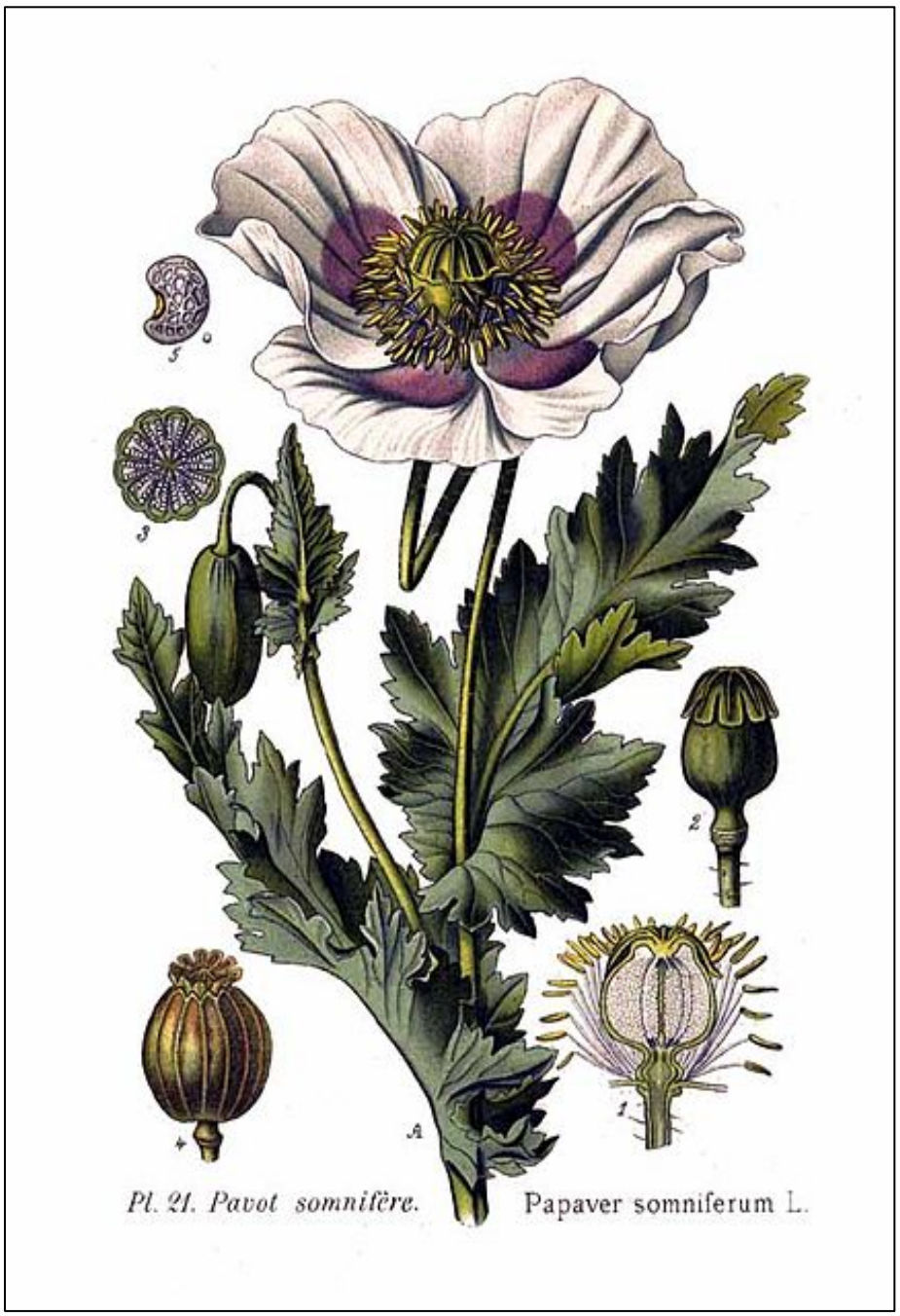


Figure 17 *: Papaver Somniferum L. – Atlas des plantes de France, 1891 (45)*

b) Culture du pavot

Le pavot à opium est un **cultivar**, autrement dit on ne le retrouve pas à l'état naturel. (46)
Son origine est largement discutée, certains le considérant comme originaire du bassin méditerranéen tandis que d'autres l'envisagent comme étant venu d'Asie.

Synthétiser totalement la morphine et ses dérivés est possible mais complexe et économiquement moins rentable que son extraction directe à partir de l'opium. (47) C'est pour cette raison qu'aujourd'hui encore des cultures licites et illicites de pavots subsistent.

La culture licite de pavots somnifères est donc dédiée à approvisionner les firmes pharmaceutiques industrielles en matière première pour la fabrication des médicaments opioïdes. En France, un peu plus de dix mille hectares (équivalent de la superficie de Paris) sont dédiés à la culture du Pavot somnifère dans les régions du Poitou-Charentes et de la Champagne-Ardenne. (48).

Les cultures illicites, quant à elles, visent à alimenter les circuits d'approvisionnements en drogues toxicomanogènes terriblement lucratifs, avec parmi elles, l'héroïne. Le premier pays cultivateur de pavots illicites est l'Afghanistan, qui à lui seul représente 92 % de la production d'opium illégale selon les Nations Unies. (49)

Rappelons que l'opium et la paille de pavot sont considérés comme des produits stupéfiants par la « convention sur les produits stupéfiants de 1961 » et que la culture de pavot somnifère est autorisée uniquement dans le cadre de l'approvisionnement des firmes pharmaceutiques.

2) L'opium

a) Les alcaloïdes de l'opium

Le terme opium est dérivé du grec *opos* signifiant « jus ». L'opium est un latex directement issu des capsules de Pavot somnifère. D'abord blanc, il brunit en séchant pour devenir une poudre de saveur piquante et amère à l'odeur caractéristique.

Ce latex se compose de :

- **10 à 20% d'alcaloïdes** dont :
    - La morphine, alcaloïde majoritaire à une teneur de 10 à 12%,
    - La codéine à une teneur de 2,5 à 5%,
    - La thébaïne à une teneur très faible de moins de 1%,
    - La papavérine à une teneur de 0,5 à 1%,
    - La noscapine à une teneur de 2 à 10%,
    - La narcéine
- **15% d'eau**,
- **20% de glucides**,
- et **d'acides organiques** (acide méconique, acide oxaloacétique, acide lactique, acide fumarique).

Les alcaloïdes de l'opium sont des alcaloïdes à noyau isoquinoléine dérivant de la tyrosine et de la phénylalanine (figure 18), constitués de 4 groupes (50) :

- Groupes à noyaux morphinane,
- Groupes à noyau benzylisoquinoléine,
- Groupe à noyau tétrahydroisoquinoléine,
- Groupe à noyau isoquinoléine ouvert.

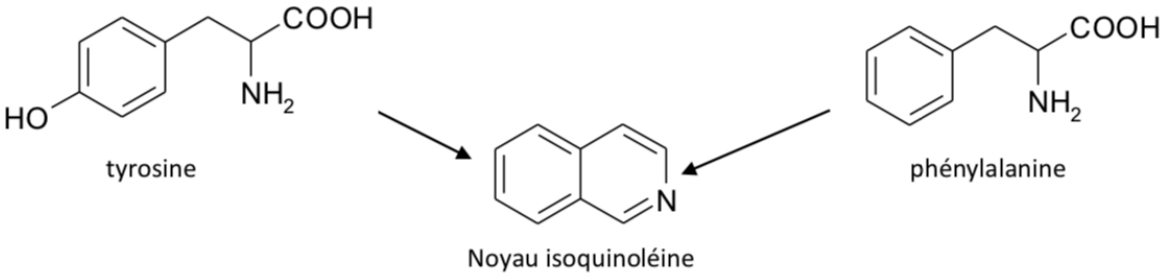


***Figure 18** : Motif structural de base des alcaloïde de l'opium : le noyau isoquinoléine (50)*

Le **noyau morphinane** (figure 19) est le motif structural commun à la codéine, la morphine et la thébaïne donc *in fine* à l'oxycodone (figures 21, 24, 25). Il leur confère les propriétés analgésiques, antitussives et psychotropes.

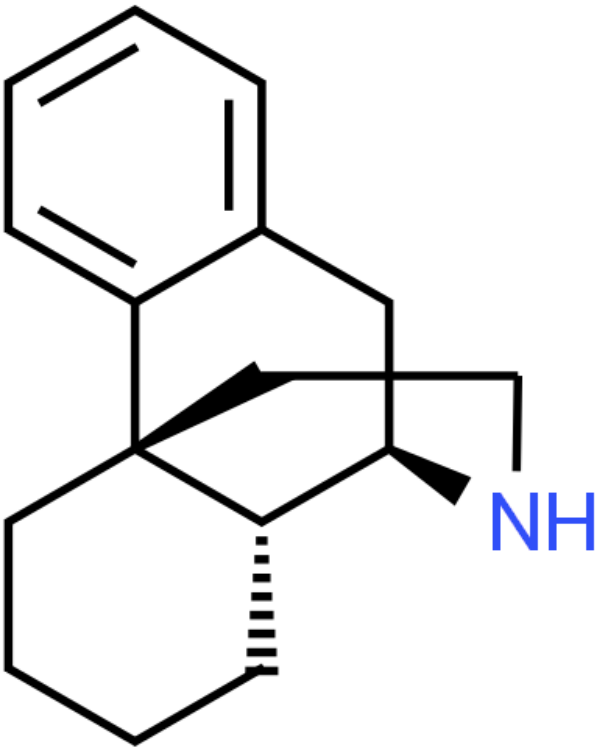


Figure 19 *: Structure chimique du noyau morphinane (51)*

C'est ce noyau qui permet d'affirmer, lors d'un dépistage urinaire, la prise d'analgésiques opioïdes. A noter que le tramadol et le fentanyl ne possèdent pas ce motif et ne peuvent donc être détectés par le même test.

b) Les procédés d'extractions

Pour fabriquer les analgésiques opioïdes, l'industrie pharmaceutique a donc besoin d'opium. L'opium est obtenu directement en incisant les capsules de pavot somnifère lorsque ces dernières deviennent jaune pâle, des gouttes blanchâtres se forment alors aux incisions, il s'agit de les laisser brunir et sécher à l'air libre et de récolter le tout par raclage. (50)

On peut également extraire les alcaloïdes de l'opium à partir de la paille de pavot c'est à dire tout le reste de la plante excepté les capsules et les graines, on obtient alors ce qu'on appelle « le concentré de paille de pavot ».

Divers procédés chimiques illustrés dans la figure 20 permettent ensuite d'isoler les alcaloïdes de l'opium et d'aboutir à la synthèse des analgésiques opioïdes.

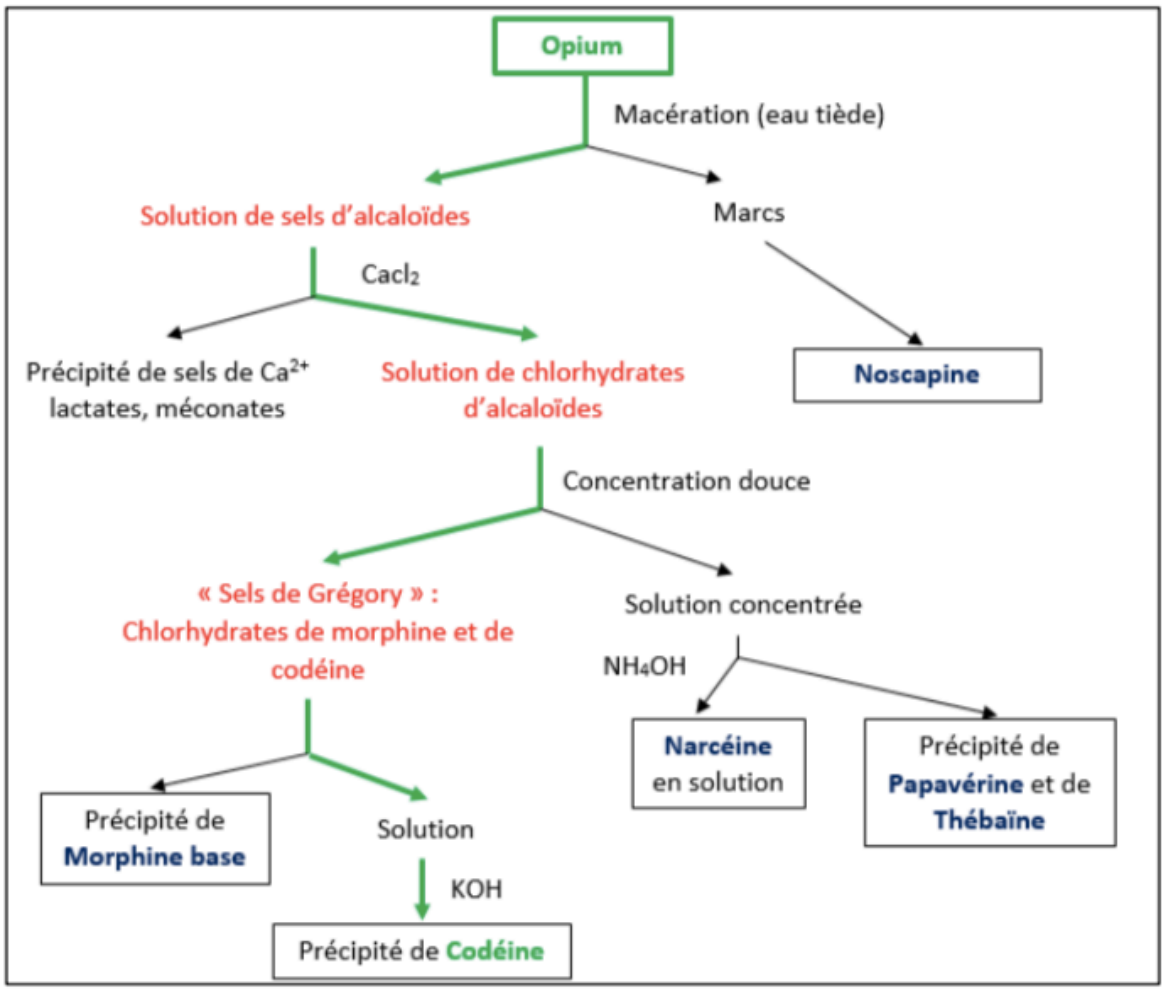


Figure 20 *: Schéma des procédés d'obtention des alcaloïdes de l'opium (52)*

B) Les opioïdes faibles

1) La codéine

a) Présentation, découverte, structure chimique

La **codéine** ou 3-méthylmorphine, est un alcaloïde de l'opium, agoniste morphinique pur. Elle est utilisée en thérapeutique pour ses propriétés antalgiques et antitussives. Elle possède une faible affinité pour les récepteurs opioïdes, il s'agit plutôt d'une **prodrogue**, sa capacité analgésique tenant dans sa métabolisation en morphine.
L'arrêté du 12 juillet 2017 impose qu'aucune spécialité à base de codéine n'est désormais disponible sans ordonnance. (53)

Elle est isolée en 1832 par le chimiste français Pierre Jean Robiquet. Sa formule brute est $C_{18}H_{21}NO_3$, elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou de petits cristaux incolores.
Sa structure chimique (figure 21) est très semblable à celle de la morphine (figure 24). En effet, elle peut être obtenue par méthylation de cette dernière ou directement à partir de son extraction de l'opium.

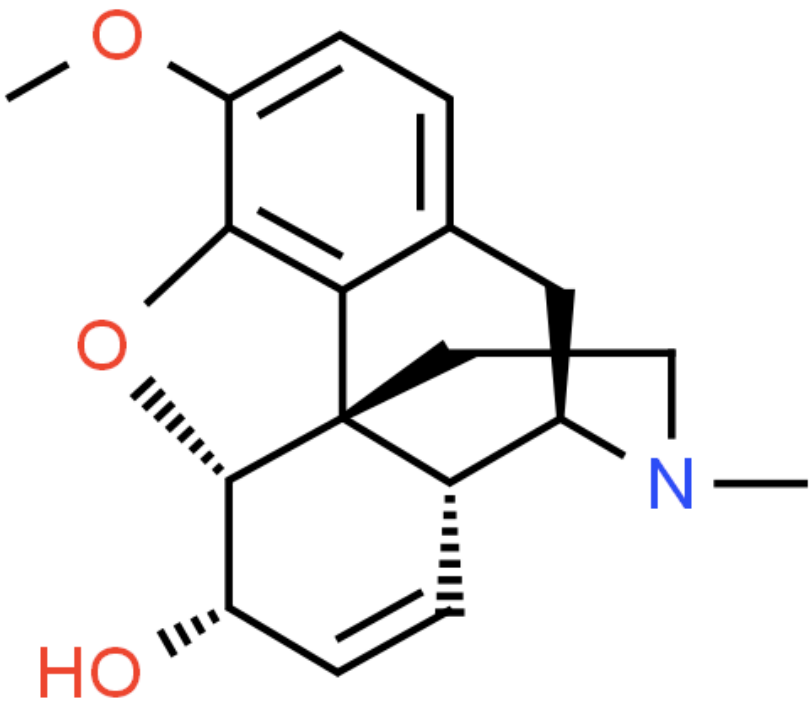


***Figure 21** : Structure chimique de la codéine (54)*

b) Pharmacocinétique

Absorption

La codéine possède une absorption satisfaisante par voie orale avec une concentration plasmatique maximale atteinte en une heure et un délai d'action variant de 20 à 30 minutes. Elle est rapidement absorbée au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60%. On estime sa durée d'action à 4 heures en moyenne.

Distribution

La codéine se lie faiblement aux protéines plasmatiques mais elle traverse le placenta et est retrouvée dans le lait maternel ; ce qui entraine sa contre-indication chez la femme enceinte et allaitante.

Métabolisation

La codéine subit une importante métabolisation hépatique par l'intermédiaire des cytochromes P450 2D6 et 3A4 (CYP450). A la suite de cette métabolisation on obtient dans un premier temps 10% de morphine qui sera elle-même métabolisée en morphine 3-glucuronide (M3G) et morphine 6-glucuronide (M6G), le reste aboutissant à la formation de norcodéine (10 à 15%) via le CYP450 3A4 et de codéine-6-glucuronide par glucuroconjugaison (figure 22).

Seule la morphine et le M6G possèdent une activité analgésique.

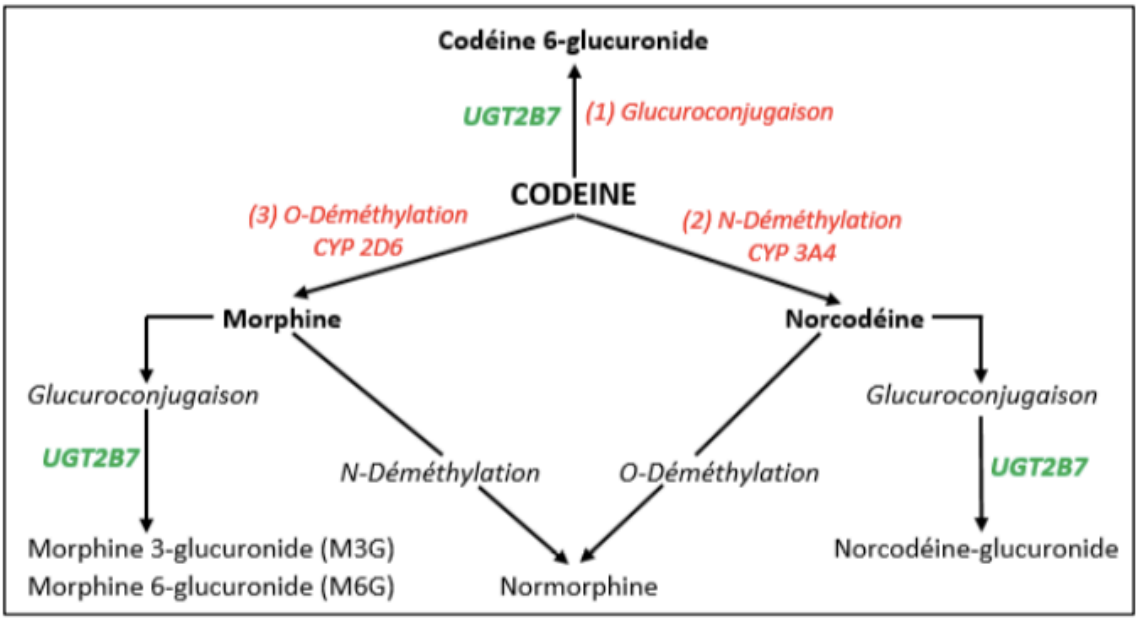


***Figure 22** : Métabolisme de la codéine (52)*

Elimination

Sa demi-vie d'élimination varie de 2 à 4 heures. L'élimination est en majeure partie rénale où l'on retrouve les métabolites dans les urines, l'élimination définitive est obtenue 48 heures après la prise.

c) Posologie et formes galéniques

Chez l'adulte :

La dose usuelle de codéine va de 30 à 60 mg par prise et ne doit jamais dépasser 100 mg par prise. La dose maximale de codéine sur 24 heures est de 300 mg. (52)

Chez l'enfant :

La codéine n'est désormais employée qu'après 12 ans.

La dose usuelle est de 3 mg/kg/24h répartis en 4 à 6 prises pour une dose maximale de 6 mg/kg/24h.

Si la codéine se révèle insuffisante à soulager les douleurs et le passage à un analgésique de palier III nécessaire, on considère que 60 mg de codéine par voie orale correspond à 10 mg de morphine par voie orale (tableau III). (52)

Elle est commercialisée sous la forme de :

- **Comprimés à libération immédiate** (NEOCODION® 25mg, PADERYL® 15,22mg et TUSSIPAX® 10mg),
- **Comprimés à libération prolongée** (DICODIN® LP 60mg),
- **Sirops** (EUPHON® 1mg/ml, NEOCODION® 1,027mg/ml, PADERYL® 1mg/ml, POLERY® 0,786mg/ml, PULMOSERUM® 0,8mg/ml).

Mais c'est très généralement associée à d'autres molécules que la codéine est commercialisée :

- **Le paracétamol** (ALGICALM® 400mg/25mg, CLARADOL CODÉINÉ® 500mg/20mg, CODOLIPRANE® 400mg/20mg, 500mg/30mg, DAFALGAN CODÉINÉ® 500mg/30mg, KLIPAL CODEINE® 300mg/25mg, 600mg/50mg, LINDILANE® 400mg/25mg et génériques),
- **L'ibuprofène** (ANTARENE® 200/30mg, 400mg/60mg),
- **L'acide acétylsalicylique** et **le paracétamol** (NOVACETOL® 300mg/10mg/250mg),
- **La caféine** et **le paracétamol** (PRONTALGINE® 50mg/20mg/400mg).

Précisons que toutes les formes de codéine commercialisées actuellement sont destinées à être administrées *per os*.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les patients traités à la codéine sont :

- Douleurs abdominales,
- Constipation,
- Sécheresse buccale,
- Nausées et vomissements,
- Vertiges,
- Hallucinations,
- Somnolence,
- Céphalées,
- Hyperhidrose.

D'autres effets indésirables moins fréquents ont été rapportés :

- Convulsions,
- Sédation,
- Hypotension,
- Dépression respiratoire,
- Bronchospasmes,
- Rétention urinaire,
- Réactions cutanées allergiques. (52)

Enfin un **syndrome de sevrage** peut être observé, après un arrêt brutal, chez les patients utilisant la codéine aux doses supra-thérapeutiques, ainsi que chez les nouveau-nés de mère dépendante.

2) Le tramadol

a) Présentation, découverte, structure chimique

Le **tramadol** est une molécule opioïde de synthèse, agoniste des récepteurs μ, découvert dans les années 1970 en Allemagne, commercialisé en France depuis 1997. (55)
Il figure depuis janvier 2011 sur la liste des médicaments soumis à une surveillance toute particulière par l'ANSM, depuis le 15 avril 2020, les prescriptions de tramadol sont d'ailleurs limitées à 3 mois contre un an auparavant, cette mesure visant à limiter les risques de mésusages. (56)

Sa formule brute est $C_{16}H_{25}NO_2$ (figure 23), il se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline inodore, au gout amer.
Le tramadol est indiqué dans les douleurs d'intensité modérée à sévère après échec d'un traitement antalgique de palier I.
Parmi les analgésiques opioïdes, il est le seul possédant un double mécanisme d'action :

- D'une part, il exerce une action agoniste partielle sur les récepteurs μ comme les autres analgésiques opioïdes.
- D'autre part, il induit une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine comme les antidépresseurs tricycliques. (57)

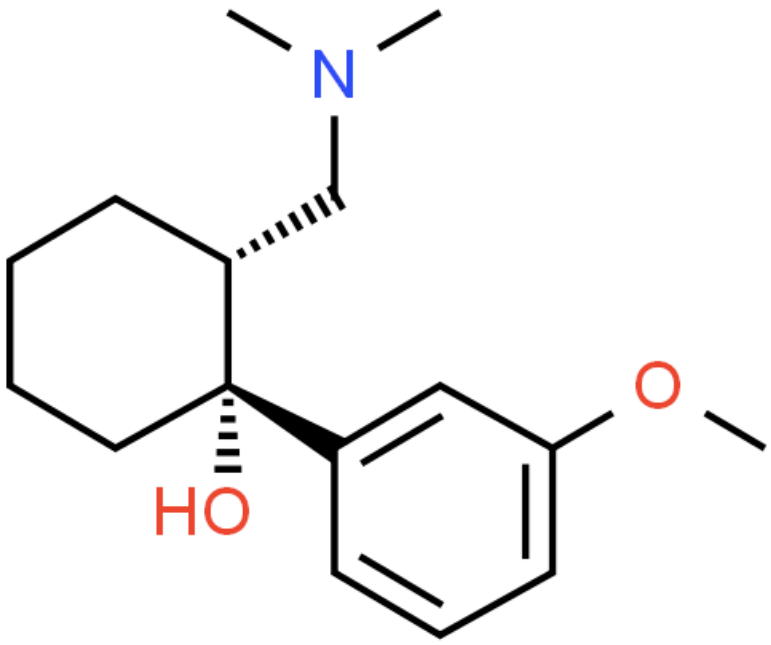


Figure *23* *: Structure chimique du tramadol (58)*

b) Pharmacocinétique

Absorption

Le tramadol présente une bonne absorption par voie orale avec une biodisponibilité d'environ 75% qui augmente avec la répétition de prises. Il est absorbé au niveau intestinal à environ 90%.

- Formes à LI :
    - Délai d'action : 30 à 60 minutes,
    - Durée d'action : environ 2 heures.
- Formes à LP :
    - Délai d'action : 1 à 2 heures,
    - Durée d'action : 4 à 24 heures.

Distribution

Le tramadol se lie aux protéines plasmatiques à environ 20%, et se distribue largement dans les tissus. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta ; ce qui entraine sa contre-indication chez la femme enceinte et allaitante.

Métabolisation

Le tramadol est métabolisé au niveau hépatique par l'intermédiaire du CYP450 2D6 en O-déméthyl-tramadol ou composé M1, qui possède une activité analgésique trois fois supérieure au tramadol et une affinité 700 fois supérieure pour les récepteurs μ.

Elimination

Le tramadol est éliminé par voie rénale à 90%, les 10% restants étant éliminés par les fèces. Sa demi-vie est d'environ 6 heures, quelle que soit la voie d'administration.

c) Posologie et formes galéniques

Chez l'adulte :

La posologie admise est de 50 à 100 mg par prise toutes les 4 à 6 heures pouvant aller jusqu'à 200 mg, avec une dose maximale de 400 mg sur 24 heures.

Chez l'enfant :

L'utilisation du tramadol chez l'enfant est autorisée à partir de 3 ans.

La posologie admise est de 1 à 2 mg/kg toutes les 6 heures sans dépasser 8 mg/kg/24 heures même si le poids de l'enfant est supérieur à 50 kg. (59)

Le rapport d'équianalgésie du tramadol par voie orale avec la morphine par voie orale est de 1/5, soit 50 mg de tramadol *per o*s équivaut à 10 mg de morphine *per os* (tableau III).

Il se présente sous la forme de :

- **Comprimés effervescents** (BIODALGIC® 50mg, TAKADOL® 100mg, ZUMALGIC® 50mg, 100mg et génériques),
- **Comprimés à libération prolongée** (CONTRAMAL® LP, TOPALGIC® LP 100mg, 150mg, 200mg, MONOALGIC® LP 100mg, 200mg, 300mg et génériques),
- **Comprimés orodispersibles** (OROZAMUDOL® 50mg),
- **Gélules à libération immédiate** (TOPALGIC® 50mg et génériques),
- **Gélules à libération prolongée** (MONOCRIXO® LP 100mg, 150mg, 200mg, ZAMUDOL® LP 50mg, 100mg, 150mg, 200mg et génériques),
- **Solutions buvables** (CONTRAMAL® et TOPALGIC® 100mg/ml et génériques),
- **Solutions injectables** (CONTRAMAL® et TOPALGIC® 100mg/2ml et génériques).

On peut le retrouver associés à d'autres molécules :

- **Le paracétamol** (IXPRIM® et ZALDIAR® 37,5mg/325mg et génériques),
- **Le dexketoprofène** (SKUDEXUM® 75mg/25mg).

d) Effets indésirables

Les effets indésirables du tramadol se rapprochent de ceux décrits pour la codéine.

Ainsi on peut citer en effets indésirables fréquents :

- Vertiges,
- Céphalées,
- Somnolence,
- Nausées,
- Vomissements,
- Sécheresse buccale,
- Constipation,
- Hyperhidrose.

Plus rarement, le tramadol peut engendrer :

- Hallucinations,
- Confusions,
- Modification de l'appétit,
- Bradycardie,
- Dépression respiratoire,
- Réactions cutanées,
- Faiblesse musculaire,
- Troubles mictionnels.

Notons que quelques cas rares de **chocs anaphylactiques** ont été reportés après usage de tramadol. Mais également des cas graves de **syndromes sérotoninergiques** avec convulsions dans le cas de l'usage concomitants des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA), et d'antidépresseurs tricycliques.

C) Les opioïdes forts

1) La morphine

a) Présentation, découverte, structure chimique

La **morphine** est un alcaloïde de l'opium, agoniste pur des récepteurs opioïdes. Elle représente le chef de file de l'arsenal des antalgiques opioïdes et reste l'antalgique de référence malgré la découverte depuis de molécules plus puissantes encore.
Malgré les zones d'ombres concernant sa découverte et son identification précise, c'est officiellement à un pharmacien allemand : Sertürner, que ce mérite revient en 1805. (47) C'est lui-même qui la baptisa le premier « *morphium* » en référence au Dieu grec du sommeil : Morphée. Cette idée lui étant inspirée par observation des effets sédatifs indiscutables qu'elle engage.

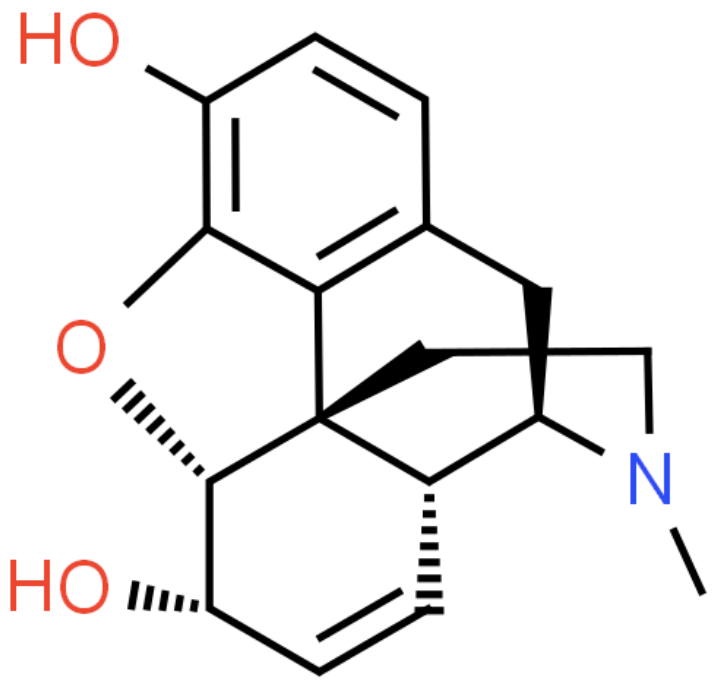


***Figure 24** : Structure chimique de la morphine (60)*

Sa formule brute est $C_{17}H_{19}NO_3$ (figure 24). La morphine est principalement employée sous formes de sels pour faciliter son absorption par l'organisme :

- Le chlorhydrate de morphine, à l'aspect d'une poudre cristalline blanche,
- Le sulfate de morphine, à l'aspect d'une poudre cristalline blanche plus grossière avec des aiguilles incolores ou des masses cubiques.

b) Pharmacocinétique

Absorption

La morphine possède différentes voies d'administration : orale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse…

Selon la voie d'administration choisie, la biodisponibilité, le délai et la durée d'action varient.

- Per os :
    - Biodisponibilité : 30%,
    - Délai d'action :
        - Formes LI : 30 à 90 minutes,
        - Formes LP : 1 à 3 heures,
    - Durée d'action :
        - Formes LI : 4 heures,
        - Formes LP : 12 heures.
- SC/IM :
    - Biodisponibilité : < 100%,
    - Délai d'action : 30 à 60 minutes,
    - Durée d'action : 4 à 5 heures.
- IV :
    - Biodisponibilité : 100%,
    - Délai d'action : 5 minutes,
    - Durée d'action : 4 heures.

Distribution

Elle est liée aux protéines plasmatiques à 30%. La morphine traverse la barrière hématoencéphalique, le placenta et est retrouvée dans le lait maternel ; ce qui entraine sa contre-indication chez la femme enceinte et allaitante.

Métabolisme

La morphine subit un très fort effet de 1er passage hépatique, mais cette métabolisation varie d'un sujet à l'autre, d'où la nécessité d'adapter les doses selon chaque patient. Les métabolites obtenus sont le M3G et le M6G retrouvés dans le métabolisme de la codéine.

Elimination

La morphine possède une demi-vie plasmatique variant de 2 à 6 heures.

Elle est majoritairement éliminée par voie urinaire, par filtration glomérulaire pour la morphine et sécrétion tubulaire pour ses métabolites. Toutefois on la retrouve dans les autres types de sécrétions, notamment le lait maternel et la salive.

c) Posologie et formes galéniques

La dose initiale de morphine à administrer *per os* est de 1 mg/kg (réduite de moitié chez le sujet faible ou âgé) soit 30 mg LP toutes les 12 heures ou 10 mg LI toutes les 4 heures.
Par voie intraveineuse, la dose maximale initiale est de 0,3 mg/kg soit 20 mg/24heures.
La dose maximale de morphine est individuelle et directement liée à sa tolérance.

La morphine existe sous de multiples formes galéniques :

- **Comprimés à libération immédiate** (SEVREDOL® 10mg et 20mg),
- **Comprimés à libération prolongée** (MOSCONTIN® LP 10mg, 30mg, 60mg et 100mg),
- **Gélules à libération immédiate** (ACTISKENAN® 5mg, 10mg, 20mg et 30mg),
- **Gélules à libération prolongée** (SKENAN® LP 10mg, 30mg, 60mg, 100mg et 200mg),
- **Ampoules buvables** (ORAMORPH® 10mg/5ml, 30mg/5ml, 100mg/5ml et 20mg/ml),
- **Solutions injectables** (MORPHINE AGUETTANT® 0,1mg/ml, 10mg/ml et 40mg/ml, MORPHINE COOPER® 10mg/ml, MORPHINE LAVOISIER® 10mg/ml et 20mg/ml, MORPHINE RENAUDIN® 1mg/ml, 20mg/ml et 40mg/ml).

d) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'usage de morphine sont :

- La sédation,
- La somnolence,
- La dépression respiratoire (en cas de surdosage),
- La constipation (dans la majorité des cas),
- Les nausées/vomissements (1/3 des cas),
- L'euphorie,
- La confusion mentale (1/4 des cas),
- Le syndrome de sevrage en cas d'utilisation prolongée.

2) L'oxycodone

a) Présentation, découverte, structure chimique

L'oxycodone est une molécule opioïde de synthèse, agoniste pure, obtenue à partir de la thébaïne, alcaloïde évoqué précédemment, présent dans l'opium. Elle est structurellement très proche de la codéine avec un potentiel analgésique plus puissant. Elle fut découverte en Allemagne dans les années 1920.

Sa formule brute est $C_{18}H_{21}NO_4$ (figure 25), elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, inodore, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Elle est généralement employée sous la forme de chlorhydrate d'oxycodone.

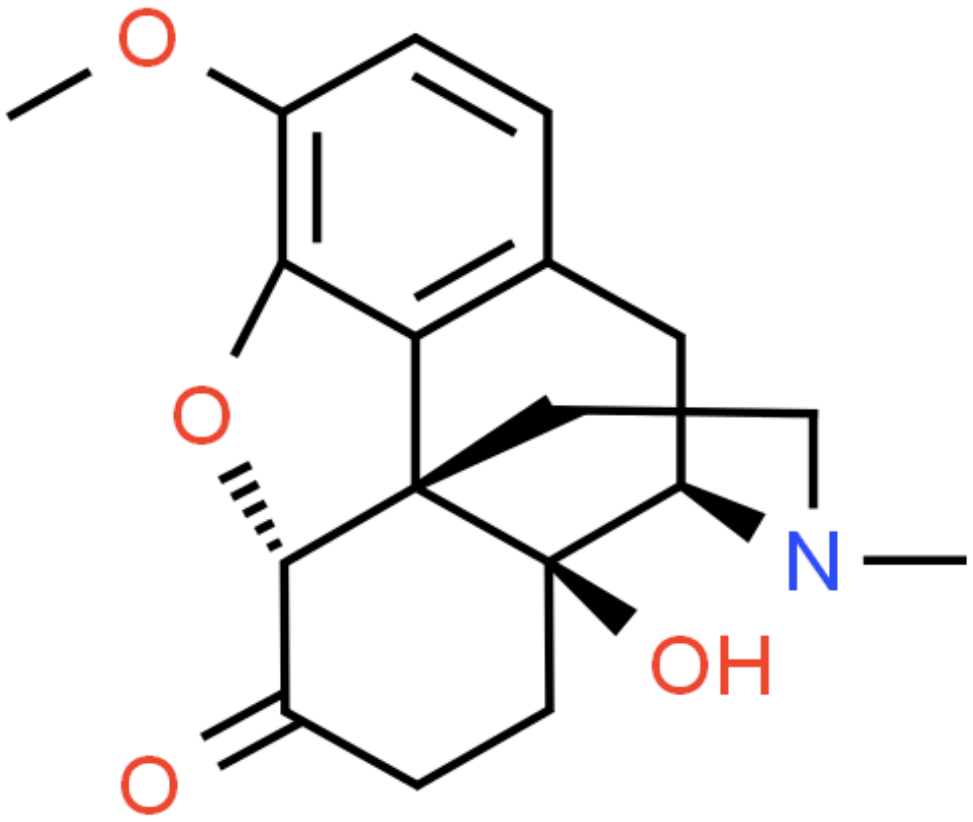


***Figure 25** : Structure chimique de l'oxycodone (61)*

L'oxycodone serait deux fois plus puissante que la morphine. Elle est indiquée dans les douleurs sévères et terminales cancéreuses, depuis quelques années elle peut être prescrite dans le cadre de douleurs sévères rebelles non cancéreuses.

b) Pharmacocinétique

Absorption

L'oxycodone possède une biodisponibilité relativement élevée *per os*, de 60% en moyenne allant jusqu'à 87% chez certains patients. (62)

- Formes à LI :
  - Délai d'action : 20 à 30 minutes,
  - Durée d'action : 1 à 2 heures.
- Formes à LP :
  - Délai d'action : 1 à 2 heures,
  - Durée d'action : 2 à 4 heures.

Distribution

L'oxycodone se lie aux protéines plasmatiques à 45%, elle traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel ; ce qui entraine sa contre-indication chez la femme enceinte et allaitante.

Métabolisation

L'oxycodone subit une métabolisation hépatique par l'intermédiaire du CYP450 3A4 majoritairement et du CYP450 2D6. Elle est métabolisée en oxymorphone et noroxycodone dans un premier temps puis en oxymorphone-3-glucuronide et noroxymorphone (figure 26).

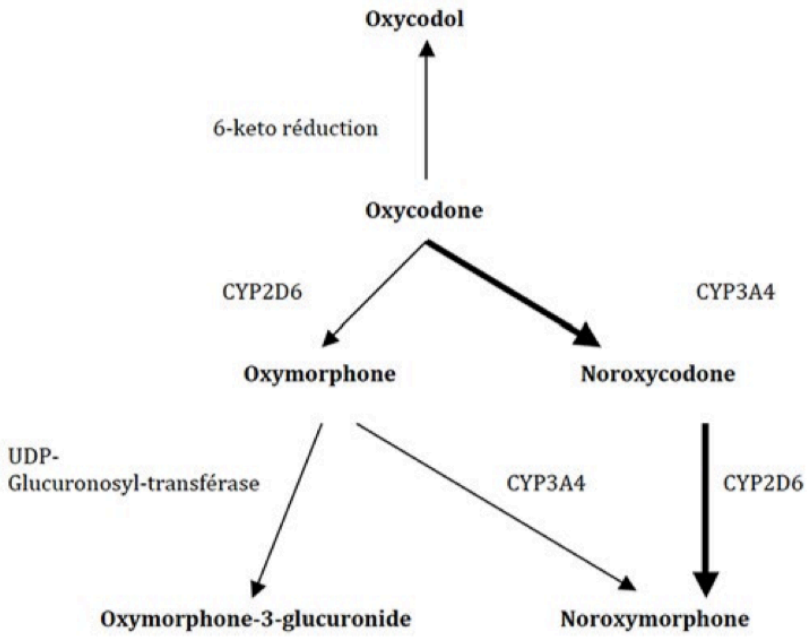


***Figure 26** : Métabolisme de l'oxycodone (62)*

Elimination

L'oxycodone possède une demi-vie de 4,5 heures et est éliminée dans les urines et les fèces. Une faible proportion est excrétée sous forme inchangée.

c) Posologie et formes galéniques

L'oxycodone ne peut être employée avant 12 ans. La posologie est strictement individuelle et adaptée en fonction de la dose de morphine déjà employée. On considère que 10 mg d'oxycodone orale équivaut à 20 mg de morphine orale (tableau III).
Dans le cas où l'oxycodone est prescrite en primo-intention, une dose de 10 mg toutes les 12 heures sera administrée.

Les formes galéniques, disponibles en France, contenant de l'oxycodone seule sont : (62)

- **Comprimés orodispersibles** (OXYNORMORO® 5, 10 et 20mg)
- **Comprimés à libération prolongée** (OXYCONTIN® LP 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, et 120mg)
- **Gélules à libération immédiate** (OXYNORM® 5, 10 et 20mg)
- **Solutions buvables** (OXYNORM® solution buvable 10mg/ml)*
- **Solutions injectables IV ou SC** (OXYNORM AGUETTANT® 10 et 50mg/ml)*

L'OXSYNIA® LP est la seule spécialité commercialisée en France associant l'oxycodone à la naloxone indiquée dans le traitement des douleurs sévères de l'adulte, et dans le syndrome des jambes sans repos après échec d'un traitement dopaminergique.

* non disponibles en ville.

d) Effets indésirables

Les effets indésirables de l'oxycodone sont communs à ceux cités précédemment : constipation, nausées, vomissements, vertiges, confusion ou encore éruptions cutanées.

3) Le fentanyl

a) Présentation, découverte, structure chimique

Le **fentanyl** est une molécule opioïde de synthèse, agoniste total des récepteurs μ, dérivé de la pipéridine.
Le fentanyl et ses dérivés (rémifentanyl, sufentanyl, alfentanyl), furent mis au point au début des années 1960, par le laboratoire Janssen, précisément en 1964 pour le fentanyl.
Le fentanyl et ses dérivés ont d'abord été employés en anesthésie, ce n'est que dans les années 90 que les premières formulations à base de fentanyl ont été indiquées dans le traitement des douleurs cancéreuses.

Sa formule brute est $C_{22}H_{28}N_2O$ (figure 27), il se présente sous la forme d'une poudre blanche granuleuse ou cristalline. Le fentanyl est une molécule lipophile, à courte durée d'action.

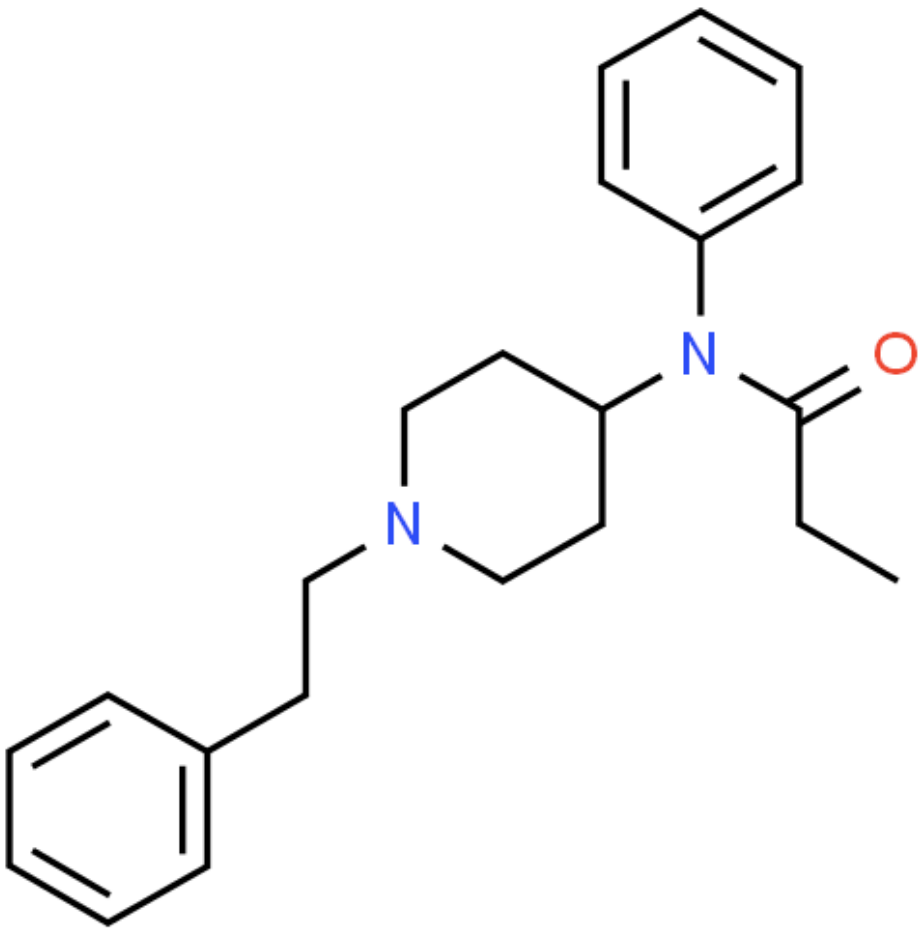


***Figure 27** : Structure chimique du fentanyl (63)*

b) Pharmacocinétique

Absorption

Le fentanyl est très rapidement absorbé par voie transmuqueuse, moins en revanche au niveau gastro-intestinal, c'est pourquoi il n'existe pas de forme orale simple à avaler tels que des comprimés ou gélules.

- Voie transmuqueuse :
    - Délai d'action : 10 à 15 minutes,
    - Durée d'action : 1 à 2 heures.
- Voie transdermique :
    - Délai d'action : 4 à 12 heures,
    - Durée d'action 24 à 72 heures.

Distribution

Le fentanyl se lie fortement aux protéines plasmatiques (80-85%).

Métabolisation

Le fentanyl subit une biotransformation hépatique sous l'effet du CYP450 3A4 en norfentanyl, à noter que ce métabolite ne possède pas d'activité analgésique.

Elimination

Le fentanyl est majoritairement éliminé dans les urines sous formes de métabolites inactifs.

c) Posologie et formes galéniques

Comme pour la morphine et l'oxycodone, la posologie du fentanyl est strictement individuelle. Elle est calculée selon la dose de morphine actuelle reçue par le patient, ce qui sous-entend que le fentanyl n'est pas une molécule de première intention dans le traitement des douleurs sévères.

En pratique, il est admis que les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxydocone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

Le rapport d'équianalgésie entre le fentanyl et la morphine est de 100, à savoir 60 mg de morphine per os équivaut à 600 µg de fentanyl transmuqueux soit 25 µg/h (tableau III).

Les formes galéniques disponibles de fentanyl sont :

- **Comprimés sublinguaux** (ASBTRAL® 100µg, 200µg, 300µg, 400µg, 600µg, 800µg et RECIVIT® 67µg, 133µg, 267µg, 400µg, 533µg)
- **Comprimés avec applicateur buccal** (voir figure 28) (ACTIQ® 200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1200µg et 1600µg),
- **Comprimés gingivaux** (EFFENTORA® 100µg, 200µg, 400µg, 600µg et 800µg),
- **Films orodispersibles** (BREAKYL® 200µg, 400µg, 600µg, 800µg et 1200µg),
- **Dispositifs transdermiques** (DUROGESIC®, MATRIFEN® 12µg/h, 25µg/h, 50µg/h, 75µg/h et 100µg/h et génériques),
- **Solutions pour pulvérisation nasale** (INSTANYL® 50µg/dose, 100µg/dose et 200µg/dose et PECFENT® 100µg/dose et 400µg/dose).

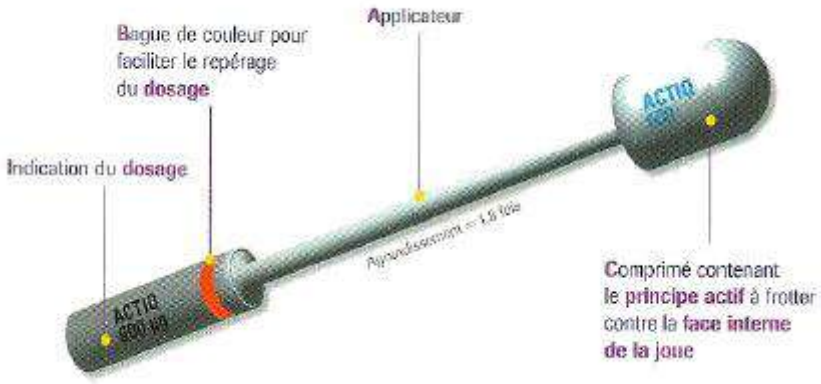


***Figure 28** : Représentation d'un dispositif d'Actiq® (64)*

d) Effets indésirables

Les effets indésirables du fentanyl sont similaires à ceux de la morphine : constipation, nausées, vomissements, confusions, vertiges.
Comme pour les autres molécules, un syndrome de sevrage peut être observé en cas d'utilisation prolongée.

D) Bon usage des analgésiques opioïdes

1) Instauration de traitement

a) Titration et forme galénique

Concernant le choix de la forme galénique, la voie orale est toujours privilégiée dans l'instauration de traitement par analgésiques opioïdes :

- Les formes à libération prolongées s'adressent à des douleurs **permanentes**.
- Les formes à libération immédiate s'adressent à des douleurs **intermittentes**.

Dans les situations où les analgésiques opioïdes sont employés comme traitement de fond, les formes à libération prolongée doivent être employées préférentiellement tandis qu'aucune forme injectable ne doit être utilisée au long cours.

La posologie recommandée est la dose efficace la plus faible. En pratique (1) :

- Pour les formes à libération immédiate :
    - Dose initiale : **équivalente à 10 mg de morphine *per os*** + 10 mg toutes les heures si la douleur est non soulagée.
    - Après 24 heures : continuer avec la dose qui soulage la douleur en prise à libération immédiate toutes les 6 heures.
    - Après 24 – 72 heures maximum de stabilisation à dose efficace : convertir en forme LP en prise toutes les 12 heures.

- Pour les formes à libération prolongée :
    - Dose initiale : **équivalente à 30 mg de morphine *per os*** toutes les 12 heures avec si nécessaires des interdoses de 5 à 10 mg toutes les 4 heures en forme à libération immédiate.
    - Après 24 heures : dès stabilisation à dose efficace, convertir les interdoses à libération immédiate en forme à libération prolongée.

b) Evaluation des risques de mésusage

Il existe une échelle permettant d'évaluer le risque de mésusage avant instauration d'un traitement pas analgésiques opioïdes : **l'échelle ORT** (Opioid Risk Tool) (figure 29).

Appréciation du risque relié aux analgésiques opiacés	Femme	Homme
Antécédent familial d'abus d'une substance		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Autre	4	4
Antécédent personnel d'abus d'une substance		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Autre	5	5
Âge (sujets de 16 à 45 ans)	1	1
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0
Trouble psychologique		
TDA, TOC, trouble bipolaire, schizophrénie	2	2
Dépression	1	1
Score total		

***Figure 29** : Échelle ORT (65)*

En fonction du score obtenu par le patient, on peut situer son risque de mésusage d'antalgiques opioïdes de la façon suivante :

- **Score de 0 à 3** : risque faible,
- **Score de 4 à 7** : risque modéré,
- **Score > 7** : risque élevé.

Cet élément peut être une aide aux prescripteurs dans le choix du traitement à instaurer et constituer un guide pour le suivi du patient, avec une surveillance plus accrue pour les patients dont le score correspond à un risque élevé de mésusage.

2) Suivi de traitement

a) Rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes s'impose dès lors que l'analgésique employé ne s'avère pas suffisamment efficace pour soulager les douleurs du patient conformément aux échelles d'évaluation de la douleur. Mais également si les effets indésirables associés à la molécule sont très marqués et mal tolérés chez le patient, ou encore dans le cadre d'une volonté de changer de forme galénique pour le confort du patient.

Le tableau III peut être une aide aux prescripteurs pour changer de molécules, bien qu'il n'existe **pas de stricte équi-analgésie entre les antalgiques de palier II et III**.

Tableau III : Rapport d'équi-analgésie des antalgiques opioïdes (1)

MOLÉCULES	VOIE D'ADMINISTRATION	FACTEUR DE CONVERSION	EQUIVALENCE
MORPHINE	PER OS	1	Référence
MORPHINE	IV	3	3,3 mg de morphine IV = 10 mg de morphine *per os*
MORPHINE	SC	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine *per os*
CODÉINE	PER OS	1/6	60 mg de codéine *per os* = 10 mg de morphine *per os*
TRAMADOL	PER OS	1/5	50 mg de tramadol *per os* = 10 mg de morphine *per os*
OXYCODONE	PER OS	2	5 mg d'oxycodone *per os* = 10 mg de morphine *per os*
FENTANYL	TRANSDERMIQUE	100	25 µg/h de fentanyl transd = 600 µg de fentanyl/24 heures = 60 mg de morphine *per os*

b) Prise en charge des effets indésirables

Nous avons cité précédemment les effets indésirables de chacun des analgésiques opioïdes, le plus fréquent étant la **constipation**. Il convient donc de restituer aux patients les mesures hygiéno-diététiques à suivre :

- Avoir une alimentation équilibrée et privilégier les fibres,
- Avoir une hydratation suffisante,
- Pratiquer un minimum d'activité physique en fonction de l'état du patient.

Les prescriptions d'analgésiques opioïdes devraient être accompagnées de prescriptions de laxatifs osmotiques type : FORLAX®/MOVICOL® (Macrogol).

Les **nausées** et **vomissements** sont aussi des effets indésirables fréquents associés aux analgésiques opioïdes. Le prescripteur peut tout à fait faire le choix de la prescription d'un antiémétique durant les 7 à 14 premiers jours après l'initiation du traitement : VOGALÈNE® (Métopimazine), PRIMPERAN® (Métoclopramide).
Le pharmacien peut rassurer le patient, ces nausées s'estompent le plus souvent environ 2 à 3 semaines après l'instauration du traitement. (1)

c) Evaluation des risques

En cours de traitement, l'échelle permettant d'évaluer s'il y a mésusage ou non est **l'échelle POMI** (Prescription Opiod Misuse Index) (figure 30), elle est tout particulièrement indiquée chez les patients aux scores élevés pour l'échelle ORT.

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 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 êtiez 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 ayez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

***Figure 30** : Échelle POMI (1)*

3) Arrêt du traitement

a) Prise en charge du syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage peut avoir lieu à l'arrêt d'un traitement par analgésiques opioïdes. Il concerne autant les analgésiques de palier II que ceux que palier III.

Il se caractérise non spécifiquement par les symptômes suivants : sueurs, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements, fièvre, insomnies, troubles de l'humeur, douleurs musculaires.
Parmi eux : les **larmoiements**, **rhinorrhées** et **dilations pupillaires**, sont les 3 effets indésirables caractéristiques du syndrome de sevrage associé aux analgésiques opioïdes. (1)

Il convient donc de procéder à un arrêt progressif, c'est à dire en diminuant les doses d'environ 1/3 chaque semaine par rapport à la dose stable employée par le patient.

b) Surdosage/Antidote

Un surdosage correspond à la prise de substances à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par l'organisme, suggérant ainsi qu'il s'agit de substances destinées à être normalement administrées pour des effets précis par opposition à une intoxication qui est relative à des substances qui ne sont normalement pas destinées à être administrées. (66)

Contrairement à la majorité des médicaments, il n'existe pas de dose définie à partir de laquelle un individu est en « overdose » d'analgésiques opioïdes. En effet, la dose entrainant le surdosage peut varier selon la tolérance et selon le métabolisme de l'individu.

Un surdosage en analgésiques opioïdes représente une urgence vitale, face à ce type de cas il convient d'appeler immédiatement le 15 et de rester auprès de la personne concernée.
Il se caractérise par :

- Une inconscience ou des troubles de la conscience,
- Une respiration faible voire absente,
- Un myosis,
- Des lèvres bleues.

Le seul antidote mis au point à ce jour est la **Naloxone**, qui agit en tant qu'antagoniste pur sur les récepteurs opioïdes diminuant ainsi les effets des substances agonistes. Elle ne possède aucune propriété pharmacologique lorsqu'elle administrée seule. (67)

Elle est commercialisée actuellement sous 3 formes :

- Spray nasal : **NALSCUE®**,
    - Présentation : boite contenant 4 sprays à usage unique, délivrant chacun une dose de naloxone.
    - Modalités d'administration :
        - Positionner l'embout nasal sur la paroi à l'opposé de la cloison nasale.
        - Pulvériser une dose par narine en appuyant sur le piston situé à l'opposé de l'embout nasal.
        - Noter l'heure d'administration.
        - Réitérer l'administration après 3 à 5 minutes si la respiration ne reprend pas.

- Solution pour injection intramusculaire : **PRENOXAD®,**
    - Présentation : kit contenant une seringue pré-remplie.
    - Modalités d'administration :
        - Assembler le kit en enlevant le capuchon de la seringue et en fixant l'aiguille sur la seringue.
        - Injecter une dose directement à travers les vêtements, à angle droit sur le muscle extérieur de la cuisse ou le haut du bras.
        - Pousser le piston jusqu'à la première graduation matérialisée par une ligne noire.
        - Noter l'heure d'administration.

- Solution pour injection intraveineuse : **NARCAN®,**
    - Présentation : ampoule à reconstituer.
    - Modalités d'administration :
        - Diluer l'ampoule dans 9 mL de NaCl à 9%.
        - Injecter le produit en IV toutes les 3 minutes jusqu'à restauration d'une fréquence respiratoire supérieure à 10.

E) Cadre réglementaire autour des analgésiques opioïdes

Les analgésiques morphiniques de palier II sont désormais tous soumis à une dispensation sur ordonnance. Les analgésiques morphiniques de palier III figurent quant à eux tous sur la liste des médicaments classés comme « **stupéfiants** », outre le fait qu'ils ne peuvent être délivrés uniquement sur ordonnance, ils relèvent d'une réglementation stricte concernant leurs conditions de détention, de prescription et de délivrance. Il convient que les pharmaciens, particulièrement exerçant à l'officine, soient au fait de cette réglementation.

1) Qui peut prescrire ? Qui peut délivrer ?

a) Prescrire

Les professionnels de santé habilités à prescrire des médicaments stupéfiants et notamment des analgésiques opioïdes sont :

- Les **médecins généralistes**,
- Les **médecins spécialistes**,
    - Sans restriction.
- Les **chirurgiens-dentistes,**
    - Uniquement pour usage de l'art dentaire.
- Les **sages femmes**,
    - Elles sont habilitées à prescrire la morphine en ampoule injectable dosée à 10 mg, dans la limite de deux ampoules par patiente.

b) Délivrer

Concernant la délivrance, les **pharmaciens** et les **préparateurs** en pharmacie sont tous deux habilités à délivrer les médicaments stupéfiants. Toutefois, la délivrance par les préparateurs ne peut se faire que sous la responsabilité d'un pharmacien.

2) L'ordonnance sécurisée

Pour les analgésiques opioïdes de palier II, une ordonnance classique permet la délivrance.
Pour les analgésiques opioïdes de palier III, une ordonnance sécurisée est nécessaire.

a) Support

Les ordonnances sécurisées sont pré-imprimées sur papier filigrané blanc naturel sans azurant optique et les informations usuelles y figurent en écriture bleue.
Sur chaque ordonnance sécurisée figurent :

- en bas à gauche : un numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées.
- en bas à droite : un carré de sécurité en micro-lettres où doit figurer le nombre de spécialités prescrites.

Seuls les éditeurs agréés par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) peuvent fabriquer ce type d'ordonnance (figure 31).

Identification du prescripteur

Toutes les informations suivantes, concernant le prescripteur doivent figurer sur l'ordonnance :

- Nom et prénom du prescripteur,
- Qualité, titre ou spécialité du prescripteur,
- Numéro RPPS,
- Adresse de la structure privée ou publique dans laquelle exerce le prescripteur,
- Numéro de téléphone,
- Adresse mail,
- Numéro d'assurance maladie pour les structures libérales,
- Numéro FINESS lorsque le prescripteur exerce dans un établissement de santé.

Identification du patient : nom, prénom, date de naissance et sexe, taille et poids si nécessaires.

b) Durées de prescription

La durée maximale de prescription pour un médicament stupéfiant ou assimilé stupéfiant ne peut jamais excéder 28 jours, de ce fait aucun renouvellement d'ordonnance n'est autorisé.
Les durées maximales de prescriptions des analgésiques opioïdes de palier III sont de :

- 28 jours pour la morphine *per os,*
- 7 jours pour la morphine injectable,
- 28 jours pour l'oxycodone,
- 28 jours pour le fentanyl.

Le prescripteur est tenu de noter la spécialité, le dosage, la posologie ainsi que la durée de prescription en toutes lettres manuellement ou par ordinateur.

c) Conservation d'ordonnance

L'originale de la prescription est remise au patient, en revanche le pharmacien conserve le duplicata ou scan. Le pharmacien est tenu de conserver toutes les copies des ordonnances de médicaments stupéfiants durant 10 ans.

Docteur DUPONT François
5 rue des cerises
75000 Paris
Cabinet : 01 42 42 42 42
Médecine générale
49 1 5555 22

04 janvier 2010

Madame DURAND Elise Marie
50 ans

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

Dupont

9B12345

1

Figure 31 *: Exemple d'ordonnance sécurisée (68)*

3) La délivrance

a) Fractionnement

Pour certaines spécialités, le pharmacien se voit dans l'obligation de fractionner les doses à délivrer. Dans le cas des analgésiques opioïdes, seul le fentanyl est soumis au fractionnement :

- 7 jours de fractionnement pour le fentanyl per os,
- 14 jours de fractionnement pour le fentanyl par voie transdermique ou transmuqueuse.

Sauf dans le cas où le prescripteur mentionne explicitement : « à délivrer en une fois ».

b) Déconditionnement

Une ordonnance de médicaments stupéfiants ne peut être délivrée dans son intégralité que si elle est présentée dans un délai de 3 jours suivant la date d'établissement de l'ordonnance.
Passé ce délai, le pharmacien est tenu de délivrer la fraction correspondant à la durée de prescription restante et doit donc déconditionner la spécialité et fournir le nombre d'unités exactes restantes.

c) Chevauchement

Deux ordonnances distinctes pour un même patient ne peuvent être délivrées sur la période couvrant la précédente ordonnance sauf en cas de mention expresse du prescripteur : « chevauchement de l'ordonnance du XX/XX/20XX ».

d) Numéro d'ordonnancier et mentions obligatoires

Lors de la délivrance d'une ordonnance sécurisée, chaque spécialité délivrée est assortie d'un numéro d'ordonnancier noté sur le conditionnement extérieur et reporté sur l'ordonnance afin d'assurer la traçabilité du produit délivré et de pouvoir justifier de sa détention en cas de contrôles par les autorités compétentes. Cet ordonnancier peut être tenu sur papier ou de manière informatique.

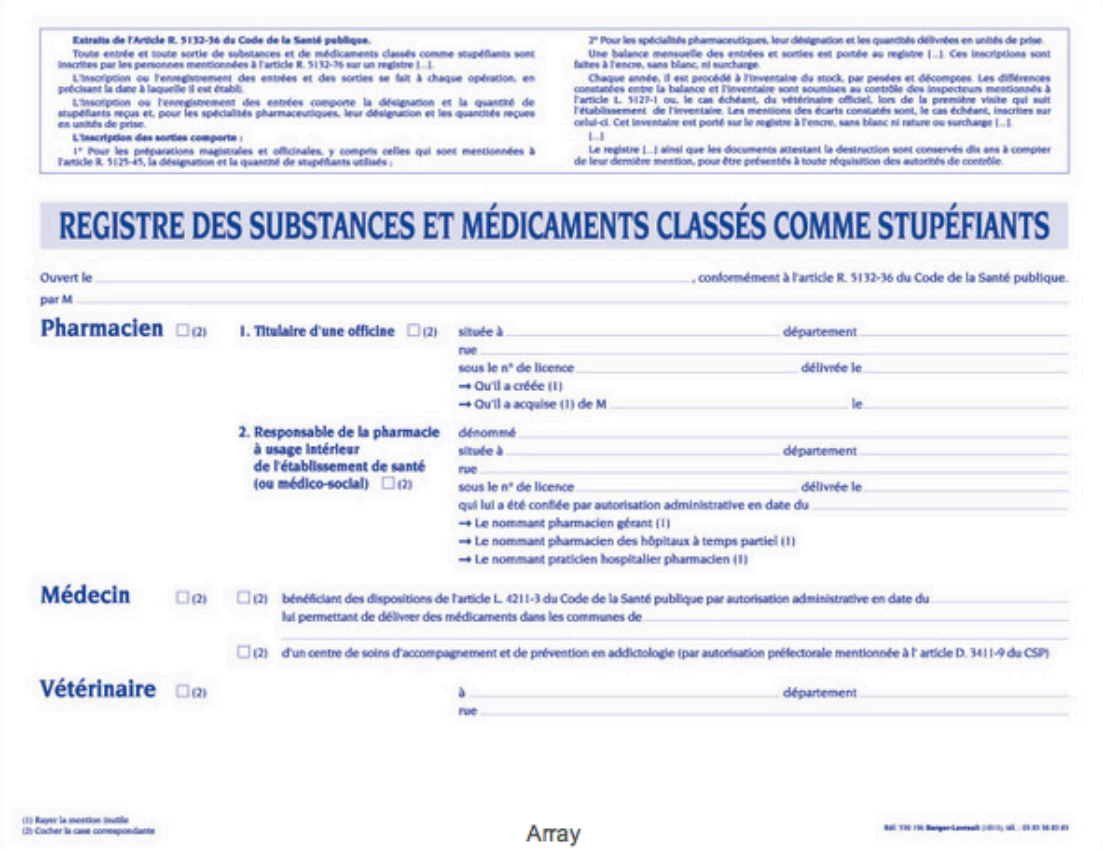
Le pharmacien est également tenu de reporter sur l'ordonnance :

- Le nom de la spécialité délivrée.
- Le dosage de la spécialité délivrée.
- Le nombre d'unités exactes délivrées.
- La période couverte par la présente délivrance.

e) Registre des stupéfiants

Le pharmacien doit tenir à jour, mensuellement, un registre comptable concernant les médicaments stupéfiants sur un registre papier classique (figure 32) ou enregistrées par un système informatique. L'objectif est de pouvoir retracer et justifier toutes les entrées et sorties de stock de produits stupéfiants.

Les registres ou enregistrements informatiques doivent être conservés dix ans. Le pharmacien doit être en mesure de les présenter aux autorités compétentes en cas de contrôle. (68)



Extraits de l'Article R. 5132-36 du Code de la Santé publique.

Toute entrée et toute sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites par les personnes mentionnées à l'article R. 5132-76 sur un registre [...].

L'inscription ou l'enregistrement des entrées et des sorties se fait à chaque opération, en précisant la date à laquelle il est établi.

L'inscription ou l'enregistrement des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçus et, pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités reçues en unités de prise.

L'inscription des sorties comporte :

1° Pour les préparations magistrales et officinales, y compris celles qui sont mentionnées à l'article R. 5125-45, la désignation et la quantité de stupéfiants utilisés ;

2° Pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités délivrées en unités de prise.

Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre [...]. Ces inscriptions sont faites à l'encre, sans blanc, ni surcharge.

Chaque année, il est procédé à l'inventaire du stock, par pesées et décomptes. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises au contrôle des inspecteurs mentionnés à l'article L. 5127-1 ou, le cas échéant, du vétérinaire officiel, lors de la première visite qui suit l'établissement de l'inventaire. Les mentions des écarts constatés sont, le cas échéant, inscrites sur celui-ci. Cet inventaire est porté sur le registre à l'encre, sans blanc ni rature ou surcharge [...].

[...]

Le registre [...] ainsi que les documents attestant la destruction sont conservés dix ans à compter de leur dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.

REGISTRE DES SUBSTANCES ET MÉDICAMENTS CLASSÉS COMME STUPÉFIANTS

Ouvert le ..... , conformément à l'article R. 5132-36 du Code de la Santé publique.

par M .....

Pharmacien ☐ (2) **1. Titulaire d'une officine** ☐ (2) située à ..... département .....

rue .....

sous le n° de licence ..... délivrée le .....

→ Qu'il a créée (1)

→ Qu'il a acquise (1) de M ..... le .....

2. Responsable de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé (ou médico-social) ☐ (2) dénommé .....

située à ..... département .....

rue .....

sous le n° de licence ..... délivrée le .....

qui lui a été confiée par autorisation administrative en date du .....

→ Le nommant pharmacien gérant (1)

→ Le nommant pharmacien des hôpitaux à temps partiel (1)

→ Le nommant praticien hospitalier pharmacien (1)

Médecin ☐ (2) ☐ (2) bénéficiant des dispositions de l'article L. 4211-3 du Code de la Santé publique par autorisation administrative en date du ..... lui permettant de délivrer des médicaments dans les communes de .....

☐ (2) d'un centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (par autorisation préfectorale mentionnée à l' article D. 3411-9 du CSP)

Vétérinaire ☐ (2) à ..... département .....

rue .....

(1) Rayer la mention inutile
(2) Cocher la case correspondante

Array

Figure 32 *: Première page du registre des médicaments stupéfiants (69)*

4) Conservation et destruction à l'officine

a) Conservation

Les analgésiques figurant sur la liste des médicaments stupéfiants doivent être séparés des autres médicaments pour des raisons évidentes de sécurité.
Ils doivent être conservés dans un endroit sécurisé, pouvant être fermé à clé.
Tout vol ou détournement doit être signalé dans les plus brefs délais à l'ARS (Agence Régionale de Santé), l'ANSM et aux autorités de police. (68)

b) Destruction

Les analgésiques opioïdes de palier III ainsi que les autres stupéfiants périmés, altérés ou ramenés à la pharmacie pour être recyclés ne peuvent être placés dans le cyclamed. Ils doivent être stockés dans un endroit sécurisé dans l'attente d'une dénaturation des substances devant un confrère, désigné, dans des conditions excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt.

III) Evolution des prescriptions d'analgésiques opioïdes sur les dix dernières années dans une officine de Meuse – Cas cliniques

Dans leur pratique professionnelle, les pharmaciens d'officine sont soumis quotidiennement à la délivrance d'analgésiques opioïdes. A plusieurs reprises, je me suis retrouvée face à des prescriptions qui m'ont interpellée soit par la quantité d'opioïdes prescrite, soit par le choix de la spécialité ou encore par la durée de consommation de certains patients.
C'est pourquoi, il m'a semblé intéressant d'observer la tendance de délivrance de ces médicaments sur les dix dernières années dans l'officine dans laquelle j'exerce et d'illustrer ceci par quelques cas cliniques.

Les résultats exposés ci-après ont été obtenus grâce à la collaboration du groupe Pharmagest® gérant du logiciel LGPI.
Nous avons ainsi extrait et traité les chiffres de consommation des molécules suivantes : codéine, tramadol, morphine, oxycodone et fentanyl entre 2009 et 2018.

A) Caractéristiques de l'officine

Il s'agit d'une officine rurale, située dans le nord meusien, implantée depuis 2008 aux abords d'une maison de santé composée de :

- cinq médecins généralistes,
- un dentiste,
- une sage-femme,
- quatre kinésithérapeutes
- et plusieurs infirmiers libéraux.

Jusqu'en 2017, la pharmacie X était également chargée de préparer et livrer les traitements d'environ 80 résidents d'une maison de retraite située à quelques kilomètres.

Le plus grand centre hospitalier de Meuse se situe à une quinzaine de kilomètres de l'officine et comporte une unité dédiée à la douleur ainsi qu'une équipe mobile spécialisée dans les soins palliatifs.

B) Evolution des prescriptions d'analgésiques opioïdes

1) Les analgésiques opioïdes faibles

a) La codéine

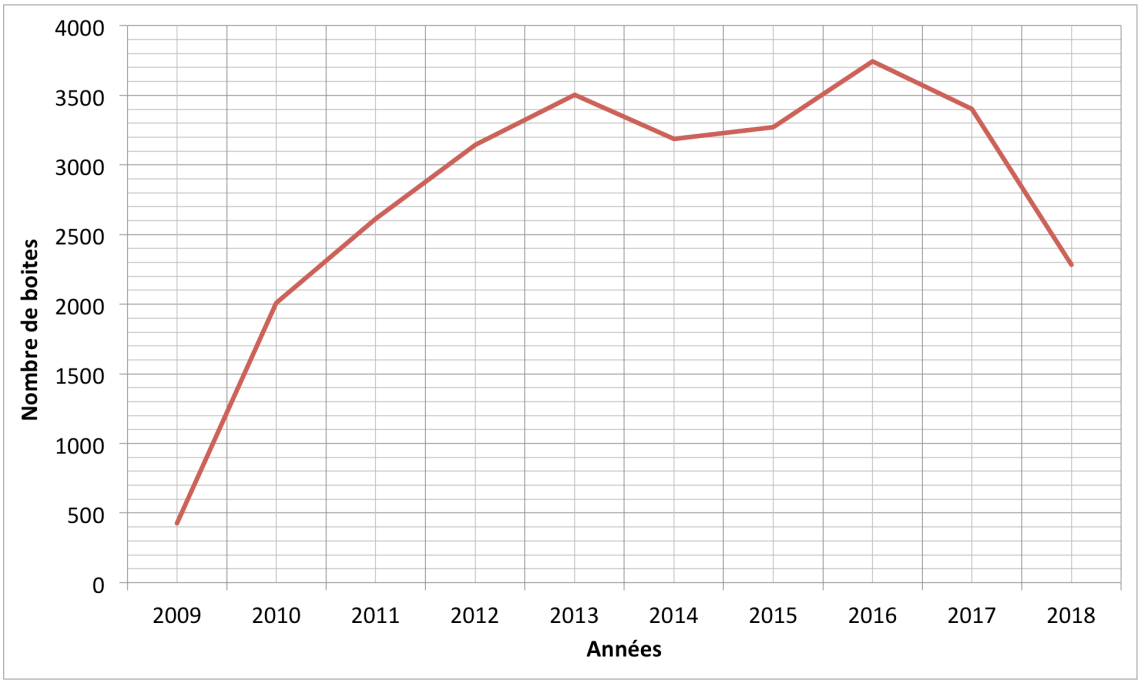


***Figure 33**: Evolution des prescriptions de codéine de 2009 à 2018, en nombre de boites*

La figure 33 illustre le nombre de boites de codéine délivrées sur prescription dans l'officine X, de 2009 à 2018.

Ce graphique permet de mettre en évidence, tout d'abord, une nette augmentation des prescriptions de codéine de 2009 à 2010, avec un nombre de boites délivrées multipliés par 4. Ceci concorde avec le début des retraits en 2009 des spécialités à base de dextropropoxyphène (DIANTALVIC®, PROPOFAN® et génériques), autre antalgique de palier II.

On peut donc supposer que la suppression de l'un des trois antalgiques de palier II a entrainé, par compensation, une augmentation inévitable des prescriptions de codéine.

La consommation de codéine continue d'augmenter au fur et à mesure des années malgré une légère baisse en 2014.

Enfin, on constate une forte baisse du nombre de prescriptions de 2016 à 2018, pourtant en 2017, aucune spécialité à base codéine n'est désormais autorisée à être en vente libre, on aurait pu s'attendre donc à une augmentation des prescriptions. Mais ce retrait de la vente libre ne semble pas avoir poussé les prescripteurs à prescrire plus de codéine.

De manière générale, ce graphique montre que les prescriptions sont croissantes de 2009 à 2016, avec quasiment 10 fois de plus prescriptions en 2016 qu'en 2009.
Sur les deux dernières années le nombre de prescriptions est en très forte baisse.

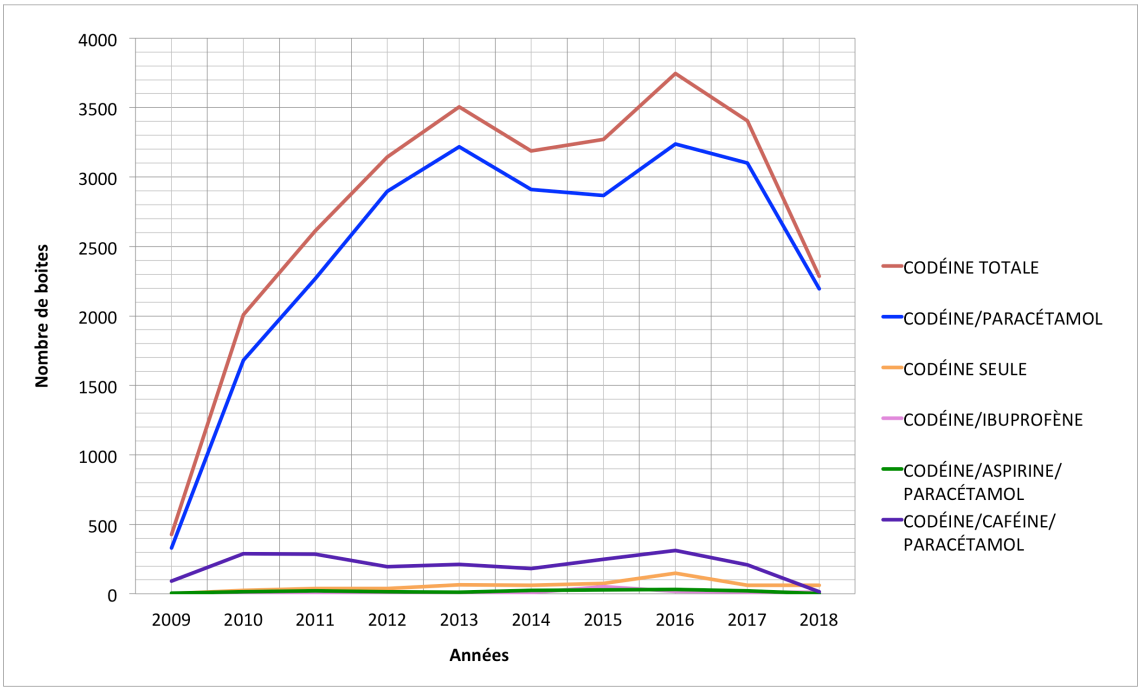


***Figure 34** : Evolution des prescriptions de codéine par spécialités de 2009 à 2018, en nombre de boites*

La figure 34 expose le nombre de boites de codéine délivrées selon les formes galéniques et associations. Il permet ainsi de mettre en évidence que la codéine est quasiment toujours prescrite sous son association avec le paracétamol.

On constate ensuite que les spécialités à base de codéine uniquement sont finalement très peu prescrites sur les dix dernières années, ceci s'expliquant par le peu de spécialités existantes sur le marché.
Enfin les autres associations de codéine sont elles aussi prescrites de façon minoritaire mais stable sur les dix dernières années avec une légère baisse en 2018.
Précisons que l'association codéine/paracétamol/caféine (PRONTALGINE®) est une spécialité non remboursée.

b) Le tramadol

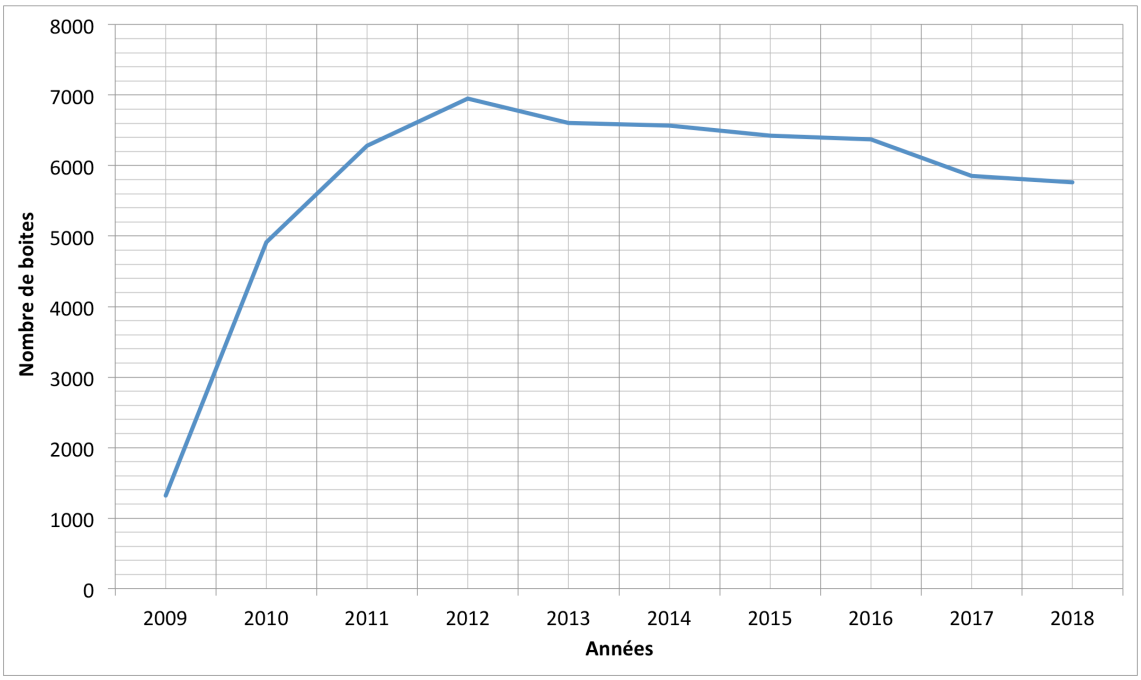


***Figure 35** : Evolution des prescriptions de tramadol de 2009 à 2018, en nombre de boites*

La figure 35 illustre l'évolution du nombre de boites de tramadol délivrées dans l'officine X, de 2009 à 2018. Comme pour la codéine, on remarque une augmentation brusque des prescriptions de 2009 à 2010.

De manière générale on constate une progression continue des prescriptions de 2009 à 2012 avec un nombre de boites dispensées quasiment sept fois plus important.

Enfin, à partir de 2012 les prescriptions de tramadol se stabilisent jusqu'en 2018.

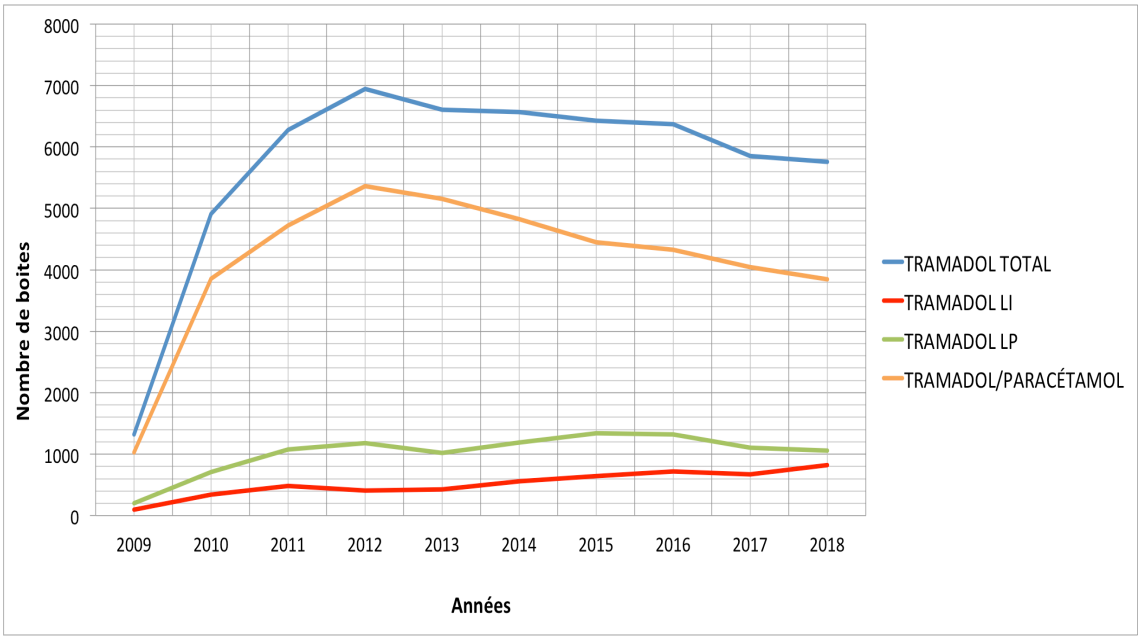


***Figure 36** : Evolution des prescriptions de tramadol par spécialités de 2009 à 2018, en nombre de boites*

La figure 36 illustre les consommations de tramadol selon ses spécialités disponibles, on constate que :

- **L'association tramadol/paracétamol** est la forme majoritairement prescrite avec un pic en 2012 et une tendance à la baisse depuis.
- **Les formes de tramadol à libération prolongée** sont les plus consommées juste après l'association tramadol/paracétamol, il semblerait que sur les dix dernières années cette forme soit prescrite de façon stable.
- **Les formes de tramadol à libération immédiate** sont quant à elles les moins prescrites avec une consommation également stable sur les dix dernières années.

Les formes « tramadol en gouttes buvables » et « tramadol/dexketoprofène » ne sont pas représentées sur ce graphique car le nombre de prescriptions correspondantes est négligeable. Précisons que l'association Tramadol/Dexketoprofène (SKUDEXUM®) est mise sur le marché courant 2016, il s'agit de plus d'une spécialité non remboursée ce qui peut expliquer qu'elle soit moins prescrite.

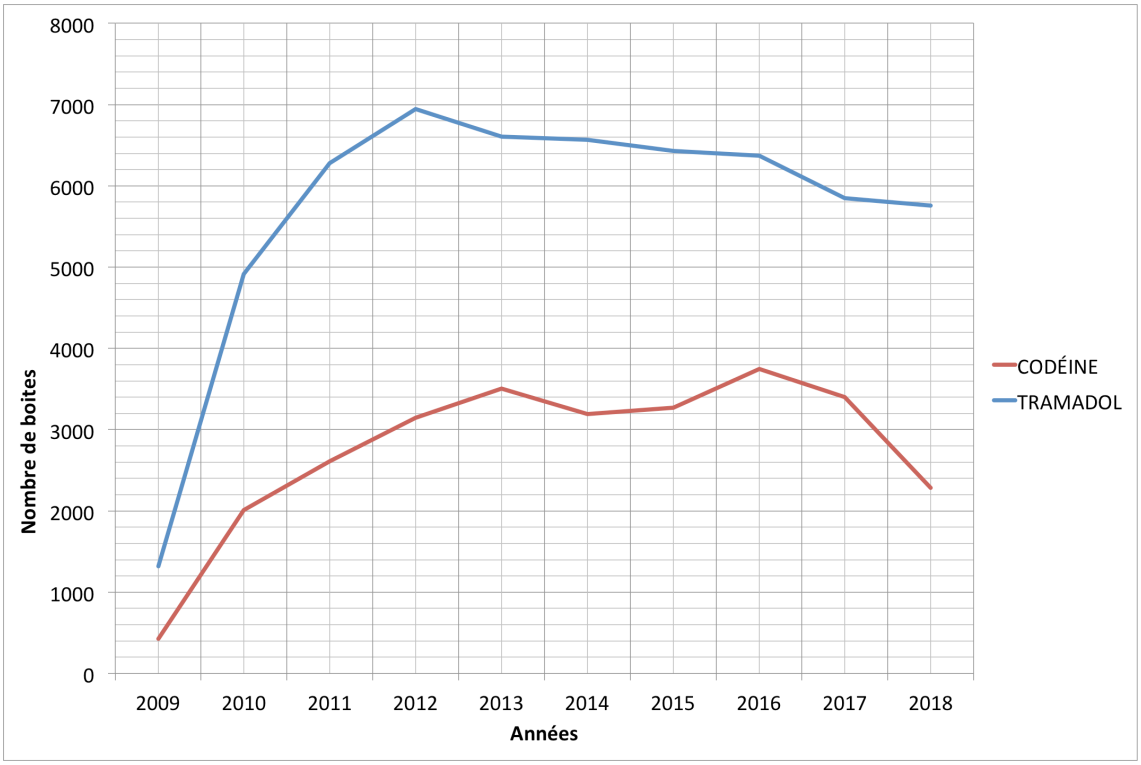


Figure 37 *: Comparaison des prescriptions de codéine et de tramadol de 2009 à 2018*

La figure 37 compare les consommations de codéine et de tramadol en nombre de boites sur les dix dernières années dans l'officine X.

On constate alors que **les prescripteurs privilégient davantage le tramadol à la codéine lorsqu'une prescription d'un antalgique de palier II s'impose**.

En 2009, le tramadol est déjà plus prescrit que la codéine mais l'écart de consommation ne cesse de s'accroitre sur les dix dernières années. De 2016 à 2018, les prescriptions décroissent de manière globale, avec une baisse plus marquée pour la codéine.

2) Les analgésiques opioïdes forts

a) La morphine

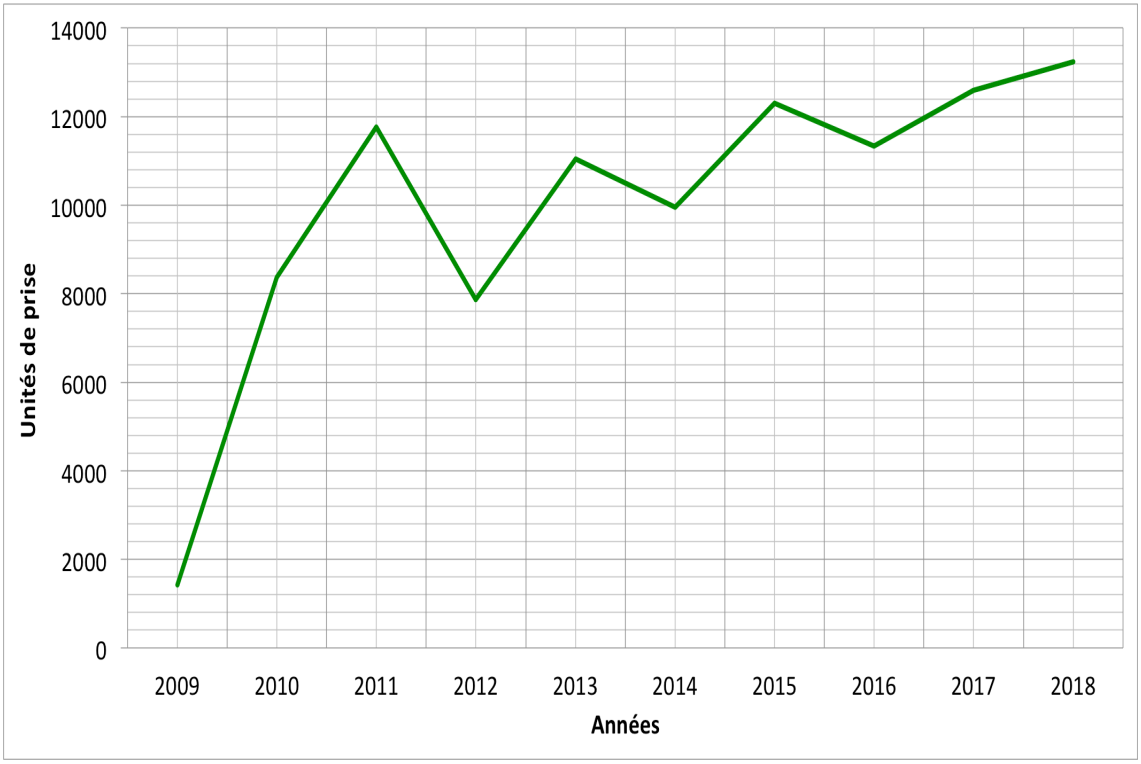


***Figure 38** : Evolution des prescriptions de médicaments à base de morphine de 2009 à 2018, en unités de prise*

La figure 38 représente le nombre d'unités de prise de morphine prescrites dans l'officine X, de 2009 à 2018.

On constate immédiatement une inconstance du nombre d'unités délivrées selon les années. Ceci peut s'expliquer par le décès de certains patients ayant des prescriptions au long cours de morphine.

Plus précisément on remarque une très forte augmentation des prescriptions de 2009 à 2011, avec un nombre d'unités délivrées multiplié par 6.

En 2018 les prescriptions de morphine atteignent leur plus haut niveau sur les dix dernières années. On peut donc dire que de manière générale **les prescriptions de morphine dans l'officine X sont en hausse sur les dix dernières années**.

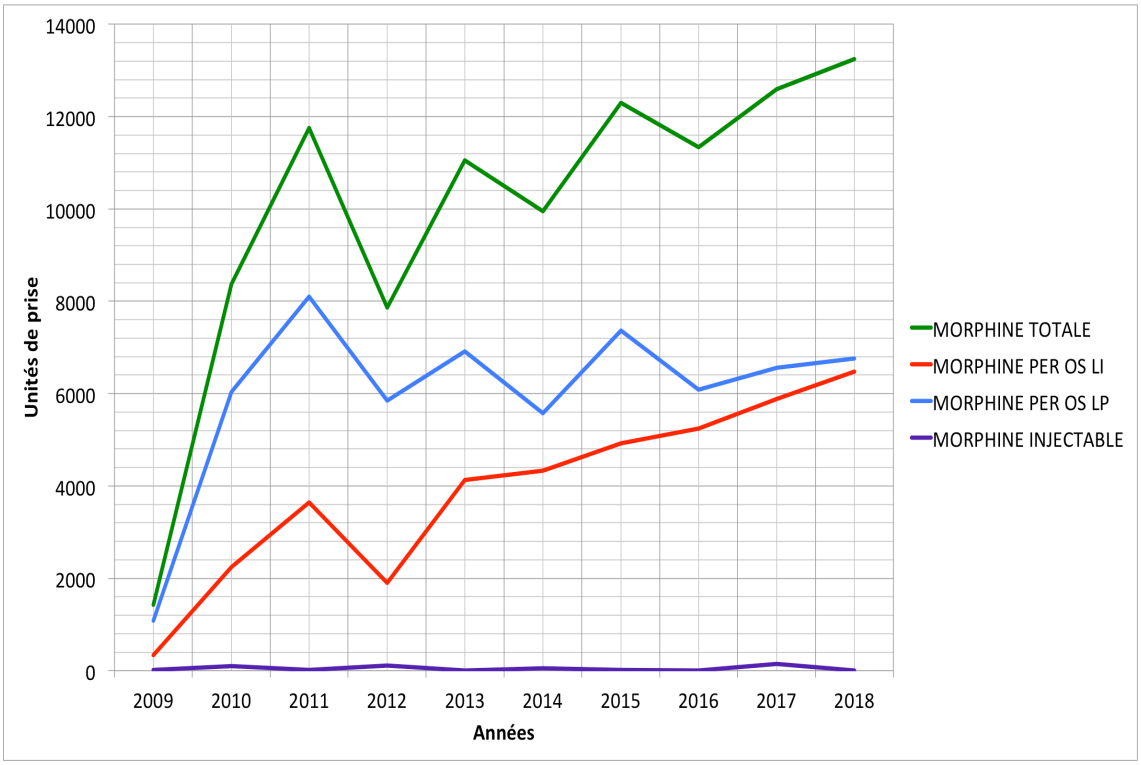


Figure 39 *: Evolution des prescriptions de morphine par spécialités de 2009 à 2018, en unités de prise*

La figure 39 expose l'évolution des prescriptions de morphine de 2009 à 2018 selon qu'ils s'agissent de formes à libération immédiate ou prolongée.

On peut constater que les **formes LP sont préférentiellement prescrites**, bien que les formes à libération immédiate connaissent une plus forte augmentation des prescriptions sur les dix dernières années.

Les formes de morphine injectables sont, elles, prescrites de façon minoritaire.

b) L'oxycodone

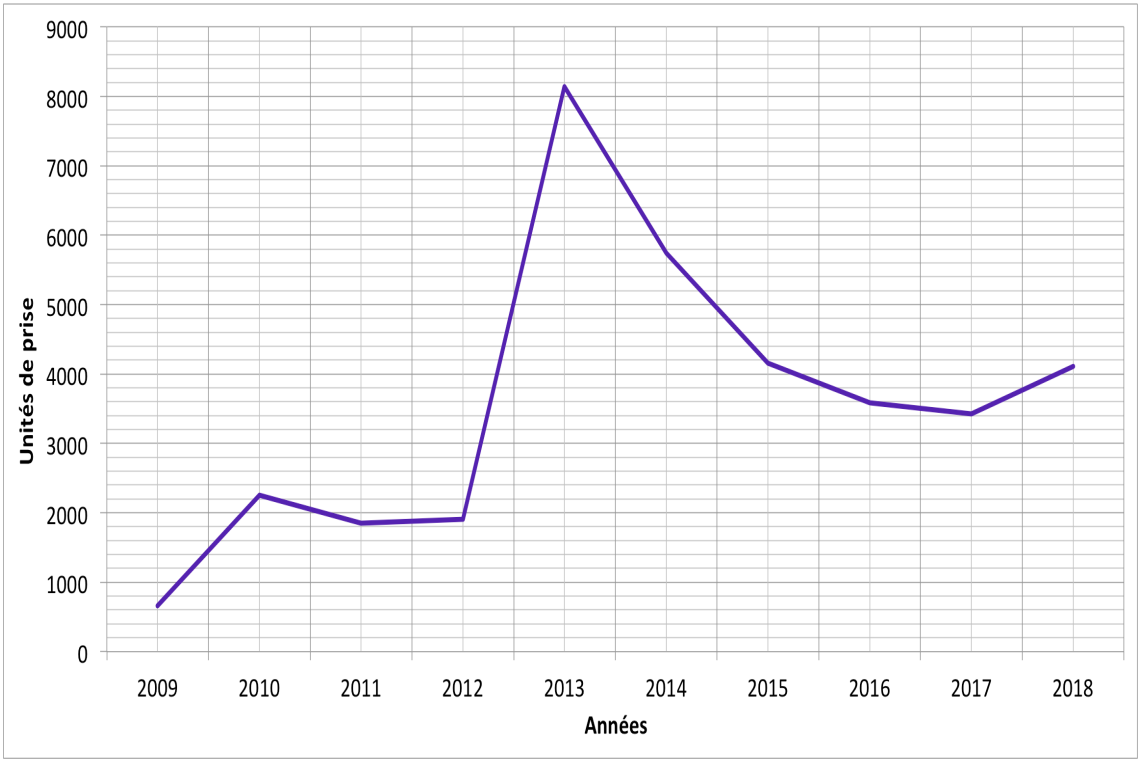


***Figure 40** : Evolution des prescriptions d'oxycodone de 2009 à 2018, en unité de prise*

La figure 40 traduit la consommation d'oxycodone en unités de prise de 2009 à 2018 dans l'officine X.
On observe une augmentation globale des prescriptions d'oxycodone sur les cinq premières années, avec un pic marqué en 2013 et une diminution globale des prescriptions ensuite.

En nous intéressant plus précisément à l'année 2013, nous avons pu remarquer qu'il s'agissait essentiellement de patients âgés, résidents à la maison de retraite. Un certain nombre d'entre eux sont décédés cette même année ou l'année suivante ce qui peut expliquer la diminution de consommation observée.

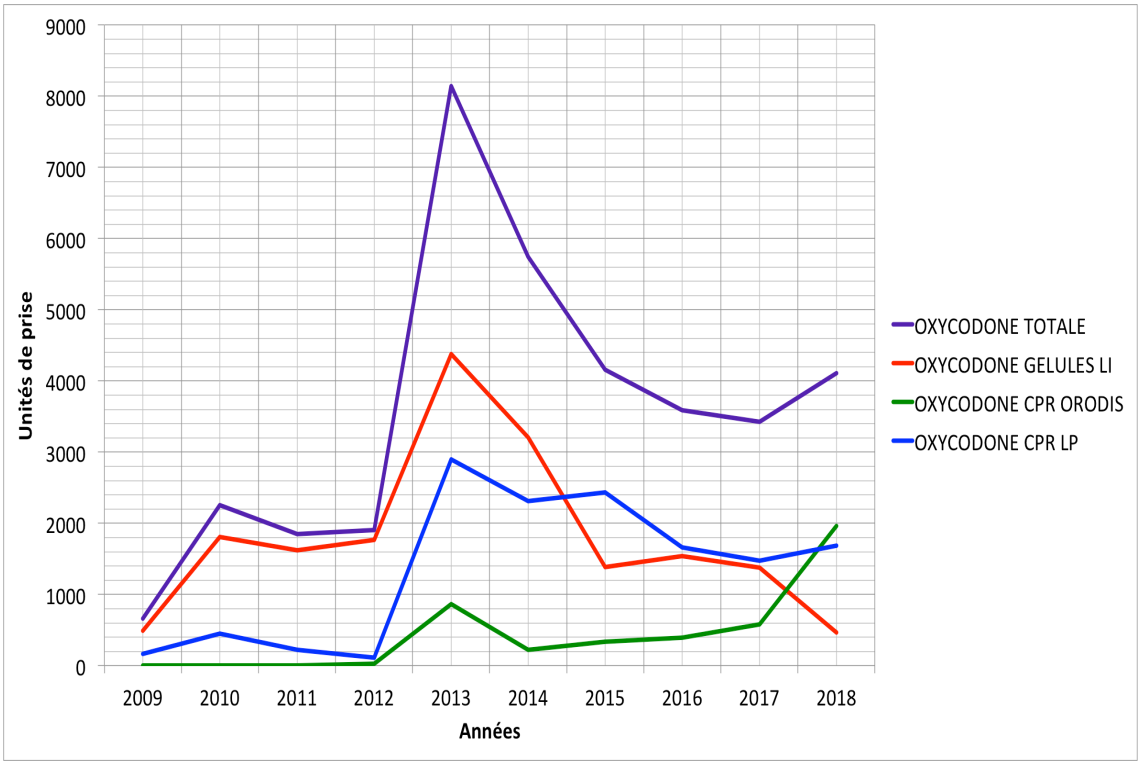


***Figure 41** : Comparaison de l'évolution des prescriptions d'oxycodone par spécialités de 2009 à 2018, en unités de prise*

La figure 41 expose les consommations d'oxycodone dans l'officine X selon les 3 formes galéniques existantes d'oxycodone par voie orale :

- **L'oxycodone en gélules à libération immédiate** est la forme la plus prescrite, son évolution suit l'évolution globale d'oxycodone excepté pour l'année 2018 où le nombre d'unités délivrées chute.
- **L'oxycodone en comprimés orodispersibles**, forme la plus récente, est la moins prescrite mais on remarque que depuis 2014, les prescriptions sont en hausse avec un nombre maximal d'unités délivrées en 2018.
- **L'oxycodone en comprimés à libération prolongée** suit la courbe de l'oxycodone globale. C'est la forme galénique d'oxycodone la plus prescrite de 2015 à 2017.

c) Le fentanyl

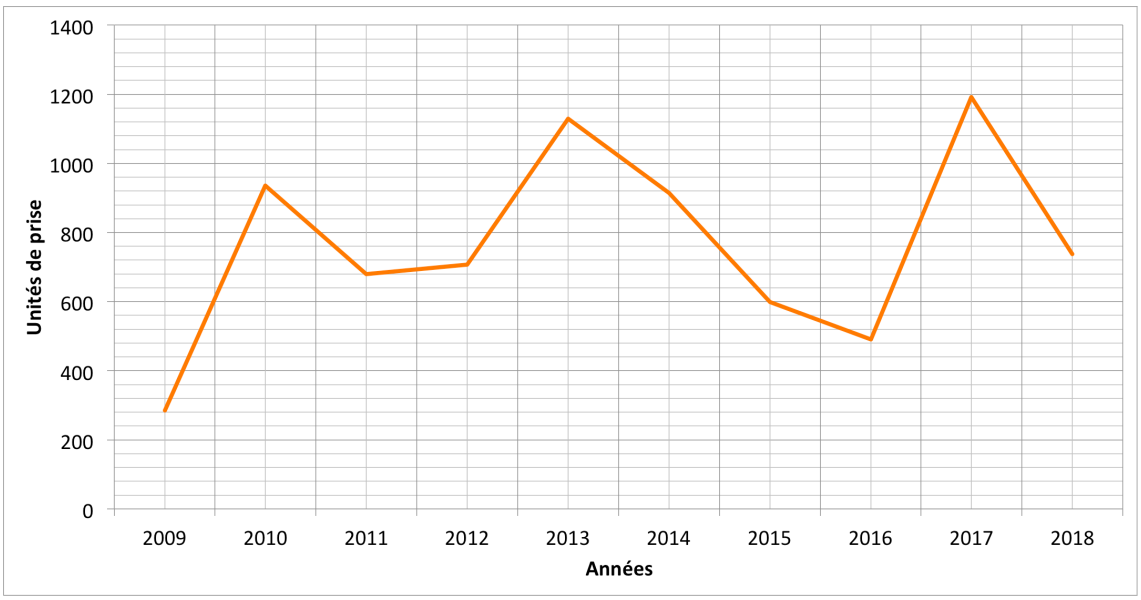


Figure 42 *: Evolution des prescriptions de fentanyl de 2009 à 2018 en unités de prise*

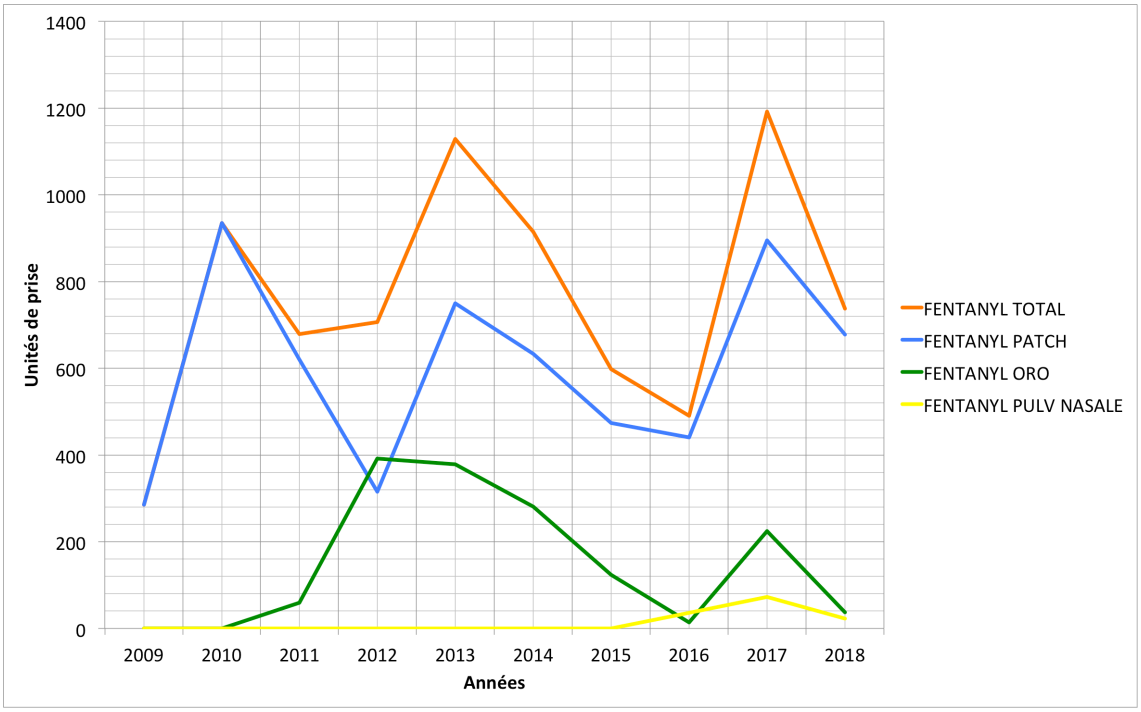


Figure 43 *: Comparaison de l'évolution des prescriptions de fentanyl de 2009 à 2018 selon les formes galéniques en unité de prise*

La figure 42 illustre le nombre d'unités de prise de fentanyl délivrées dans l'officine X de 2009 à 2018.
Comme pour la morphine, la courbe suit de grandes variations suivant les années.

La figure 43 représente le nombre d'unités de fentanyl délivrées dans l'officine X de 2009 à 2018, selon les 3 formes galéniques existantes.

Il permet de mettre en évidence que le **fentanyl est majoritairement prescrit sous la forme de dispositifs transdermiques**, forme galénique la plus ancienne.

Viennent ensuite les formes de fentanyl par voie orale (sublinguale, gingivale), dont le nombre d'unités délivrées augmente de 2011 à 2013, puis diminue ensuite. Excepté pour l'ACTIQ®, commercialisé en septembre 2002, les autres formes sont commercialisées plus tardivement entre 2009 et 2013, la hausse de prescriptions pourrait dont correspondre à leur mise sur le marché et à la volonté des prescripteurs d'employer ces nouvelles molécules.

La forme fentanyl pour pulvérisation nasale, quant à elle, est la forme la moins prescrite sur la période choisie, ceci pouvant s'expliquer par le fait que ces spécialités aient été commercialisées plus récemment : en avril 2010 pour l'INSTANYL® et septembre 2011 pour le PECFENT®.

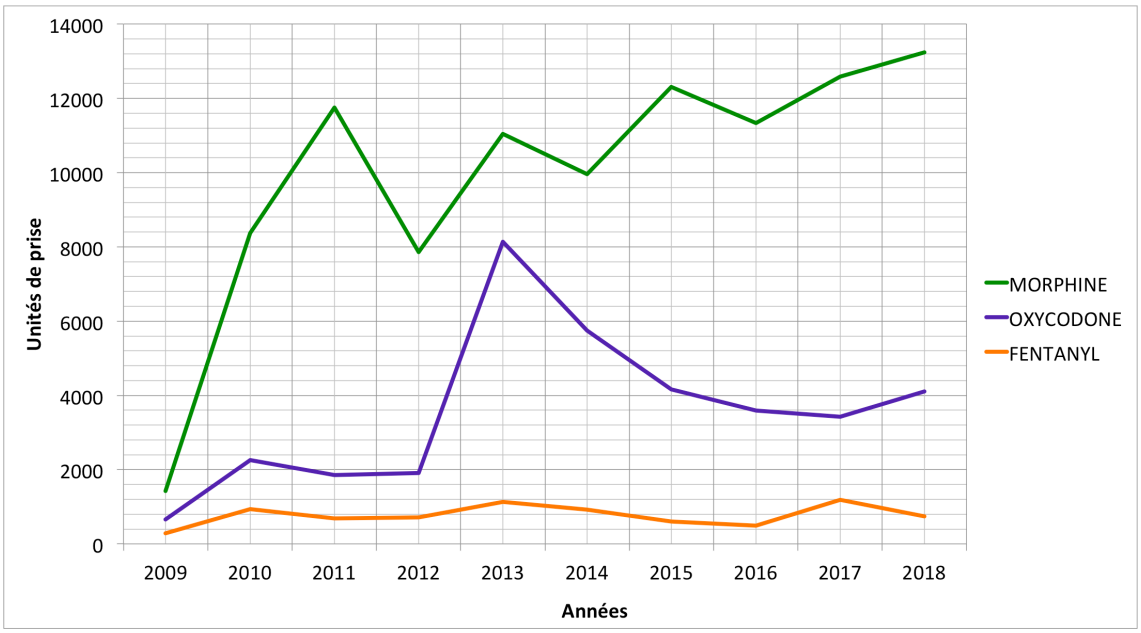


Figure 44 *: Comparaison des prescriptions de morphine, d'oxycodone et de fentanyl de 2009 à 2018*

La figure 44 expose les consommations des antalgiques de palier III de 2009 à 2018. Elle révèle ainsi que la **morphine est l'antalgique opioïde fort le plus prescrit** sur la période de dix ans définie avec la plus forte progression et un nombre globale de prescriptions qui ne cesse de s'accroitre pour atteindre leur maximum en 2018.

On remarque ensuite que les prescriptions d'oxycodone sont stables sur les 4 premières années de la période. En 2013, elle connaît une très forte progression, avec 4 fois plus de prescription qui lui sont relatives. Le nombre de prescription diminue ensuite sur les 5 dernières années mais reste toutefois plus élevé qu'en première partie de période, avec en moyenne le double de prescriptions.

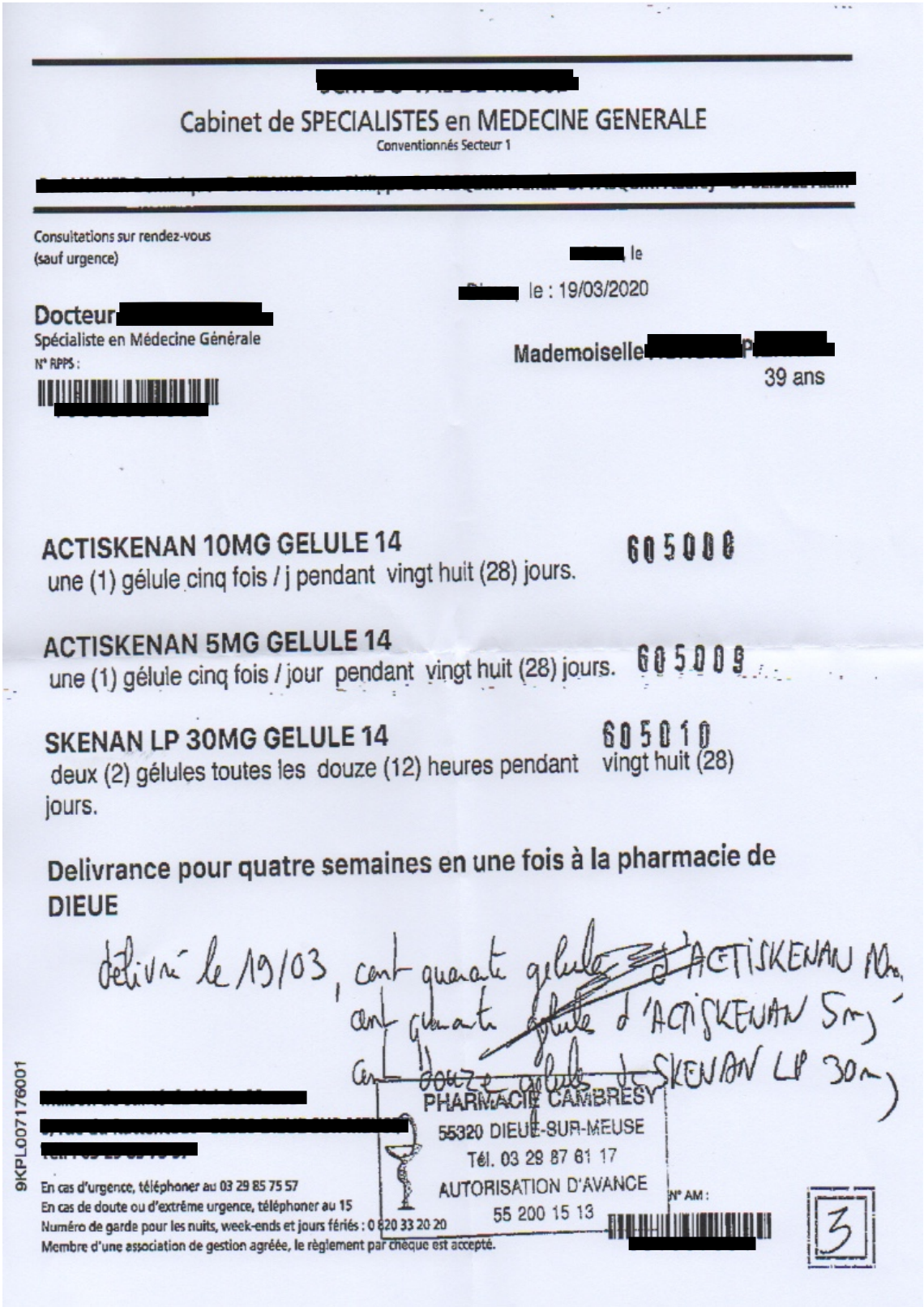
Ce graphique permet enfin d'affirmer que les prescriptions de fentanyl restent relativement stables sur les dix dernières années, le fentanyl, opioïde le plus puissant des trois, est aussi le moins prescrit sur les dix dernières années.

C) Cas cliniques

Dans cette dernière sous-partie, j'ai choisi d'illustrer le sujet de ce travail par des cas cliniques rencontrés depuis mes débuts en pharmacie. Certains seront des exemples types d'ordonnances prescrites dans les règles, tandis que d'autres sont présentés ici car ils peuvent susciter quelques questions.

J'ai choisi des patients hommes et femmes aux métiers et aux âges différents.
Je décrypterai ensuite leurs ordonnances d'un point vu purement pharmacologique.
Puis j'établirai le critère de « recevabilité » pour chacune d'entre elles conformément aux aspects réglementaires évoqués précédemment.
Je finirai, pour chacun, par donner mon point de vue et l'attitude que j'ai adoptée face à ces patients.

1) Cas clinique n°1



Cabinet de SPECIALISTES en MEDECINE GENERALE
Conventionnés Secteur 1

[redacted]

Consultations sur rendez-vous
(sauf urgence)

[redacted] le

[redacted] le : 19/03/2020

Docteur [redacted]
Spécialiste en Médecine Générale
N° RPPS :

Mademoiselle [redacted]
39 ans

ACTISKENAN 10MG GELULE 14 605006
une (1) gélule cinq fois / j pendant vingt huit (28) jours.

ACTISKENAN 5MG GELULE 14
une (1) gélule cinq fois / jour pendant vingt huit (28) jours. 605009

SKENAN LP 30MG GELULE 14 605010
deux (2) gélules toutes les douze (12) heures pendant vingt huit (28) jours.

Delivrance pour quatre semaines en une fois à la pharmacie de DIEUE

Délivré le 19/03, cent quarante gélules d'ACTISKENAN 10mg
cent quarante gélules d'ACTISKENAN 5mg
ces douze gélules de SKENAN LP 30mg

PHARMACIE CAMBRESY
55320 DIEUE-SUR-MEUSE
Tél. 03 29 87 61 17
AUTORISATION D'AVANCE
55 200 15 13

[redacted]

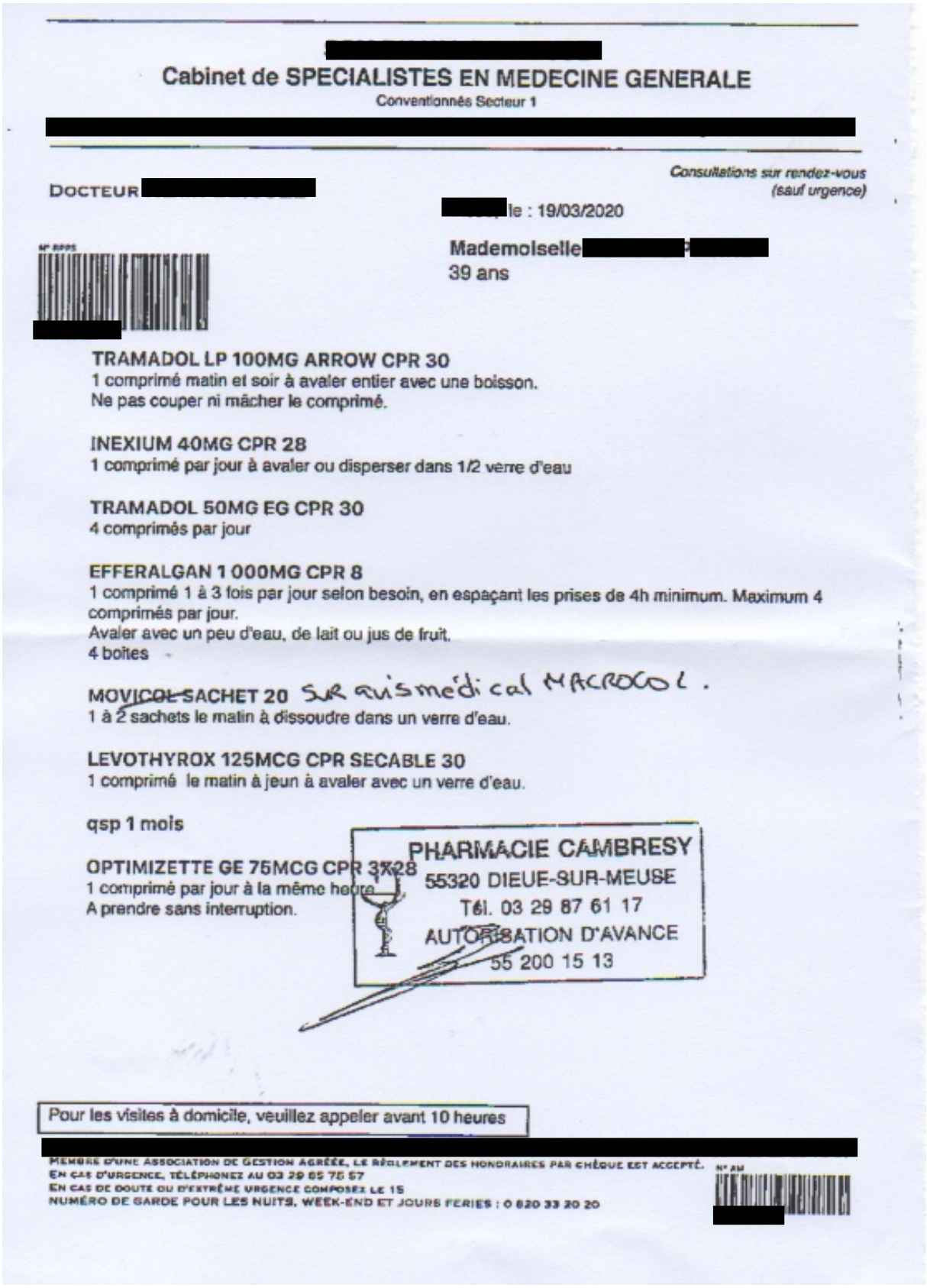
9KPL007176001

En cas d'urgence, téléphoner au 03 29 85 75 57
En cas de doute ou d'extrême urgence, téléphoner au 15
Numéro de garde pour les nuits, week-ends et jours fériés : 0 820 33 20 20
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement par chèque est accepté.

N° AM : [redacted]

3

Figure 45 *: Ordonnance cas clinique n°1*



[redacted]

Cabinet de SPECIALISTES EN MEDECINE GENERALE

Conventionnés Secteur 1

[redacted]

Consultations sur rendez-vous (sauf urgence)

DOCTEUR [redacted]

[redacted] le : 19/03/2020

Mademoiselle [redacted]

39 ans

TRAMADOL LP 100MG ARROW CPR 30
1 comprimé matin et soir à avaler entier avec une boisson.
Ne pas couper ni mâcher le comprimé.

INEXIUM 40MG CPR 28
1 comprimé par jour à avaler ou disperser dans 1/2 verre d'eau

TRAMADOL 50MG EG CPR 30
4 comprimés par jour

EFFERALGAN 1 000MG CPR 8
1 comprimé 1 à 3 fois par jour selon besoin, en espaçant les prises de 4h minimum. Maximum 4 comprimés par jour.
Avaler avec un peu d'eau, de lait ou jus de fruit.
4 boîtes

MOVICOL SACHET 20 sur avis médical MACROGOL.
1 à 2 sachets le matin à dissoudre dans un verre d'eau.

LEVOTHYROX 125MCG CPR SECABLE 30
1 comprimé le matin à jeun à avaler avec un verre d'eau.

qsp 1 mois

OPTIMIZETTE GE 75MCG CPR 3X28
1 comprimé par jour à la même heure
A prendre sans interruption.

PHARMACIE CAMBRESY
55320 DIEUE-SUR-MEUSE
Tél. 03 29 87 61 17
AUTORISATION D'AVANCE
55 200 15 13

Pour les visites à domicile, veuillez appeler avant 10 heures

[redacted]

MEMBRE D'UNE ASSOCIATION DE GESTION AGRÉÉE, LE RÈGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUE EST ACCEPTÉ.
EN CAS D'URGENCE, TÉLÉPHONEZ AU 03 29 85 75 57
EN CAS DE DOUTE OU D'EXTRÊME URGENCE COMPOSEZ LE 15
NUMÉRO DE GARDE POUR LES NUITS, WEEK-END ET JOURS FERIES : 0 820 33 20 20

N° AM [redacted]

Figure 46 *: Ordonnance annexe cas clinique n°1*

Patient : Mademoiselle P. âgée de 39 ans, employée de bureau.

Melle P. consulte mensuellement son médecin généraliste pour des douleurs dorsales chroniques.

- **Historique** : sous morphine depuis juillet 2016.
- **Antécédents** : possible atteinte nerveuse au cours d'une péridurale.

Prescripteur : médecin généraliste, médecin traitant**.**

Traitement :

2 dosages de morphine à libération immédiate :

- **ACTISKENAN® 10 mg** : une gélule 5 fois par jour soit 50 mg par jour.
- **ACTISKENAN® 5 mg** : une gélule 5 fois par jour soit 25 mg par jour.

1 dosage de morphine à libération prolongée :

- **SKENAN® LP 30 mg** : deux gélules toutes les 12 heures soit 120 mg par jour.
    - DCI : Morphine,
    - Classe : Antalgique de palier III,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indications : Traitements des douleurs d'intensités sévères en particulier d'origine cancéreuse,
    - Forme galénique : Gélules à libération immédiate / Gélules à libération prolongée,
    - Posologie : Individuelle.

Traitement annexe :

- **TRAMADOL LP 100 mg** : 1 comprimé matin et soir.
- **TRAMADOL 50 mg** : 1 comprimé 4 fois par jour.
    - DCI : Tramadol,
    - Classe : Antalgique de palier II,
    - Indication : Traitement des douleurs d'intensités moyennes à sévères,
    - Forme galénique : Comprimés à libération prolongée / Comprimés à libération immédiate.
    - Posologie : Correcte ☑.

- **EFFERALGAN® 1 g** : si besoin.
    - DCI : Paracétamol,
    - Classe : Antalgique de palier I / Antipyrétique,
    - Indication : Traitement des douleurs d'intensités modérées. Traitement de la fièvre.
    - Forme galénique : Comprimés effervescents,
    - Posologie : 1 g 3 fois par jour, en espaçant les prises de 4h à 6 heures.

- **INEXIUM® 40mg** : 1 comprimé par jour.
    - DCI : Esoméprazole,
    - Classe : Inhibiteur de la pompe à protons,
    - Indication : Brûlures gastriques, reflux gastro-œsophagien.
    - Forme galénique : Comprimés gastro-résistants,
    - Posologie : Correcte ☑.

- **MACROGOL® 10g** : 1 à 2 sachets le matin.
    - DCI : Macrogol,
    - Classe : Laxatif osmotique,
    - Indication : Dans le cas suivant constipation induite par la morphine.
    - Forme galénique : Poudre en sachets à diluer,
    - Posologie : Correcte ☑.

- **LEVOTHYROX® 125 µg** : 1 le matin à jeun.
    - DCI : Levothyroxine,
    - Classe : Hormone thyroïdienne,
    - Indication : Hypothyroïdie.
    - Forme galénique : Comprimés sécables,
    - Posologie : Correcte ☑.

- **OPTIMIZETTE® 75 µg** : 1 comprimé par jour sans interruption.
    - DCI : Désogestrel,
    - Classe : Progestatif,
    - Indication : Contraception,
    - Forme galénique : Comprimés pelliculés,
    - Posologie : Correcte ☑.

Soit 195 mg de morphine et 400mg de tramadol quotidiennement.

Support :

- Ordonnance sécurisée ☑
- Durée de prescription : 28 jours ☑
- Ecriture par ordinateur : autorisée ☑

- Informations manquantes :
    - Carré filigrané non rempli.
    - Dosages des spécialités écrits en toutes lettres.

- Mention « à délivrer en une fois » : non obligatoire, pas de fractionnement pour la morphine per os.
- Nom de la pharmacie : non obligatoire.

Commentaires :

Melle P. a fait un séjour dans un institut spécialisé de la douleur en 2018, à l'initiative de son médecin traitant, car elle affirmait n'être que partiellement soulagée par son traitement analgésique. Le médecin spécialiste a immédiatement désiré réduire les doses de morphine habituelles de moitié. Conséquences : Melle P. ne s'est jamais sentie aussi mal, selon elle.
Elle a reconsulté depuis son médecin traitant et a progressivement repris son traitement aux doses antérieures aussi bien pour la morphine que pour le tramadol.

Le cas de Melle P. suscite plusieurs questions :

- *Melle P. cherche-t-elle toujours à soulager ses douleurs ou est-elle dépendante à la morphine ?*
- *Son médecin généraliste peut-il choisir de ne plus lui prescrire un tel traitement ?*
- *Peut-on espérer un jour, pour son bien, que Melle P. arrête ce traitement ?*

J'ai choisi de présenter le cas de Melle P. dans cette partie car j'ai toujours été interpellée par son traitement. De plus, il s'agit d'une patiente relativement jeune. Enfin l'origine de ses douleurs reste vague.

Ce cas clinique permet de mettre en évidence un certain nombre **d'effets indésirables relatifs aux analgésiques opioïdes**, de plus l'association d'analgésiques de palier II et III potentialise ces effets :

- Les doses délivrées mensuellement à cette patiente sont particulièrement élevées et les posologies ne cessent de s'accroitre au fils des années, ce qui signifie que Melle P. est devenue **tolérante** à son traitement : pour soulager ses douleurs, il lui faut augmenter les doses d'analgésiques.
- On constate sur l'ordonnance annexe, la présence de macrogol que Melle P. prend systématiquement tous les mois à la pharmacie, indiquant qu'elle souffre de **constipation, effet indésirable très fréquent des opioïdes**.
- A la réduction des doses de morphine initiée par le médecin spécialiste, Melle P. a très mal réagi. Selon moi, Melle P. a tout simplement vécu un **syndrome de sevrage** à la réduction des doses de morphine qui était trop brutal.

A ce jour nous n'avons pas eu d'entretien avec la patiente pour recueillir son ressenti face à ce traitement et ses douleurs. Celle-ci étant très peu encline aux échanges avec l'équipe officinale.

2) Cas clinique n°2

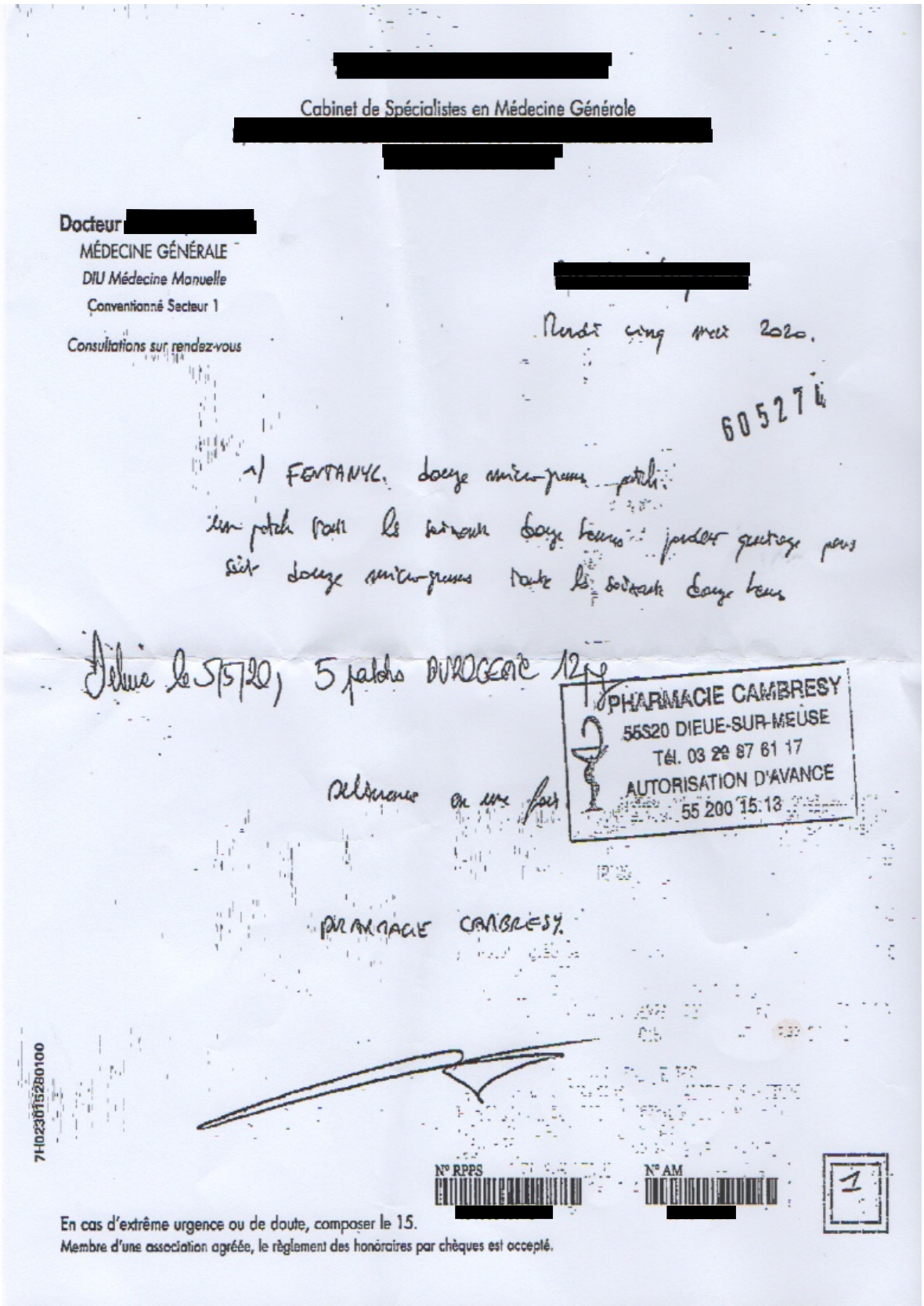


Figure 47 *: Ordonnance cas clinique n°2*

Patient : H. âgé de 7 ans.
La mère de H. se présente à l'officine avec l'ordonnance ci-dessus (figure 47).

Prescripteur : Médecin généraliste, médecin traitant.

Traitement :

- **FENTANYL 12µg/h :** 1 patch toutes les 72 heures pendant 14 jours.
    - DCI : Fentanyl,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indication en pédiatrie : Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. → Dans ce contexte donc **hors AMM**.
    - Forme galénique : Dispositifs transdermiques délivrant 12 µg de Fentanyl par heure,
    - Posologie : Correcte ☑.

Support :

- Ordonnance sécurisée ☑
- Nom de spécialité, dosage, posologie en toutes lettres ☑
- Carré filigrané : 1 produit stupéfiant ☑
-

Commentaires :

Contexte : H. a fait une chute de quad en s'amusant avec son cousin. Il hurle de douleur et sa tante décide de l'emmener sans attendre aux urgences. Le chirurgien de garde diagnostique une fracture de l'avant-bras en « bois vert », fracture fréquente de l'enfant mais très douloureuse avec risque de déplacement osseux. Dans le contexte de l'épidémie actuelle (Covid-19), le chirurgien refuse d'opérer l'enfant, car celui-ci présente depuis son jeune âge une cardiopathie et une néphropathie congénitale.
H. ressort des urgences avec une prescription de paracétamol et une attelle.

Sa maman récupère l'enfant en sortant du travail, il souffre beaucoup, ne cesse de pleurer. Il n'a pas réussi à dormir la nuit. Le lendemain, elle décide de prendre rendez-vous auprès du médecin de famille qui suit H. depuis tout jeune.

Je me suis entretenue avec la maman par téléphone, quelques jours après la délivrance du fentanyl, je désirais savoir comment H. réagissait à son nouveau traitement.
Elle m'a confié avoir appliqué le patch juste après être venue à la pharmacie.
Son fils a été très rapidement soulagé, étant infirmière elle m'a confié lui avoir fait le test de l'EVA pour enfant, H. n'avait « plus du tout mal ». En revanche, elle remarque quelques effets indésirables : « il sue beaucoup, il dit qu'il a envie de vomir et il ne veut pas manger car il a peur de vomir » aussi elle ajoute : « Il dort beaucoup, cette après-midi il a fait une sieste de 5 heures, c'est pas dans ses habitudes ».

Dans ce contexte, le prescripteur choisit un antalgique de palier III face aux douleurs très intenses ressenties par le patient, mais cette prescription est en dehors du cadre de l'AMM, le fentanyl chez l'enfant ne doit faire l'objet d'un remboursement que dans le cadre des douleurs cancéreuses sévères. De plus, il ne constitue pas un traitement de 1ère intention dans les douleurs sévères, l'enfant devrait déjà avoir reçu un autre type d'analgésique opioïde avant de pouvoir bénéficier de ce traitement.

Le médecin traitant avait la possibilité de prescrire un antalgique de palier II tel que le tramadol en gouttes buvables administrables à partir de 3 ans ou encore la morphine en gouttes buvables utilisables à partir de 6 mois.

Dans cette situation, le pharmacien doit recontacter le prescripteur afin de lui repréciser que la prescription se situe en dehors des indications prévues. Le médecin peut alors tout à fait prescrire ce traitement mais il se doit de mentionner sur l'ordonnance : « hors AMM ». Dès lors, la prescription ne peut faire l'objet d'un remboursement par la caisse primaire.

3) Cas clinique n°3

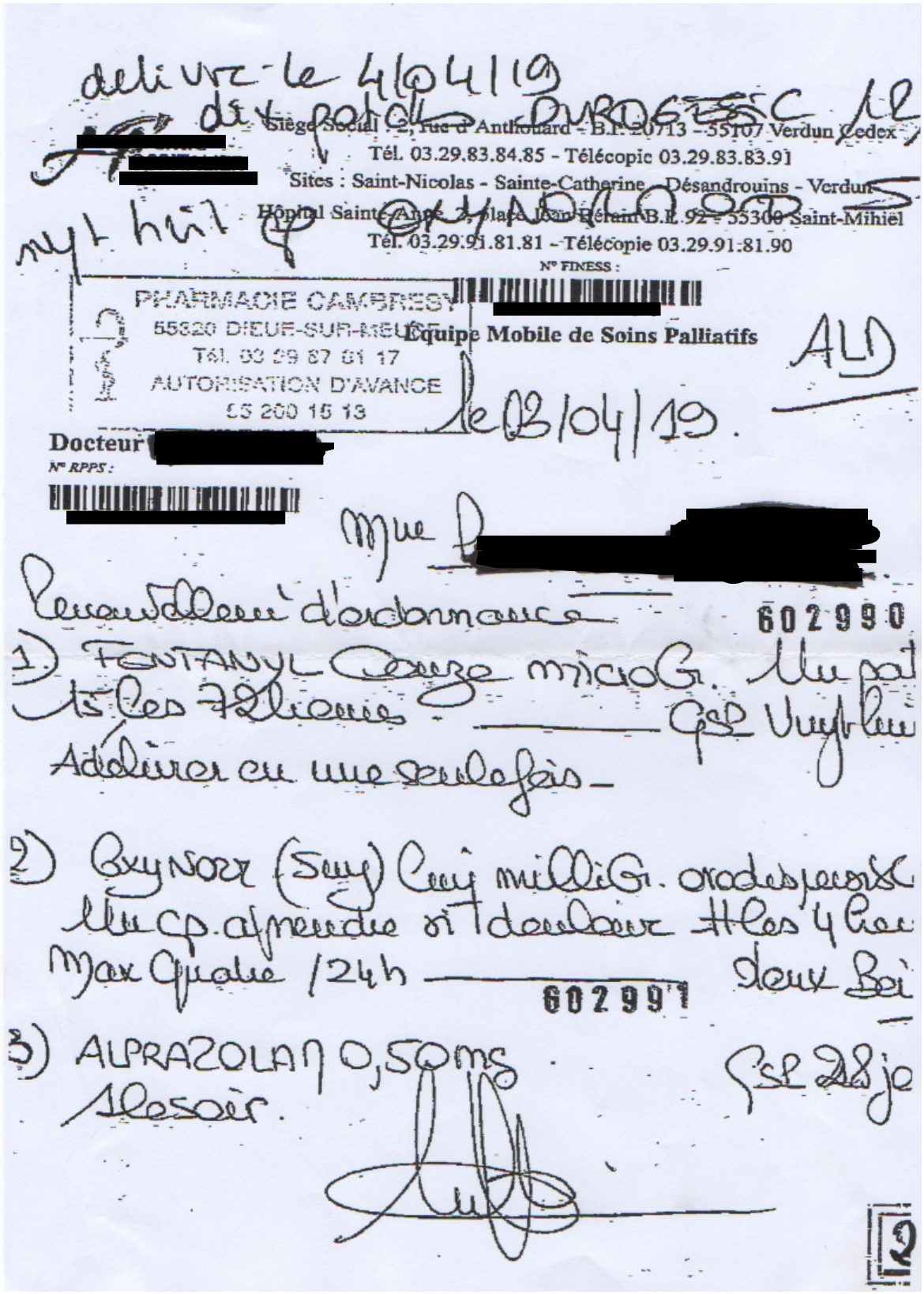


Figure 48 *: Ordonnance cas clinique n°3*

Patient : Madame P. âgée de 65 ans, retraitée.

Son mari se présente à l'officine avec l'ordonnance ci-dessus.

- **Historique patient** : présence fréquente de spasfon, lopéramide, smecta, ultralevure depuis plusieurs mois.
- **Diagnostic en mars 2018** : cancer digestif.

Il s'agit de la dernière ordonnance délivrée à cette patiente avant son décès en avril 2019.

Prescripteur : Médecin spécialiste en soins palliatifs.

Traitement :

Association de deux analgésiques opioïdes et d'un anxiolytique :

- **FENTANYL 12 µg/h :** 1 patch toutes les 72 heures**.**
    - DCI : Fentanyl,
    - Classe : Antalgique de palier III,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indication : Traitement des douleurs chroniques sévères nécessitant une administration au long cours d'opioïdes,
    - Forme galénique : Dispositifs transdermiques délivrant 12 µg de Fentanyl par heure,
    - Posologie : Correcte ☑.

- **OXYNORMORO® 5 mg :** un comprimé si douleur toutes les 4 heures**.**
    - DCI : Oxycodone,
    - Classe : Antalgique de palier III,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indication : Traitement des douleurs chroniques sévères, en particulier d'origine cancéreuse,
    - Forme galénique : Comprimés orodispersibles,
    - Posologie : Un comprimé toutes les 4 heures, maximum 4/24 heures.

- **ALPRAZOLAM 0,50 mg :** un comprimé le soir**.**
    - DCI : Alprazolam
    - Classe : Anxiolytique, Benzodiazépine,
    - Indication : Traitement symptomatique des manifestations anxieuses,
    - Forme galénique : Comprimés sécables,
    - Posologie : Correcte ☑.

Support :

- Ordonnance sécurisée ☑
- Nom de spécialités, dosages, posologie en toutes lettres ☑
- Carré filigrané : 2 produits stupéfiants ☑
- Mention « à délivrer en une fois » pour le Fentanyl ☑

Commentaires :

L'ordonnance de Mme P. est un exemple type des ordonnances observées dans les contextes de soins palliatifs.

Ici la prescription d'antalgiques de palier III respecte les indications premières, à savoir les douleurs sévères cancéreuses. Les posologies recommandées sont également respectées.
La mention « à délivrer en une fois » imposée par le prescripteur est judicieuse dans ce contexte, en effet l'état de santé de Mme P. ne lui permet plus de se déplacer.

4) Cas clinique n°4

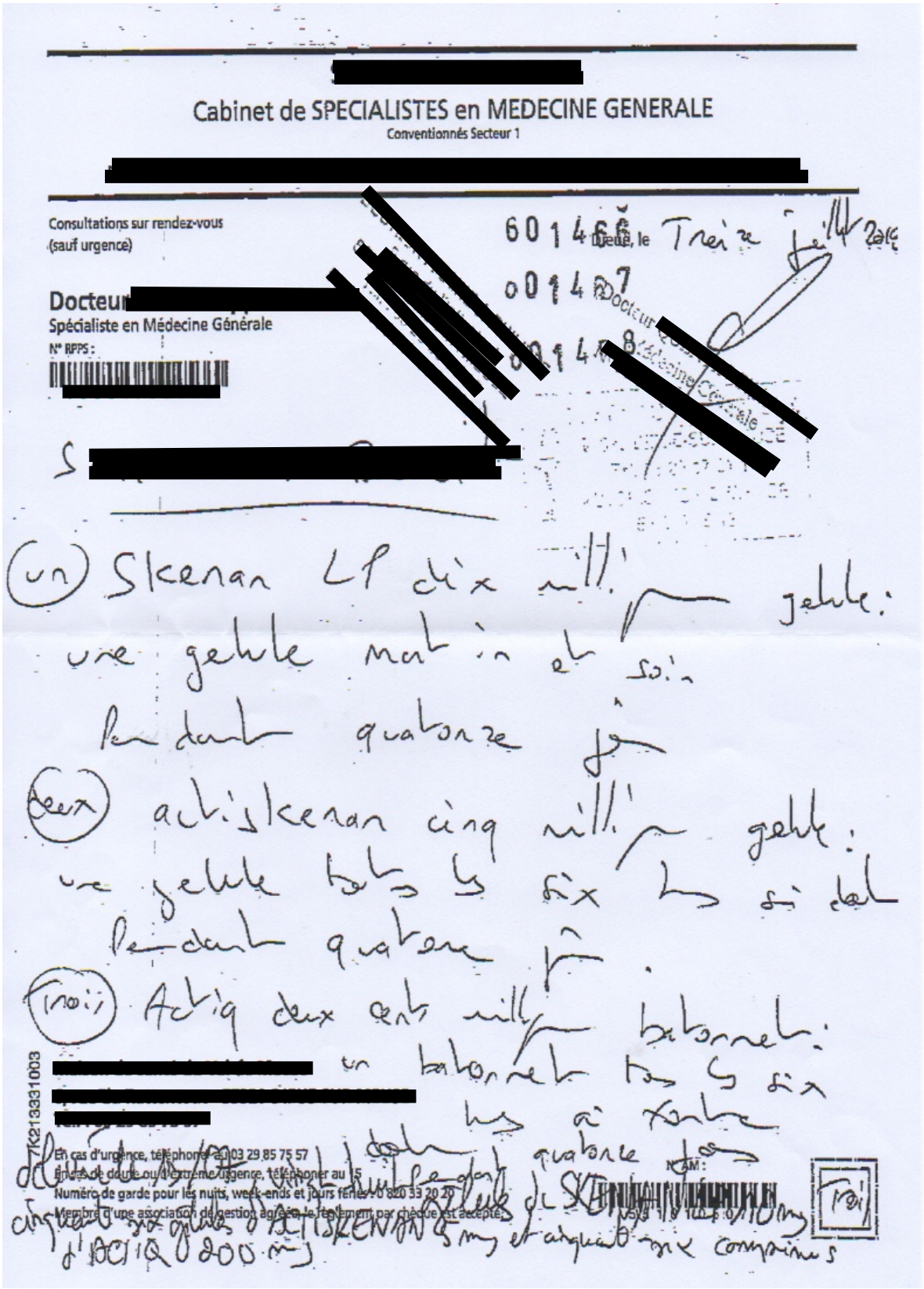


Figure 49 *: Ordonnance cas clinique n°4*

Patient : Monsieur S. âgé de 43 ans, mécanicien.

Mr S. souffre d'une sciatique, son médecin traitant est en vacances, un médecin remplaçant le reçoit en consultation.

- **Historique** : quelques délivrances de paracétamol, ibuprofène et de tramadol.

Traitement :

- **SKENAN® LP 10 mg :** une gélule matin et soir pendant 14 jours**.**
- **ACTISKENAN® 5 mg :** une gélule toutes les 6 heures si douleurs pendant 14 jours.
    - DCI : Morphine,
    - Classe : Antalgique de palier III,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indications : Traitements des douleurs d'intensités sévères en particulier d'origine cancéreuse,
    - Forme galénique : Gélules à libération immédiate / Gélules à libération prolongée,
    - Posologie : Individuelle.

- **ACTIQ® 200µg :** un bâtonnet toutes les 6 heures pendant 14 jours**.**
    - DCI : Fentanyl,
    - Classe : Antalgique de palier III,
    - Statut : **Stupéfiant**,
    - Indication : **Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse**,
    - Forme galénique : Comprimés avec applicateur buccal,
    - Posologie : Individuelle.

Support :

- Ordonnance sécurisée ☑
- Nom de spécialités, dosages, posologie en toutes lettres ☑
- Durée de prescription ☑

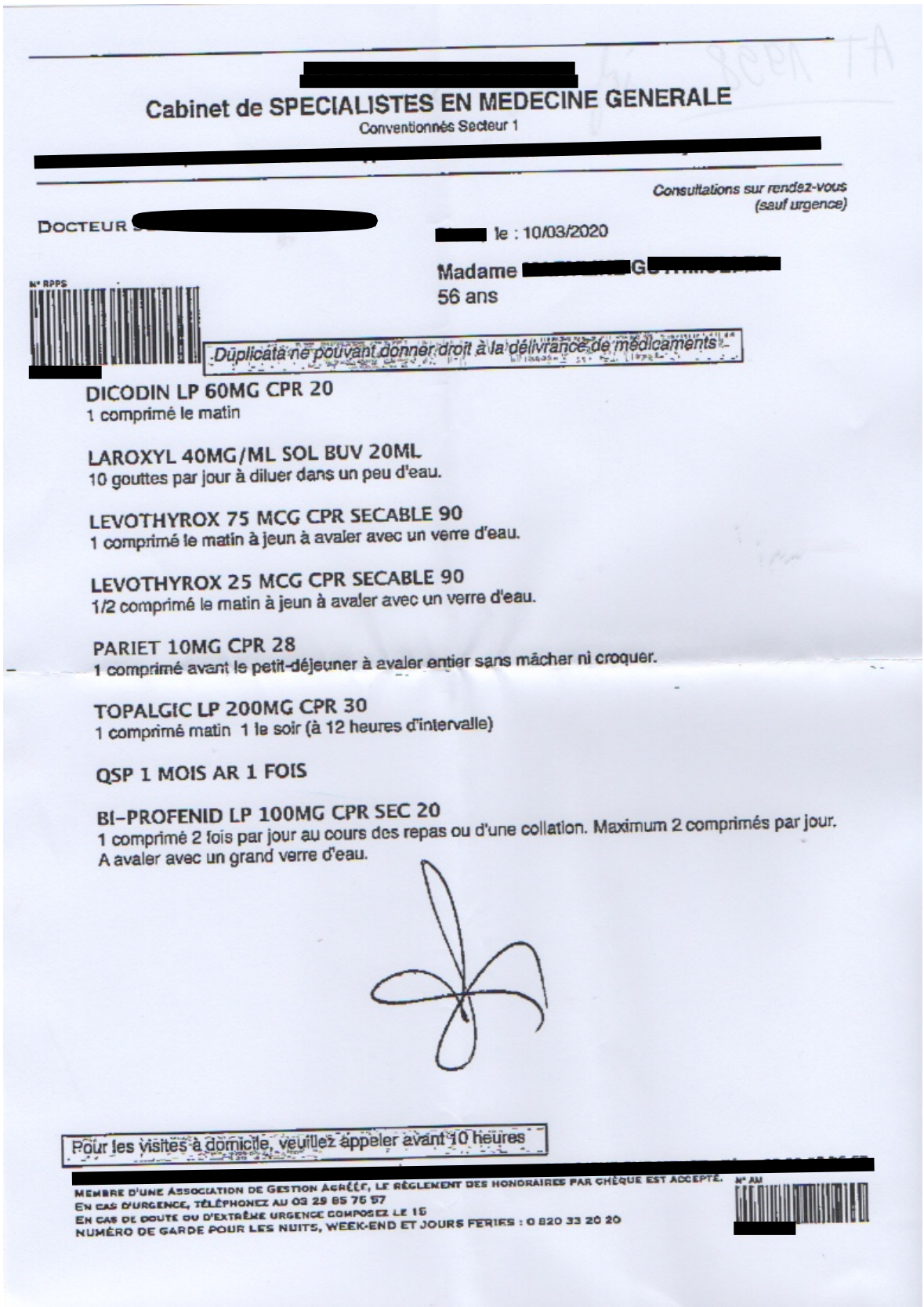
Commentaires :

Lorsque je délivre cette ordonnance à Mr S., je suis très surprise, c'est la première fois que je suis amenée à délivrer de l'ACTIQ®, pour moi ce genre de traitement n'étant observé que dans les contextes de cancer, je cherche à en savoir plus auprès de Mr S. Il n'a aucune idée de ce qu'est son traitement, il m'affirme simplement : « j'ai une sciatique, ça ne passe pas ».

J'ai donc cherché à joindre le prescripteur, ce dernier a confirmé maintenir le traitement. Dans ce contexte le prescripteur ne respecte pas l'indication de l'ACTIQ®, cette molécule est inappropriée pour traiter une sciatique.
Je commets de plus une erreur de délivrance en voulant dispenser les 56 comprimés d'ACTIQ®, alors que le fentanyl *per os* est soumis à un fractionnement de 7 jours, heureusement je suis corrigée par une collègue pharmacienne.

Dans le cas d'une prescription hors AMM, le pharmacien est en droit de refuser de délivrer le traitement. Lorsqu'un prescripteur maintient sa prescription en dépit de l'avis du pharmacien, le pharmacien peut stipuler sur l'ordonnance qu'il a contacté ce dernier en mentionnant date et heure. Mais légalement parlant, le pharmacien porte la quasi totalité de la responsabilité en cas de problème en tant que dernier interlocuteur du patient. Il engage sa responsabilité professionnelle et encoure des sanctions à la fois disciplinaire devant son Ordre et pénale devant un tribunal.

5) Cas cliniques n°5



[redacted]

Cabinet de SPECIALISTES EN MEDECINE GENERALE

Conventionnés Secteur 1

[redacted]

Consultations sur rendez-vous (sauf urgence)

DOCTEUR [redacted]

[redacted] le : 10/03/2020

Madame [redacted]

56 ans

N° RPPS [redacted]

Duplicata ne pouvant donner droit à la délivrance de médicaments

DICODIN LP 60MG CPR 20
1 comprimé le matin

LAROXYL 40MG/ML SOL BUV 20ML
10 gouttes par jour à diluer dans un peu d'eau.

LEVOTHYROX 75 MCG CPR SECABLE 90
1 comprimé le matin à jeun à avaler avec un verre d'eau.

LEVOTHYROX 25 MCG CPR SECABLE 90
1/2 comprimé le matin à jeun à avaler avec un verre d'eau.

PARIET 10MG CPR 28
1 comprimé avant le petit-déjeuner à avaler entier sans mâcher ni croquer.

TOPALGIC LP 200MG CPR 30
1 comprimé matin 1 le soir (à 12 heures d'intervalle)

QSP 1 MOIS AR 1 FOIS

BI-PROFENID LP 100MG CPR SEC 20
1 comprimé 2 fois par jour au cours des repas ou d'une collation. Maximum 2 comprimés par jour.
A avaler avec un grand verre d'eau.

Pour les visites à domicile, veuillez appeler avant 10 heures

[redacted]

MEMBRE D'UNE ASSOCIATION DE GESTION AGRÉÉE, LE RÈGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUE EST ACCEPTÉ.
EN CAS D'URGENCE, TÉLÉPHONEZ AU 03 29 85 75 57
EN CAS DE DOUTE OU D'EXTRÊME URGENCE COMPOSEZ LE 15
NUMÉRO DE GARDE POUR LES NUITS, WEEK-END ET JOURS FERIES : 0 820 33 20 20

N° AM [redacted]

***Figure 50** : Ordonnance cas clinique n°5*

Patient : Madame G. âgée de 56 ans, infirmière.

Mme G. est une patiente régulière de l'officine, elle se présente tous les 2 mois avec l'ordonnance ci-dessus.

- **Historique** : accident du travail en 1998 lorsque Mme G. exerçait aux urgences.

Prescripteur : médecin généraliste, médecin traitant.

Traitement :

- **DICODIN® LP 60 mg :** 1 comprimé le matin**.**
  - DCI : Dihydrocodéine,
  - Classe : Antalgique de palier II,
  - Indication : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée chez l'adulte et les enfants de plus de 15 ans,
  - Forme galénique : Comprimés à libération prolongée,
  - Posologie :
    - Correcte ☑,
    - Posologie maximale : 1 comprimé toutes les 12 heures.

- **LAROXYL® 40 mg/mL :** 10 gouttes par jour**.**
  - DCI : Amitriptylline,
  - Classe : Antidépresseur tricyclique,
  - Indication : Dans le cas présent, traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte,
  - Forme galénique : Gouttes buvables,
  - Posologie : 10 gouttes par jour, soit 10 mg par jour ☑.

- **LEVOTHYROX® 75 µg et 25 µg :** 1 comprimé le matin, ½ comprimé le matin**.**
  - DCI : Levothyroxine,
  - Classe : Hormone thyroidienne,
  - Indication : Hypothyroïdie,
  - Forme galénique : Comprimés sécables,
  - Posologie : 77,5 µg le matin à jeun ☑.

- **PARIET® 10 mg :** 1 comprimé le matin.
    - DCI : Rabéprazole,
    - Classe : Inhibiteur de la pompe à protons,
    - Indications : Brûlures gastriques, RGO,
    - Forme galénique : Comprimés gastro-résistants,
    - Posologie : 1 le matin ☑.

- **TOPALGIC® LP 200mg :** 1 comprimé matin et soir**.**
    - DCI : Tramadol
    - Classe : Antalgique de palier II,
    - Indication : Traitements des douleurs modérées à sévères,
    - Forme galénique : Comprimés à libération prolongée,
    - Posologie : 1 comprimé matin et soir à 12 heures d'intervalles → **Posologie maximale**.

- **BI-PROFENID® LP 100 mg :** 1 comprimé matin et soir**.**
    - DCI : Ketoprofène,
    - Classe : AINS
    - Indications : Traitement ponctuel des douleurs d'origine inflammatoire type rhumatismes, lombalgies,
    - Forme galénique : Comprimés à libération prolongée,
    - Posologie : 1 comprimé matin et soir en mangeant ☑.

Support : ordonnance classique, pas de produit stupéfiant ☑

Commentaires :

Lorsque j'ai questionné Mme G. lors de la délivrance de la présente ordonnance sur les raisons de ses douleurs, elle m'a confié : « ne peut plus pouvoir se passer de codéine et de tramadol », elle a ajouté « j'ai essayé de diminuer de moi-même, mais il me manque quelque chose, je ne suis pas bien si je n'ai pas ça, j'ai conscience d'être dépendante ».

Face à un patient en situation de dépendance, le pharmacien qui est un professionnel de santé accessible, doit tout d'abord rassurer le patient et l'amener à se confier davantage. Puis, il peut lui conseiller d'aborder ce problème avec son médecin traitant à la prochaine consultation et évoquer avec le au patient l'existence des centres d'addictovigilance, spécialisé dans le domaine.

Discussion

Selon une étude rétrospective menée par l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OMFA) basée sur les données de la Sécurité Sociale (71), 19,2 % de français ont bénéficié d'un remboursement d'un antalgique opioïde en 2004 contre 17,1 % en 2015. Cette diminution globale est plus précisément relative à la diminution des remboursements d'opioïdes faibles durant cette période (moins 12 % de 2004 à 2015) ; diminution largement attribuée au retrait du dextropropoxyphène en 2011 qui représentait le 1er antalgique de palier II (à 76,4 %) en termes de consommation de 2004 à 2008.

Pour autant, même s'ils n'ont pu compenser cette diminution, les autres opioïdes faibles n'ont cessé de voir leurs prescriptions augmenter avec une évolution de plus de 113 % pour le tramadol et plus de 127 % pour la codéine.

A l'inverse, l'utilisation des opioïdes de palier III a augmenté d'environ 74 % en France, toujours de 2004 à 2015 avec plus de 15 % de remboursements pour la morphine, plus de 1550 % pour l'oxycodone et plus de 63 % pour le fentanyl. (71)

Si nous transposons la situation globale de la France à celle étudiée dans la pharmacie X, on peut effectivement constater que les prescriptions d'opioïdes faibles sont en hausse de 2009 à 2015, avec une tendance à la baisse passée cette période.
Mais contrairement aux chiffres obtenus en France, le tramadol est l'opioïde faible qui connaît la plus forte évolution jusqu'en 2015.

Concernant les opioïdes forts, l'augmentation globale observée en France est également observable dans l'officine X. Effectivement, le pic de l'usage de l'oxycodone rapporté en France, est très caractéristique dans l'officine X au cours de l'année 2013. La morphine, quant à elle, voit également son nombre de prescriptions augmenter sur les dix dernières années. Enfin, les chiffres concernant le fentanyl sont contrastés, il reste toutefois, comme globalement en France, l'antalgique le moins prescrit.

Conclusion

La délivrance d'analgésiques opioïdes fait partie des missions quotidiennes des pharmaciens d'officine, sans doute car la douleur est unanime et qu'aucun professionnel de santé ne lui est insensible.

Dans ce travail, nous nous sommes précisément intéressés à cinq molécules : la codéine, le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl en rappelant leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques et les règles de leur bon usage. Nous avons pu constater que certaines possèdent des caractères communs, avec des structures chimiques voisines, des effets indésirables semblables, tandis que d'autres se démarquent par leur mode d'action ou leurs formes galéniques.

En dix ans, la réglementation concernant ces antalgiques n'a cessé d'évoluer avec premièrement le retrait en 2017 de toutes les formes de codéine en vente libre et tout récemment la limitation de la durée de prescription du tramadol, ces mesures révélant que les autorités sanitaires ont pris conscience des inévitables dérives associées à ces molécules.

On a pu constater dans la dernière partie de cette thèse, en s'intéressant à la situation d'une officine située dans le département de la Meuse, situation transposable au contexte général en France, que le tramadol est l'opioïde faible le plus employé depuis le retrait du dextropropoxyphène en 2011. Du côté des analgésiques opioïdes forts, la morphine reste l'antalgique de référence malgré une explosion des consommations d'oxycodone sur la dernière décennie.

Le pharmacien, qui représente aujourd'hui le professionnel de santé le plus accessible, ne doit pas être un simple détenteur de ses substances, il se doit d'être particulièrement vigilant lorsqu'il s'agit de la délivrance d'analgésiques opioïdes. Tant dans l'analyse de la prescription que la préparation des doses à administrer, son acte ne doit jamais être privé des conseils nécessaires et du rappel des mesures hygiéno-diététiques associés à ces molécules. Enfin, il se doit d'avertir ses patients quant aux risques inévitables liés à ces médicaments pas comme les autres.

Bibliographie

1. RESPADD. Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, qu'il faut faire. 2018. 52 p.
2. AFVD. La prise en charge de la douleur en France. 2015.
3. SFETD. Livre blanc de la douleur 2017. Med-Line. FRANCE; 2017. 279 p.
4. SFETD. Définition | SFETD [Internet]. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/definition
5. ROCHAS B. Prise en charge de la douleur, où en est-on ? Jusqua Mort Accompagner Vie [Internet]. 29 déc 2014 [cité 10 août 2019];N° 118(3):91-8. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-jusqu-a-la-mort-accompagner-la-vie-2014-3-page-91.htm
6. PEDIADOL. Définition, composantes de la douleur. Qu'est ce que la douleur ? [Internet]. PEDIADOL. La douleur de l'enfant. [cité 7 juin 2019]. Disponible sur: https://pediadol.org/la-douleur-definition/
7. KAHLO F. La colonne brisée. 1944.
8. MUDRY P. Les voix de la douleur entre médecins et malades : le témoignage de l'Antiquité. Pallas Rev Détudes Antiq [Internet]. 15 mai 2012 [cité 10 août 2019];(88):15-26. Disponible sur: http://journals.openedition.org/pallas/2411
9. REY R. Histoire de la douleur [Internet]. La Découverte; 2011 [cité 10 août 2019]. 420 p. Disponible sur: https://www.cairn.info/histoire-de-la-douleur--9782707168863.htm
10. DE BRUEKER V. L'histoire de la prise en charge globale de la douleur et le cas particulier en réanimation [Pharmacie]. [Angers]: ANGERS; 2016.
11. LORIN F. Histoire de la douleur : de l'Antiquité à nos jours [Internet]. PsychiatrieMed. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/76-histoire-de-la-douleur-de-lantiquite-a-nos-jours-dr-fabrice-lorin.html
12. CONTENTE L. La douleur au XIXème siècle. Evolution de son concept et de sa prise en charge dans un contexte de mutation de la pensée médicale et sociale. 2017.
13. CAVAILLON J-M. RÉACTION INFLAMMATOIRE. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/reaction-inflammatoire/
14. LAMOUILLE V. Histoire de la prise en charge de la douleur dans son contexte de savoir et de pensée médicale et sociale [Médecine]. [Nancy]: LORRAINE; 2001.
15. Héroïne de Bayer. 1878.
16. DGOS. Douleur : de quelle douleur parle-t-on ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/de-quelles-douleurs-parle-t-on
17. douleur_chronique_recommandations.pdf [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible

sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_recommandations.pdf
18. VIDAL EUREKASANTE. Les causes de la douleur [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur.html
19. LAZORTHES Y, SOL J-C, SCHMITT L. Sémiologie de la douleur. Evaluation et suivi d'une douleur chronique.
20. Schéma synthétique de la physiologie de la douleur [Internet]. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: http://recap-ide.blogspot.com/2014/11/la-douleur-physiologie.html
21. SOL J-C, CHAYNES P, LAZORTHES Y. Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques.
22. PAYEN J-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur [Internet]. 2002 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm#
23. LE BARS D, WILLER J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesth-Réanimation [Internet]. oct 2004 [cité 14 août 2019];1(4):227-66. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1638620504000200
24. PAYEN J-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm
25. CALVINO B. Les bases neurales de la douleur. 2006 [Internet]. [cité 13 août 2019];4(1):7-20. Disponible sur: https://docplayer.fr/49257294-Les-bases-neurales-de-la-douleur.html
26. MAURETTE P. Physiologie de la nociception. BORDEAUX.
27. DANIGO A, MAGY L, DEMIOT C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses - Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. 2013;596-606.
28. Collège Français des Pathologistes. La réaction inflammatoire. Les inflammations. 2011.
29. Fibres nerveuses sensitives [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur: https://www.bio-top.net/Schemas/fibres_nerveuses_sensitives.gif
30. Ethique médicale et responsabilité : refus de soins, l'euthanasie et l'étude de la douleur [Internet]. Disponible sur: http://tpemmn.blogspot.com/p/biblioagraphie.html
31. Schéma explicatif de la théorie du « gate control » [Internet]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain8B.html
32. BABRE F. Physiologie de la douleur. 2012 sept.
33. KARADAG E. Pharmacologie des opiacés [Internet]. 2016 [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: http://users.skynet.be/toxicomanie/pharmaco-new.htm

34. HAJJ A. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opiöides dans le traitement de la douleur et les traitements de subsitution [Pharmacologie - Biologie cellulaire]. PARIS DESCARTES; 2012.
35. QUENEAU P, SERRIE A, TREVÈS R, BONTOUX D. Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades [Internet]. Académie Nationale de Médecine; 2018 oct [cité 13 août 2019]. Report No.: 18-11. Disponible sur: http://www.academie-medecine.fr/les-douleurs-chroniques-en-france-recommandations-de-lacademie-nationale-de-medecine-pour-une-meilleure-prise-en-charge-des-malades/
36. INSERM. Douleur, pour qu'elle ne soit plus vécue comme une fatalité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur
37. PAUTEX S. Douleur aigue. Service de médecine de premier recours. 2017.
38. HAS. Liste d'échelles validées pour mesurer la douleur. 2019.
39. PSYCHOMEDIA. Douleur : comparaison des échelles d'évaluation de l'expérience subjective. 1 nov 2015;
40. PEDIADOL. FPS-R (FACES PAIN SCALE-REVISED) : L'échelle des visages [Internet]. Disponible sur: https://pediadol.org/fps-r-faces-pain-scale-revised-echelle-des-visages/
41. Prise en charge de la douleur au SAU [Internet]. 2012. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/prise-en-charge-de-la-douleur-au,926.html
42. InfoKara. 10 ans de recherches au service des personnes âgées douloureuses. Perspectives. 2005;20:95-102.
43. Soulager par des techniques non médicales - Douleur [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-par-des-techniques-non-medicales
44. GOMEZ G. Opium, opiacés, opioïdes [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm
45. ATLAS DES PLANTES DE FRANCE. Papaver somniferum. 1891.
46. CHOUVY P-A. Le pavot à opium et l'homme : origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar | www.geopium.org [Internet]. 2011 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: http://www.geopium.org/2011/11/le-pavot-a-opium-et-lhomme-origines-geographiques-et-premieres-diffusions-dun-cultivar/
47. Morphine - Société Chimique de France [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: http://www.societechimiquedefrance.fr/morphine.html
48. BENKIMOUN P. Une technique révolutionnaire permettrait de produire de la morphine à partir de sucre. Le Monde.fr [Internet]. 25 juin 2015 [cité 13 août 2019];

Disponible sur: https://www.lemonde.fr/medecine/article/2015/06/25/une-technique-revolutionnaire-permettrait-de-produire-de-la-morphine-a-partir-de-sucre_4662191_1650718.html
49. CHOUVY P-A. Insécurité alimentaire et production illicite d'opium en Asie. juin 2010;(673):229-47. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-annales-de-geographie-2010-3-page-229.htm
50. SAHRAOUI W. Alcaloïde isoquinoléique type MORPHINANE - pavot à opium.
51. CHEMSPIDER. Structure chimique du noyau morphinane [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=16735917
52. FRAMARIN J. La codéine à l'officine: usages et mésusages [Pharmacie]. [BORDEAUX]: Bordeaux;
53. BUZIN A. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. juill 12, 2017.
54. CHEMSPIDER. Structure chimique de la codéine [Internet]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4447447.html?rid=94883201-69b7-44b2-8179-aaf4a5c3aeb2
55. ROUSSIN A, DOUAZAN D'OUINCE OD, GÉNIAUX H, HALBERER C. Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. Therapies [Internet]. mars 2015 [cité 13 août 2019];70(2):203-11. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595716310472
56. ANSM. TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France [Internet]. 2020 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information
57. SCHAAD N. Le tramadol : un analgésique atypique. 2015.
58. CHEMSPIDER. Structure chimique du tramadol [Internet]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=tramadol
59. Fournier-Charrière E. Le tramadol en pédiatrie [Internet]. PEDIADOL. La douleur de l'enfant. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://pediadol.org/le-tramadol-en-pediatrie/
60. CHEMSPIDER. Structure chimique de la morphine [Internet]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4450907.html?rid=229fd5fd-256e-43a7-9f22-9c0d166645a0
61. CHEMSPIDER. Structure chimique de l'oxycodone [Internet]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4447649.html?rid=ea41e0d4-c3c8-486b-b988-eb3d8a27db20
62. DELORME T, AMMAR D, COLLIN E, MICHENOT N. L'oxycodone dans le cadre du changement d'opioïde en oncologie. 2016;

63. CHEMSPIDER. Structure chimique du fentanyl [Internet]. Disponible sur: http://www.chemspider.com/Search.aspx?q=fentanyl
64. TITA K. Les nouvelles formes galéniques des médicaments antalgiques [Pharmacie]. LORRAINE; 2012.
65. MÉDECINE URGENCE. Score et calculateurs médicaux [Internet]. MÉDECINE URGENCE. 2019 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://medecinedurgence.fr/espace-documentaire/scores
66. Risque des médicaments - Surdosage [Internet]. Pharmacomédicale.org. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/49-surdosage
67. VIDAL. Naloxone [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/8896/naloxone/
68. MEDDISPAR. Médicament à dispensation particulière à l'officine [Internet]. Disponible sur: http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance
69. Registre comptable des substances et médicaments classés comme stupéfiants [Internet]. La boutique Berger Levrault. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: https://boutique.berger-levrault.fr/documents-et-accessoires/sante-social/pharmacie-hospitaliere/stupefiants-substances-veneneuses/documents-complementaires-pour-la-gestion-des-stupefiants/registre-comptable-des-substances-et-medicaments-classes-comme-stupefiants.html
70. EUREKASANTE. CODENFAN [Internet]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf550009-CODENFAN.html
71. BARREAU M, CHENAF C, KABORE J-L, BERTIN C, DELORME J. Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. Lett Pharmacol. 12/17;31(4):110-2.

N° d'identification :

TITRE

DOULEUR ET ANALGÉSIQUES OPIOÏDES :
EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS
DANS UNE OFFICINE DE MEUSE

Thèse soutenue le 05 JUIN 2020

Par Margot LACROIX

RESUME :

La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. On la qualifie parfois d'aiguë et dans d'autres cas on parle de douleur chronique, ainsi divers mécanismes physiopathologiques ont été mis en évidence pour expliquer son origine. Des méthodes d'évaluation ont été mises au point afin de guider les professionnels de santé vers sa bonne prise en charge, médicamenteuse ou non ; ces points constituent la première partie de cette thèse.

Au sein de la vaste classe thérapeutique des médicaments analgésiques, nous nous sommes intéressés, dans la deuxième partie de ce travail, aux médicaments opioïdes. Parmi eux, certains sont des alcaloïdes purs de l'opium comme la morphine tandis que les autres sont obtenus par synthèse ou hémi-synthèse à l'image du fentanyl. On les distingue en opioïdes dit « faibles » comme la codéine et le tramadol et opioïdes « forts » comme la morphine, l'oxycodone et le fentanyl, ces derniers relevant tous de la réglementation des « médicaments stupéfiants » dont la prescription et la délivrance sont régies par des aspects réglementaires stricts énoncés dans cette partie.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'évolution du nombre de prescriptions de ces cinq molécules dans une officine située en Meuse sur les dix dernières années. Nous avons ainsi superposé les consommations de codéine et tramadol d'une part et celles de la morphine, de l'oxycodone et du fentanyl d'autre part. Enfin, pour nous imprégner un peu plus du sujet principal de ce travail, nous avons choisi de développer quelques cas cliniques rencontrés à l'officine.

MOTS CLES : DOULEUR, ANALGÉSIQUES OPIOÏDES, OPIOÏDES FAIBLES, OPIOÏDES FORTS, EVOLUTION, MEUSE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mme CAMBRESY Céline		**Expérimentale**	☒
		Bibliographique	☐
		Thème	6

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales**	**2 – Hygiène/Environnement**
	3 – Médicament	**4 – Alimentation – Nutrition**
	5 - Biologie	**6 – Pratique professionnelle**

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : **05 juin 2020**

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Margot LACROIX

Sujet : Douleur et analgésiques opioïdes, évolution des prescriptions dans une officine de Meuse

Jury :

Président : M. François DUPUIS, Pharmacien, MCU
Directeur : Mme Céline CAMBRESY, Pharmacien
Juges : Mme Marie SOCHA, Pharmacien, MCU-PH
Mme Karine AUFFRET, Médecin

Vu,

Nancy, le 4/05/20

Le Président du Jury Directeur de Thèse Co-Directeur de thèse

F. Dupuis C. Cambresy M. Socha

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Pr Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 11 mai 2020

Le Président de l'Université de Lorraine,

Le Président de l'Université de Lorraine
Pierre MUTZENHARDT

Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :