http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d’Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Thèse n°105

THESE

pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le **30 Octobre 2020** par

Mme Elisa POIRIER
Née le 28 Décembre 1994 à Lyon 8ème (69)

*****

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET CRISES DES OPIOIDES

*****

JURY

Mme SIRANYAN Valérie, Présidente, Professeure universitaire
Mr LOCHER François, Professeur Émérite
Mr BLONDEAU Marc, Docteur en Pharmacie
Mme DESSOLIN Natacha, Docteur en Pharmacie

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université — Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique — Hamda BEN HADID
- Vice-président du Conseil d'Administration — Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche — Jean-François MORNEX
- Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire — Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M Behzad Shariat
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directeur : Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Christophe VITON
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences financières et d'assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
  Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
  Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  Madame Anne DENUZIERE (MCU)
  Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
  Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
  Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE**
  Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
  Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
  Monsieur Fabrice PIROT (PU – PH)
  Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
  Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
  Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
  Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
  Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
  Madame Giovanna LOLLO (MCU)
  Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
  Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
  Monsieur Eloïde THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**
  Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
  Madame Laurence HEINRICH (MCU)
  Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
  Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
  Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
  Madame Valérie SIRANYAN (Pr)
  Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
  Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
  Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
  Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
  Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
  Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
  Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
  Monsieur Vincent GROS (MCU – enseignant contractuel temps partiel)
  Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
  Madame Pascale PREYNAT (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
  Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
  Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
  Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)
  Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
  Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
  Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
  Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
  Madame Christelle MARMINON (MCU)
  Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
  Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
  Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
  Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
  Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
  Monsieur François HALLE (MCU)
  Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
  Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
  Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
  Madame Isabelle KERZAON (MCU)
  Monsieur Serge MICHALET (MCU)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
  Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
  Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
  Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
  Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
  Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
  Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
  Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
  Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
  Madame Léa PAYEN (PU-PH)
  Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
  Monsieur Christian BARRES (Pr)
  Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
  Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU - PH)
  Monsieur Michel TOD (PU – PH)
  Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
  Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
  Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
  Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIELS**

  Monsieur Aline INIGO PILLET (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
  Madame Pauline LOUBERT (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICAES A

- **IMMUNOLOGIE**
  Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
  Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
  Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
  Madame Sarah HUET (MCU-PH)
  Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
  Monsieur Frédéric LAURENT (PU - PH - HDR)
  Madame Florence MORFIN (PU - PH)
  Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU - HDR)
  Monsieur Didier BLAHA (MCU)
  Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)
  Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU - PH)
  Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
  Madame Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
  Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
  Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
  Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
  Madame Camille LOURS (AHU)
  Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICAES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**
  Madame Pascale COHEN (Pr)
  Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
  Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
  Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
  Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
  Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
  Monsieur Hubert LINCET (MCU - HDR)
  Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
  Madame Angélique MULARONI (MCU)
  Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
  Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
  Monsieur Alexandre JANIN (AHU)
  Madame Nadjet LEBSIR (ATER)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
  Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
  Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE LA PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU- enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

Pr : Professeur
PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

REMERCIEMENTS

A ma présidente et directrice de thèse, Mme Valérie Siranyan,
Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour vos précieux conseils, votre temps et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de faire cette thèse.

Aux membres de mon Jury,
Mr François Locher, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Vous avez toujours été d'une grande disponibilité et d'une immense générosité à l'égard de vos étudiants. Je suis fière d'avoir fait partie de vos étudiants.

Mr Marc Blondeau, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Jet e remercie également de toujours m'avoir soutenue pour Boite à colles comme lors de mes études de pharmacie. Je suis fière de pouvoir aujourd'hui clôturer ces années d'études en ta présence.

Mme Natacha Dessolin, je te remercie d'avoir accepté de prendre part à ce projet. Merci de m'avoir accompagnée dans mes débuts d'officine, de m'avoir tant appris et d'être devenue une amie.

A tous mes professeurs de la fac,
Merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et m'avoir permis d'en arriver où j'en suis aujourd'hui.

A mes parents,
Merci pour votre soutien sans faille. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je n'aurais pu rêver meilleurs parents que vous, notre complicité, nos rires, nos voyages, tous les souvenirs partagés… Vous êtes un modèle de réussite à mes yeux. Vous avez su être là dans les meilleurs moments de ma vie, comme les moins bons et avez toujours été du meilleur conseil possible. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible. Je vous aime.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Nina,
Si loin depuis tant d'années et pourtant si présente dans mon cœur. Sois heureuse dans tout ce que tu entreprends.

Papy & Mamy,
J'espère de tout mon cœur avoir pu vous rendre fières. Merci de toujours m'avoir accueillie à bras ouverts lors de mes périodes de révisions ou mes vacances. Merci d'avoir toujours été si accueillants.

A tous mes Pharma-Potes, vous vous reconnaitrez :
Des étapes de notre vie franchies tous ensemble, mains dans la main, depuis le début ou plus tardivement. Je suis si fière d'être entourée de gens comme vous. Je partage de superbes souvenirs avec chacune et chacun d'entre vous. Merci à tous nos futurs souvenirs, week-ends, vacances et soirées passés ensemble…

Julie,
Si différentes et pourtant si proches, notre complémentarité fait notre force, fait et fera de notre amitié un lien inébranlable : des larmes de tristesse, de fou rire ou de joie ; nos conversations interminables autour de toutes sortes de repas… Mais encore, nos vies de ministres, notre premier semi-marathon terminé main dans la main, notre colocation virtuelle… mais surtout ma quarantine de luxe pendant cette COVID-19. Merci d'avoir été là, d'être là et de l'être encore longtemps…

Sarah K,
Il paraît qu'avec l'amitié ce qui est bien c'est que l'on ne se souvient jamais comment ça a commencé, « si vrai » non ? Un pilier de ma vie, toujours là, une fidélité sans limite. Garde cette bonne humeur et ce sourire qui te caractérisent tant. J'espère t'apporter tout ce que tu attends d'une amie de la même manière que tu le fais pour moi.

Aurélie V,
Ta folie, ta bonne humeur, tes cris, tes galères « d'handicapée », tes rires à ne plus en finir et surtout tes 400 coups. De trop nombreux souvenirs de soirées et d'évènements pharma à tes côtés mais aussi des sessions de révision d'enfer, des

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

soirées craquages et tellement de rires partagés. Merci d'être un petit rayon de soleil au quotidien.

Lola, ma première copine de pharma, aujourd'hui devenue mon amie, une des meilleures et sûrement pour la vie. J'admire ta force de caractère et ta volonté. Des épreuves franchies ensemble, mais également de magnifiques moments de complicité. Un jour ce semi-marathon on le fera et ce n'est pas un tendon ou une COVID qui nous arrêtera !

PA,
Le rayon de soleil de mes années de pharma, le trinôme inséparable avec **Nico**, ma team Po'. Des histoires à n'en plus finir, des rires et des lendemains de soirées mémorables... Merci d'avoir toujours été là dans les bons comme les moins bons moments, d'être souriant chaque jour de la vie et d'être la personne que tu es, tout simplement.

Laurian,
Rencontrés un peu trop tard car j'aurais aimé connaître la pépite que tu es bien avant : une personne généreuse, drôle, ambitieuse, fidèle, avec des idées… Merci pour tous ces moments partagés ensemble, pour avoir été là, toujours. Spéciale dédicace aux Pinda d'Utrecht et à nos 20 kms de marches quotidiennes…

Eugénie,
Ma binôme de TP, mon binôme de stage 5AHU (avec nos deux superbes acolytes de luxe **Rita & Issam),** ma colocataire éclair. On a toujours partagé les mêmes galères de cursus mais en sommes finalement sorties toute les deux avec brio, bientôt ta thèse toi aussi !! Avec toi tout a été plus simple et fluide alors merci d'être toi…

Dudu,
Merci pour tous ces moments partagés, pour ta présence constante et ton amitié fidèle. Je suis fière de ce que tu es devenue et de t'avoir comme amie. Sois fière également de qui tu es. Ton amitié m'est précieuse.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Inès, tu es devenue ma reine du covoiturage EMlien, une copine puis une amie, une vraie. Sans toi ces journées et ces trajets pour aller à l'EM n'auraient pas eu la même saveur. A ta folie, à ton sourire, à nos craquages, à nous…

Cécile, merci pour ton amitié malgré la distance Paris-Lyon, toujours un plaisir de te voir petit perroquet ;)

Marie,
Merci pour ta bonne humeur et ta présence. Ces belles années de pharma passées à tes côtés avec la team Po', heureuse de pouvoir te compter parmi mes amis.

Ali,
Merci pour ta fidélité sans limite, ta présence malgré la distance Lyon-Toulouse. Reste cette personne, fidèle, souriante, qui met de la bonne humeur dans la vie des gens. J'espère te garder à mes côtés pour très longtemps.

Marion & Jeanne,
Merci pour ces belles années passées ensemble et ces superbes vacances à Arcachon qui ont soudé notre amitié.
Marion, cette superbe aventure du 4L Trophy nous liera à jamais : ces moments de complicité, ces nuits en tente, ces champs de mines franchis en quinconce… Je suis fière de la jolie personne que tu es, qui a su se dépasser et sortir de ta zone de confort. Tu me manques. A ton tour du monde, à notre amitié et à la vie avec Jeannette (x2).
Jeanne, mon petit parasite préféré, ma petite boule d'énergie. A nos balades dans Lyon, nos soirées sous le plaid avec nos petits fondants, nos histoires improbables et tous les moments passés ensemble. Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie. Sache que je serai toujours plus heureuse que toi que tu fasses le parasite. ;-)

Gallien,
Compliqué de résumé 10 ans en quelques lignes mais merci d'être là. A nos week-ends parisiens et lyonnais passés et futurs.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Elise,
Merci d'être là depuis toutes ces années, je suis heureuse de pouvoir encore te compter parmi mes amis les plus proches. Je n'oublierai pas tous ces bons moments passés ensemble et ceux qui restent à venir… A notre amitié et cette de Riley et Oslo.

Anouk, Marielle, Estelle,
A nos moments passés ensemble depuis le lycée…Notre amitié a survécu à nos parcours professionnels et nos caractères si différents, à la distance, et tout simplement à nos vies personnelles. C'est comme ça que je sais que vous serez toujours là. Vous retrouver autour d'un verre ou d'un repas est toujours un immense bonheur. Pour toujours et à jamais comme on dit ?

Thomas, mon runner lyonnais, tu es devenu en si peu de temps une personne essentielle à ma vie, à nos run futurs et surtout passés, à notre colocation sans coloc' et nos discussions interminables, pour encore longtemps je l'espère…

A la famille Guidici,
Martin, merci d'être qui tu es et de faire partie de ma vie, je suis un peu plus heureuse chaque jour à tes côtés.
Anne, Patrick, Constance, merci de m'avoir acceptée et intégrée dans votre famille avec tant de simplicité. A Locquirec !

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont partagé des moments de ma vie. Merci. Vous avez tous contribué d'une façon ou d'une autre à me permettre d'être là où j'en suis aujourd'hui.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 8

SOMMAIRE 13

LISTE DES FIGURES 17

LISTE DES TABLEAUX 20

LISTE DES ABREVIATIONS 21

INTRODUCTION 22

PARTIE I – LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR EN FRANCE 23

1. DEFINITION DE LA DOULEUR 23
2. LES OBLIGATIONS ET RESPONSABILITES DES PROFESSIONNELS DE SANTE 24
2.1. PREMIER PLAN TRIENNAL : 1998-2000 24
2.2. DEUXIEME PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR : 2002-2005 26
2.3. TROISIEME PLAN QUINQUENNAL DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR : 2006-2010 28
2.4. QUATRIEME PLAN DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR 30
2.5. BILAN 30
3. NEUROPHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR 31
3.1. VOIE DE LA DOULEUR 31
3.2. LES NOCICEPTEURS 32
3.3. LA TRANSMISSION 32
3.4. MECANISME DE CONTROLE INHIBITEUR DE LA CORNE POSTERIEURE DE LA MOELLE EPINIERE 34
4. LES COMPOSANTES DE LA DOULEUR 36
4.1. SENSORIELLE ET DISCRIMINATIVE 36
4.2. AFFECTIVE ET EMOTIONNELLES 37
4.3. COGNITIVE 37
4.4. COMPORTEMENTALE 37
5. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR 38
5.1. DOULEUR AIGUE 38
5.2. DOULEUR CHRONIQUE 38
6. ÉVALUATION DE LA DOULEUR 39
6.1. ÉCHELLES D'AUTOEVALUATION 39
6.1.1. ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA) 39
6.1.2. ÉCHELLE NUMERIQUE (EN) 40
6.1.3. ÉCHELLE VERBALE SIMPLE (EVS) 40
6.2. ÉCHELLES D'EVALUATION MIXTE 41
6.2.1. ÉCHELLE D'OBSERVATION COMPORTEMENTALE (EOC) 41
6.2.2. ÉCHELLE COMPORTEMENTALE D'EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGEE (ECPA) 42
6.2.3. ÉCHELLE DOLOPLUS 42
6.2.4. ÉCHELLE ALGOPLUS 42

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

6.2.5. ÉCHELLE COMPORTEMENTALE BEHAVIOR PAIN SCALE (BPS) 43
6.2.6. QUESTIONNAIRE DN4 43

PARTIE II – STRATEGIES THERAPEUTIQUES ANALGESIQUES 44

1. GENERALITES : CLASSIFICATION 44
2. LES ANTALGIQUES NON OPIOÏDES 44
2.1. DEFINITION 44
3. LES ANTALGIQUES OPIOÏDES 45
3.1. GENERALITES 45
3.2. MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT A BASE D'OPIOÏDES 45
3.2.1. DECISION DE TRAITEMENT 45
3.2.2. MISE EN PLACE DU TRAITEMENT 46
3.2.3. CHOIX DE LA FORME GALENIQUE 47
3.2.4. CHOIX DE LA DOSE 47
3.2.5. ÉVALUATION ET SUIVI DU TRAITEMENT 48
3.2.6. INTERRUPTION DU TRAITEMENT 48
3.3. CARACTERISTIQUES DES MORPHINIQUES 49
3.3.1. ORIGINE DU PRINCIPE ACTIF 49
3.3.2. INDICATIONS 49
3.3.3. PROPRIETES DES MORPHINIQUES 50
3.3.4. MECANISME D'ACTION 51
3.3.5. PHARMACOCINETIQUE 51
3.3.6. EFFETS INDESIRABLES 52
3.4. ANTALGIQUES DE PALIER II 52
3.5. ANTALGIQUES DE PALIER III 54
4. ADAPTATION DES TRAITEMENTS ET ROTATION DES OPIOÏDES 59
5. PHENOMENE DE DEPENDANCE 60
5.1. DEPENDANCE PHYSIQUE 60
5.2. DEPENDANCE PSYCHOLOGIQUE 61
6. SURDOSAGE 62
7. SEVRAGE AUX OPIACES 62
7.1. ÉVALUATION DE LA DEPENDANCE 63
7.1.1. LA NALOXONE 64
7.1.2. LA BUPRENORPHINE 65
7.2. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR DES PATIENTS AVEC TSO 66
7.2.1. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET BUPRENORPHINE 66
7.2.2. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET BUPRENORPHINE 67
8. MODALITES DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION DES STUPEFIANTS LES PLUS UTILISES EN THERAPEUTIQUE 67
8.1. LA PRESCRIPTION PAR DES PROFESSIONNELS DE SANTE HABILITES 67
8.1.1. AUX ÉTATS-UNIS 67
8.1.2. EN FRANCE 67
8.2. PREVENTION 69
9. ASSOCIATIONS DE PATIENTS 71

PARTIE III – LA CRISE DES OPIOÏDES 72

1. LE CAS DE L'AMERIQUE DU NORD 72
1.1. ORIGINES 72

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

1.2. LA CRISE DES OPIACES EN QUELQUES CHIFFRES 72
1.2.1. MESUSAGES ET ABUS DE DROGUES 73
1.2.2. PRESCRIPTIONS MEDICALES 73
1.2.3. TAUX DE MORTALITE 75
1.2.3.1. PREMIERE PHASE 75
1.2.3.2. DEUXIEME PHASE 76
1.2.3.3. TROISIEME PHASE 76
1.3. ÉTUDES DES RAISONS POUVANT EXPLIQUER CETTE HAUSSE DE CONSOMMATION 78
1.3.1. LA DOULEUR COMME « CINQUIEME SIGNE VITAL » 78
1.3.2. DES DISCOURS INFONDES 79
1.3.3. TECHNIQUES « MARKETING » 79
1.3.4. LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES, COMME ELEMENT CAUSAL 81
1.3.5. ROLE INSUFFISANT DE LA FOOD DRUG ADMINISTRATION (FDA) DANS LA MISE A DISPOSITION DES OPIOÏDES 82
1.3.6. ACCES FACILITE ET DEVELOPPEMENT DU MARCHE NOIR 82
1.3.6.1. L'HEROÏNE ET LES OPIOÏDES DE SYNTHESE : LA SOLUTION DE REPLI 83
1.4. ÉLEMENTS D'INFORMATION SUR LES VICTIMES 84
1.4.1. L'ETAT DE RESIDENCE 84
1.4.2. LES USAGERS EN DANGER 84
1.4.2.1. UTILISATION A DES FINS MEDICALES DES OPIOÏDES 85
1.4.2.2. UTILISATION A DES FINS RECREATIVES DES PRODUITS PSYCHOTROPES 86
1.5. PRISE EN CHARGE DES ADDICTIONS ET DES SURDOSAGES 86
1.6. MESURES DE PREVENTION 87
1.6.1. COLLECTE DE DONNEES ET ANALYSE 88
1.6.2. PROGRAMMES DE SURVEILLANCE 88
1.6.3. GUIDE DE PRESCRIPTION 89
1.6.4. PROGRAMME DE SENSIBILISATION 89
1.6.5. MISE A DISPOSITION DE LA NALOXONE 90
1.6.6. RESULTATS DES PROGRAMMES ET POLITIQUES DE SANTE PUBLIQUE 90
1.7. BILAN DE LA SITUATION AUX ÉTATS-UNIS 92
2. UNE TELLE PROBLEMATIQUE DE SANTE PUBLIQUE POURRAIT-ELLE TOUCHER LA FRANCE ? 93
2.1. ÉTUDE DES RISQUES ET DU CONTEXTE 93
2.1.1. INFLUENCE DES ÉTATS-UNIS 93
2.1.2. AUGMENTATION DE LA CONSOMMATION 93
2.1.3. FALSIFICATIONS D'ORDONNANCES 93
2.2. CHIFFRES RELATANT LES PRESCRIPTIONS, HOSPITALISATIONS, INTOXICATIONS ET SURDOSAGES EN FRANCE 95
2.2.1. PRESCRIPTIONS 95
2.2.2. HOSPITALISATIONS 95
2.2.3. DECES ET INTOXICATIONS PAR SURDOSAGES 96
2.2.3.1. DECES 96
2.2.3.2. INTOXICATIONS 96
2.3. LES CONSOMMATEURS D'OPIOÏDES AYANT DEVELOPPE UNE DEPENDANCE 98
2.4. DONNEES DE CONSOMMATION 98
2.4.1. LA FRANCE PAR RAPPORT A L'EUROPE 98
2.4.2. CONSOMMATION FRANÇAISE 99
2.4.3. CONSOMMATIONS PAR SUBSTANCES 100
2.4.3.1. LES OPIOÏDES FAIBLES 101
2.4.3.2. LES OPIOÏDES FORTS 103
2.5. BILAN DE LA SITUATION EN FRANCE 106
3. COMPARAISON FRANCE ET ÉTATS-UNIS 107

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

PARTIE IV – LES OUTILS DE PREVENTION 109

1. LES ACTIONS MISES EN PLACE 109
1.1. RENFORCEMENT DE LA SURVEILLANCE SANITAIRE 109
1.1.1. RENFORCEMENT DU CIRCUIT D'ALERTE ET DE REPONSE A UNE CRISE OPIOÏDE 109
1.1.2. RENFORCEMENT DE LA QUALITE DES NOTIFICATIONS SPONTANEES 109
1.1.3. L'ANSM 110
1.2. AMELIORER LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES 110
1.2.1. RENFORCER LES FORMATIONS ET LES CONNAISSANCES 110
1.2.2. RENFORCER LES PRATIQUES 111
1.3. RESPONSABILISER LES USAGERS ET LEUR ENTOURAGE 111
1.4. FACILITER L'ACCES AU NALOXONE 112
2. LE ROLE DU PHARMACIEN 113
2.1. ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS 113
2.2. DETECTION D'ADDICTION 114
2.3. ALERTER SUR DES ORDONNANCES FALSIFIEES 115
2.4. PARTICIPER ACTIVEMENT A SON AUTO-FORMATION 115
3. PERSPECTIVES : LES INNOVATIONS PHARMACEUTIQUES 115

SYNTHESE 117

ANNEXES 120

BIBLIOGRAPHIE 129

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Étapes de la voie de la douleur

Figure 2 : Principaux récepteurs cutanés

Figure 3 : Schématisation de la théorie du contrôle porte

Figure 4 : Échelle Visuelle Analogique (EVA)

Figure 5 : Exemple d'échelle verbale simple

Figure 6 : Échelle comportementale Behavioral pain Scale

Figure 7 : Échelle de prescription des antalgiques dans les douleurs cancéreuses selon l'OMS

Figure 8 : Traitement de substitution aux opiacés

Figure 9 : Taux pour l'ensemble des prescriptions annuelles d'opiacés pour 100 personnes, États-Unis, 2006-2018

Figure 10 : Taux de prescriptions d'opioïdes à forte dose (≥90 mg de morphine/jour), États-Unis, 2006-2018

Figure 11 : Évolution des taux de mortalité par type d'opioïdes entre 1999 et 2017

Figure 12 : Taux ajustés en fonction de l'âge pour 100 000 habitants de décès par surdose de drogue. Par drogue ou classe de drogue et par année, États-Unis, 1999-2017

Figure 13 : Molécules impliquées dans les décès liés aux opioïdes en 2018

Figure 14 : Taux de mortalité par surdose pour 100 000 habitants par médicament ou classe de médicaments et par catégorie d'âge, ajustés en fonction de l'âge - États-Unis, 2017

Figure 15 : Nombre de morts par overdoses en comparaison avec les ventes sur prescription et les admissions pour traitements aux opioïdes

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Figure 16 : Comparaison du nombre d'overdoses aux opioïdes par usage non médical et par overdose non intentionnelle

Figure 17 : Pourcentage d'admissions pour dépendance à l'héroïne chez les personnes non hispaniques blanches et les personnes non hispaniques noires.

Figure 18 : Tendances des taux annuels de prescription d'opioïdes sur ordonnance globale et sur ordonnances d'opioïdes à forte dose

Figure 19 : Top 20 des médicaments les plus cités en 2018 et évolution depuis 2015

Figure 20 : Part des substances impliquées dans les décès directs

Figure 21 : Évolution de la fréquence des hospitalisations pour intoxications accidentelles liées aux opioïdes.

Figure 22 : Part des antalgiques opioïdes dans les décès directs liés à l'usage d'opioïdes licites (%)

Figure 23 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance

Figure 24 : Répartition de l'utilisation des antalgiques dans 7 pays européens en 2015.

Figure 25 : Les antalgiques opioïdes en France en 2017

Figure 26 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017.

Figure 27 : Les principaux antalgiques opioïdes consommés.

Figure 28 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France.

Figure 29 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles à l'hôpital en France.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Figure 30 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en ville en France

Figure 31 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts à l'hôpital en France

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques et signification fonctionnelle de trois catégories de fibres sensitives contenues dans un nerf d'origine cutanée

Tableau 2 : Classification et distribution des opioïdes endogènes

Tableau 3 : Tableau de correspondance des niveaux de douleur pour l'indicateur « Évaluation et prise en charge de la douleur »

Tableau 4 : Équivalence des doses d'oxycodone selon les formes galéniques

Tableau 5 : Conversion des doses équi-analgésiques.

Tableau 6 : Tableau de conversion de détermination de la dose de fentanyl pour les patients au traitement opioïde stable et toléré.

Tableau 7 : Tableau de conversion de détermination de la dose de fentanyl pour les patients ayant développé une accoutumance aux opioïdes.

Tableau 8 : Tableau pratique de conversion des opioïdes de palier II et III

Tableau 9 : Proposition de stratégie antalgique chez les patients traités par buprénorphine

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

CAP-TV : Centre AntiPoison – ToxicoVigilance

CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance

CLUD : Comité de Lutte contre la Douleur

CNRD : Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur

DCNC : Douleurs Chroniques Non Cancéreuses

DDJ : Dose Définie Journalière

EVA : Échelle Visuelle Analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

IASP : International Association for the Study of Pain

LP : Libération Prolongée

LI : Libération Immédiate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

INTRODUCTION

Dans de nombreux pays dont la France, la prise en charge de la douleur est une priorité de santé publique. Depuis 1998, de nombreux plans d'action d'amélioration de la prise en charge de la douleur ont été mis en place. Afin de mieux soulager les patients, une utilisation plus large des médicaments opioïdes a été recommandée. Néanmoins, même si ces traitements sont, la plupart du temps, bien prescrits, dispensés et utilisés, ils peuvent faire l'objet de mésusages, en raison de leur potentiel élevé d'abus et de dépendance. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les antalgiques opioïdes sont responsables d'un nombre élevé et croissant d'overdoses mortelles dans le monde. L'augmentation de leur emploi pour lutter contre les douleurs chroniques non cancéreuses peut expliquer ces chiffres. (1)

L'usage des opioïdes a progressivement augmenté à partir des années 1980. Au demeurant, depuis 1996, l'Amérique du Nord doit affronter une crise sanitaire sans précédent notamment en raison de l'augmentation des décès liés à des opioïdes obtenus à partir de prescriptions rédigées par un professionnel de santé habilité ou encore de consommations illicites. Malgré de multiples mesures réglementaires et législatives, le nombre d'accidents en raison d'un mésusage ne cesse de progresser. En outre, ces médicaments antalgiques sont dispensés à près de 12 millions de patients dans les officines de l'hexagone chaque année. Mais comment éviter qu'une telle crise ne se produise en France ? Comme en Amérique du nord, d'autres pays de différents continents pourraient-ils être aussi confrontés à cette problématique de santé publique ? (1)

Cette étude se divise en quatre parties :

- La première partie développera le mécanisme de la douleur ainsi que la législation relative à la prise en charge des patients par les professionnels de santé.
- La seconde sera consacrée aux différents antalgiques opioïdes ou non opioïdes prescrits aux usagers du système de santé.
- La troisième présentera quelques éléments chronologiques associés à la crise sanitaire des opioïdes aux États-Unis et en France.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- La quatrième partie, quant à elle, proposera certaines pistes afin de réduire les risques de dépendance et d'améliorer le bon usage des antalgiques opioïdes.

Partie I – La prise en charge de la douleur en France

1. Définition de la douleur

En 1664, René Descartes a été un des premiers à identifier la douleur comme un phénomène exclusivement physique qui correspond à une sensation spécifique : *« la douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle »*. (2)
Au fil des années, la compréhension des mécanismes de la douleur a fort heureusement évolué. En outre, la douleur est un phénomène subjectif, avec des ressentis variables d'un individu à un autre. Mais elle est également un phénomène commun puisque toute personne en fait, un jour, l'expérience. La douleur est désormais définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme *« une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion »*. (3)

La douleur engendre des réactions qui se traduisent par un niveau de souffrance qui varie d'un individu à l'autre, en fonction du contexte ou de la signification de la douleur. Les patients sont les acteurs de leur propre prise en charge et eux seuls sont capables d'indiquer leur ressenti aux professionnels de santé. La description que fait le patient de sa douleur selon des aspects sensoriels, émotionnels ou comportementaux, conforte la citation : *« Est douleur ce que le patient dit être une douleur »* (4,5,6)

La définition de la douleur donnée par l'IASP a permis de mettre en lumière les différentes perceptions de la douleur, qu'elle soit idiopathique ou secondaire à une pathologie. La classification des syndromes de douleur, des moyens de diagnostic ainsi que la recherche de nouveaux traitements mettent en évidence la subjectivité et l'individualité de la perception de la douleur. (7)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

2. Les obligations et responsabilités des professionnels de santé

Pendant longtemps la douleur a été vécue comme une fatalité. Néanmoins, l'évolution des techniques et connaissances a mis à disposition des soignants des moyens importants pour la réduction de la douleur. Au demeurant, l'article 37 du décret du code de déontologie médicale du 6 Septembre 1996 spécifie « *qu'en toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade, l'assister moralement et éviter toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique* » ; ce principe est aujourd'hui intégré dans le code de la santé publique, par l'article R.4127-37. La prise en charge de la douleur doit être une priorité de santé publique ainsi qu'une préoccupation de tous les professionnels de santé. Aussi, trois plans gouvernementaux successifs ont été adoptés pour un meilleur accompagnement des patients. (8)

2.1. Premier plan triennal : 1998-2000

Le 22 Septembre 1998, le premier plan de lutte contre la douleur est signé par le secrétaire d'État Monsieur Bernard Kouchner. Ce plan de lutte a pour objectif de développer une certaine culture de la prise en charge de la douleur par la place laissée au patient au cœur du système de santé ; la douleur ne doit plus être appréhendée comme une fatalité. Dans ce sens, l'article II de la Charte du patient hospitalisé mentionne qu'« *au cours des traitements et des soins, la prise en compte de la dimension douloureuse, physique et psychologique des patients et le soulagement de la souffrance doivent être une préoccupation constante de tous les intervenants ». (9, 10)*

La circulaire relative à la mise en œuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé s'articule autour de trois axes (11) :

- Le développement de la lutte contre la douleur dans les établissements de santé et les réseaux de soin
- La formation et l'information des professionnels de santé
- La prise en compte de la demande des patients et l'information au public

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Les établissements de soins seront donc dans l'obligation de mettre en œuvre tous les moyens appropriés pour la prise en charge de la douleur des patients qu'ils accueillent.

En outre, de nombreuses mesures concernent directement le patient, qui devient acteur de sa propre santé (11, 13) :

- **Un carnet de douleur** est remis avec le livret d'accueil dès l'arrivée du patient afin qu'il soit informé des différentes possibilités de prise en charge de la douleur.
- **Les échelles de mesure de la douleur** sont diffusées de manière massive afin d'améliorer l'évaluation de la douleur.
- **Un questionnaire** de sortie destiné à recueillir l'avis des patients sur leur séjour est distribué à chaque départ afin d'évaluer la qualité de service et donc de l'améliorer si nécessaire.
- **La mise en place de structures spécialisées dans le traitement des douleurs chroniques** imposée par la circulaire DGS/DH n° 98-47 du 4 Février 1998 relative à l'identification des structures de lutte contre la douleur chronique rebelle. Ces structures sont toutes hébergées au sein des établissements de santé et labellisées par les Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH). Elles sont divisées en trois parties : une partie consultations, une partie centre d'accueil avec accès à des lits d'hospitalisation et une partie ayant pour mission l'enseignement et la recherche sur le thème de la douleur. (14)

Dans le même sens, l'adoption du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique a permis de supprimer les ordonnances extraites des carnets à souches, remplacées par des ordonnances sécurisées, facilitant ainsi la prescription d'antalgiques alors classés comme stupéfiants. (11)

Une évaluation de ce programme a été réalisée par la société Française de Santé Publique. Elle a montré un changement positif de la perception de la douleur que ce soit chez les professionnels de santé ou les patients. Néanmoins, des difficultés persistent (15) :

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- La prise en charge de la douleur chronique met en difficulté les professionnels de santé.
- Les outils de mesure tels que les Échelles Visuelles Analogiques (EVA) ne sont pas systématiquement utilisés. En effet, les professionnels de santé préfèrent l'interrogatoire et le dialogue comme moyen unique d'évaluation.
- L'utilisation des antalgiques de palier 3 reste faible, en raison notamment d'un manque de connaissance, de la peur de l'apparition d'une pharmacodépendance, de risques de surdosage ou de mésusage.
- Les ordonnances sécurisées ont facilité la prescription d'opioïdes pour seulement 59 % des médecins libéraux. Néanmoins, leur mise en place est jugée positive dans les établissements de santé.

Afin d'améliorer et renforcer ces différents points, un second plan de lutte contre la douleur a donc été instauré.

2.2. Deuxième programme national de lutte contre la douleur : 2002-2005

Ce deuxième plan s'inscrit dans un objectif prioritaire d'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques, des douleurs de l'enfant mais également du traitement de la migraine. Ce plan s'articule selon cinq nouveaux axes (16) :

- Associer les usagers par une meilleure information.
- Améliorer l'accès du patient, souffrant de douleurs chroniques rebelles, à des structures spécialisées.
- Améliorer l'information et la formation des professionnels de santé.
- Amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur.
- Renforcer le rôle de tous les acteurs de santé dans la prise en charge de la douleur. Dans ce sens l'article L1110-12 du code de la santé publique précise que « (…) *l'équipe de soins est un ensemble de professionnels qui participent directement au profit d'un même patient à la réalisation d'un acte diagnostique, thérapeutique, de compensation du handicap, de soulagement de la douleur ou de prévention de perte d'autonomie, ou aux actions nécessaires à la*

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

coordination de plusieurs de ces actes (…) ». L'article R.4311-2 du code de la santé publique prévoit en particulier l'organisation des soins infirmiers, préventifs, curatifs ou palliatifs. L'article L4130-1 du même code définit pour sa part les missions des médecins généralistes, en tant qu'acteurs de soins de premier recours. (17,18,19)

En parallèle l'article L1112-4 du même code mentionne que « *les établissements de santé, publics ou privés, et les établissements médico-sociaux mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent et à assurer les soins palliatifs que leur état requiert, quelles que soient l'unité et la structure de soins dans laquelle ils sont accueillis* ».
Dans le cadre de ce plan de lutte, la mise en place d'instances pilotes visant à instaurer une culture de lutte contre les douleurs est préconisée. Les comités de lutte contre la douleur (CLUD) ont donc été créés (20,21).

Les CLUD ont un rôle essentiel et doivent être pluri-professionnels et pluridisciplinaires. La participation de ses membres est basée sur le volontariat et la motivation. Les CLUD ont pour objectif la mise en place d'une démarche qualité afin d'améliorer la prise en charge de la douleur et la souffrance des patients. Ils vont participer à la coordination de l'action des professionnels de l'établissement dans de nombreux domaines (21, 22) :

- Rédaction des protocoles diagnostiques et thérapeutiques pour la lutte contre la douleur.
- Diffusion et mise en œuvre des recommandations de bonnes pratiques.
- Élaboration de programmes d'informations et de formations continues de l'ensemble des personnels de l'établissement, en parallèle avec la diffusion par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), en juillet 2004, d'un document informant sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.
- Mise en place et participation à des audits concernant l'évaluation des pratiques professionnelles et la satisfaction des patients.
- Collaboration et regroupement des compétences avec d'autres CLUD.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

En plus du développement de ces CLUD, lors de ce deuxième programme, de nombreuses autres mesures ont été mises en place. Dans un premier temps, le carnet « douleur » mis en place lors du premier plan de lutte est remplacé par un contrat d'engagement contre la douleur qui, en plus de son rôle informatif, devient un acte significatif pour l'établissement.
Ensuite, une brochure d'information du grand public sur la migraine est diffusée. De plus, une campagne de sensibilisation à destination des enfants ou de leurs parents est mise en place. Son but étant de sensibiliser les enfants à l'organisation des hôpitaux ainsi qu'à l'identification de la douleur. Enfin, un renforcement de la formation des professionnels de santé ainsi que l'implication croissante des médecins, infirmiers et psychologues sont effectués. (16)

L'évaluation de l'impact de ce programme montre une constante progression de la prise en charge de la douleur dans les établissements. Néanmoins, des résistances persistent. En effet, il a été noté que les Centres Nationaux Ressources Douleurs (CNRD) rencontrent des difficultés quant aux locaux et à la valorisation de l'activité face à une demande croissante. De plus, la réflexion menée sur la douleur est hétérogène entre les établissements de santé d'une même région et la prise en charge de la douleur peut être insuffisante dans certains cas. C'est pourquoi, un troisième plan de lutte a été engagé. (23)

2.3. Troisième plan quinquennal de lutte contre la douleur : 2006-2010

Ce troisième plan s'inscrit dans la continuité et le renforcement des précédents plans de lutte engagés depuis une dizaine d'années. Ce plan s'articule selon quatre axes (23) :

- L'amélioration de la prise en charge des personnes les plus vulnérables telles que les enfants, les personnes âgées et en fin de vie.
- La formation renforcée des professionnels de santé.
- Une meilleure utilisation des traitements médicamenteux et des méthodes non pharmacologiques.
- La structuration de la filière de soins.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Pour se faire, les mesures mises en place lors des précédents plans ont été renforcées et d'autres ont été ajoutées (23) :

- Intégration d'une référence « douleur » dans la certification des établissements de santé.
- Diffusion du guide « Organiser la lutte contre la douleur dans les établissements de santé ».
- Dans le cadre du projet de Coordination pour la mesure et l'amélioration de la qualité hospitalière (Compaqh), ont été mis en place des indicateurs permettant d'évaluer la traçabilité des actes visant à atténuer la douleur des usagers dans les établissements de santé.
- Création de kits d'éducation à la santé à destination des patients souffrant de pathologies chroniques, pour leur permettre de devenir acteurs de leur traitement via la reconnaissance des symptômes, les conduites à tenir…

Une évaluation de ce projet de lutte a été réalisée par le Haut Conseil de la Santé. Elle montre un effort considérable dans les recommandations des bonnes pratiques professionnelles concernant la prescription d'antalgiques. De plus, la mise en place de la certification « douleur », permet d'apporter un soutien aux CLUD et au personnel investi dans la prise en charge de la douleur. L'étude montre aussi, malgré les mesures prises, un manque de connaissances et de nombreux a priori sur la douleur et ses traitements tant auprès du personnel soignant que des patients. D'autre part, les kits d'éducation n'ont finalement pas été réalisés. De plus, la réorientation vers des moyens non pharmacologiques n'a pas été complètement intégrée dans les pratiques des professionnels de santé. Enfin, on peut déplorer que par leur approche, ces plans de lutte aient majoritairement concerné la médecine hospitalière et très peu la médecine de ville, de premier recours. (24)

Depuis ce troisième plan de lutte, en 2010, la douleur n'apparaît plus dans un programme spécifique bien qu'un quatrième plan ait été élaboré.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

2.4. Quatrième plan de lutte contre la douleur

Ce quatrième plan a été élaboré afin d'assurer la poursuite de l'engagement des professionnels de santé dans la lutte contre la douleur mais n'a jamais pu être finalisé. Ce plan s'articule selon trois axes prioritaires (25) :

- Améliorer l'évaluation de la douleur et la prise en charge des patients en sensibilisant les acteurs de soins de premier recours que sont les médecins, les infirmier(e)s et les pharmaciens.
- Garantir la prise en charge de la douleur lors d'une hospitalisation à domicile.
- Aider les patients rencontrant des difficultés de communication à mieux exprimer les douleurs ressenties afin d'en améliorer le soulagement.

Aujourd'hui, plus de 12 millions de Français souffrent de douleur chronique. La douleur concerne 60 % des motifs de consultation aux urgences ou chez un spécialiste. Les patients, à partir de l'apparition de leurs maux, peuvent mettre jusqu'à cinq ans avant d'être accueillis dans une structure spécialisée. C'est pourquoi, les associations de malades ainsi que les professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de la douleur se sont mobilisés pour la mise en place de ce quatrième plan de lutte. (25, 26)

2.5. Bilan

Depuis la mise en place des différents plans de lutte, la douleur prend peu à peu de l'importance dans le suivi médical. De plus, la France a largement progressé dans l'utilisation des antalgiques. En effet, les antalgiques sont les médicaments les plus prescrits avec une progression de 7 à 10 % pour certains d'entre eux, contre 1,8 % pour l'ensemble des produits prescrits. De plus, une nette augmentation des ventes d'antalgiques de niveau 2 et 3 a été observée depuis 1996. (27)
Cette augmentation des ventes nous permet de constater une volonté d'améliorer la prise en charge de la douleur par les médecins. Néanmoins, cette augmentation ne reflète pas la qualité de la prise en charge. En effet, la prescription d'antalgiques doit être réalisée de manière réfléchie, qualitative et en toute sécurité. A cet égard, une

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

meilleure connaissance de la neurophysiologie de la douleur facilite le choix de thérapeutiques appropriées. (27)

3. Neurophysiologie de la douleur

Lors de l'atteinte d'un tissu, telle une brûlure, d'un dysfonctionnement organique ou de l'apparition d'une maladie inflammatoire, la zone de l'organisme agressée va envoyer un message d'alerte s'exprimant sous la forme d'une douleur. Cette dernière va être interprétée par le cerveau à partir des nerfs de la zone concernée en transmettant un signal qui passe par la moelle épinière. (28)

3.1. Voie de la douleur

Les voies de la douleur assurent la transmission d'un stimulus depuis des récepteurs périphériques, les nocicepteurs, jusqu'au cortex cérébral. La perception douloureuse résulte donc du cheminement d'un influx nerveux nociceptif vers une aire spécifique du cortex. Pour se faire, trois étapes vont se succéder (Figure 1) : (4, 29)

- Élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et transmission dans la fibre nerveuse périphérique
- Relation et modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière
- Intégration au niveau du cerveau et transformation en message conscient

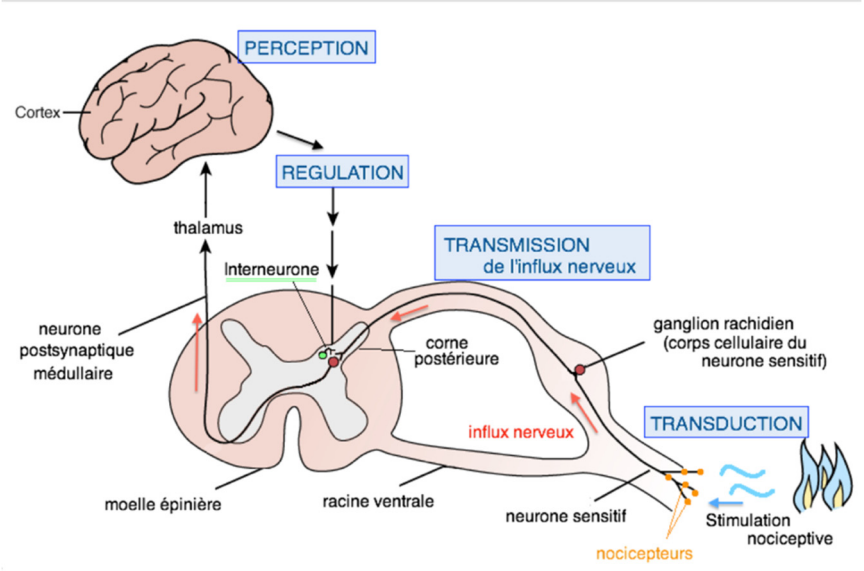


Figure 1 : Étapes de la voie de la douleur (30)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

3.2. Les nocicepteurs

Au début du 20ème siècle, Sherrington a conclu que la nociception était un processus spécifique et que les stimuli nocifs activaient des fibres nerveuses ou nocicepteurs. (22)

Deux types de nocicepteurs sont différenciés (4, 22, 29):

- **Les mécano nocicepteurs** activés uniquement par des stimuli douloureux mécaniques tels qu'une pression ou un étirement. Ces derniers se prolongent par des fibres de type Aδ faiblement myélinisées. Ces nocicepteurs interviennent principalement dans des douleurs aigües bien localisées.
- **Les nocicepteurs polymodaux C** répondant pour la plupart à des stimuli mécaniques chimiques et thermiques (températures inférieures à 18°C ou supérieures à 44°C). Ces derniers ont un champ plus étroit. Ils se prolongent par des fibres de type C et sont impliqués dans les douleurs sourdes et mal localisées.
- **Les nocicepteurs polymodaux dits « silencieux »** présents essentiellement au niveau de la peau, des articulations et des viscères. Ils ne peuvent être stimulés que dans des conditions pathologiques telles que des processus inflammatoires chroniques.

3.3. La transmission

Suite à l'activation des nocicepteurs, le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par (4, 30) :

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

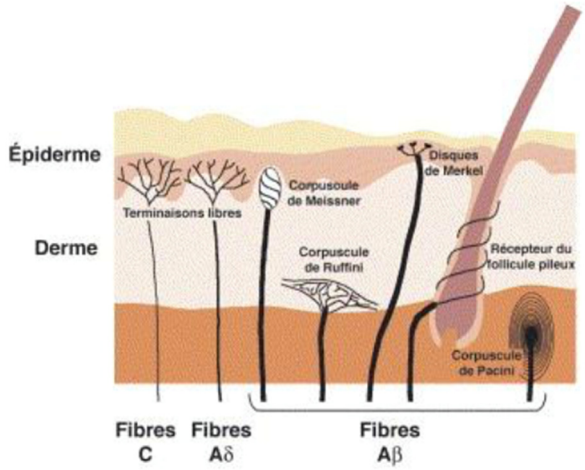


Figure 2 : Principaux récepteurs cutanés (30)

- **Les fibres A** de petit calibre faiblement myélinisées. Elles sont dissociées en fonction de leur calibre et leur vitesse de conduction en sous-groupes α, β et δ.
    - Les fibres Aδ sont faiblement myélinisées et connectées à des terminaisons libres. Elles ont un diamètre compris entre 1 et 5 μm et une vitesse de conduction de l'ordre de 5 à 40 m/seconde. Elles sont responsables des douleurs localisées et précises comme les piqures.
    - Les fibres Aα et Aβ sont myélinisées et connectées à des récepteurs bien différenciés. Elles ont un diamètre compris entre 5 et 15 μm et une vitesse de conduction de l'ordre de 40 à 100 m/seconde répondant aux stimulations mécaniques modérées comme le toucher mais ne répondant pas aux stimulations nociceptives.

- **Les fibres du groupe C** qui sont non myélinisées et de très petit calibre. Elles ont un diamètre compris entre 0,35 et 1,5 μm et une vitesse de propagation lente comprise entre 0,4 et 2 m/seconde. Du fait de l'absence de myéline, elles conduisent lentement l'influx nerveux et sont connectées à des terminaisons libres. Ces fibres C sont majoritaires et représentent près de 80 % des fibres afférentes cutanées. Elles sont responsables de douleurs diffuses, mal localisées et tardives comme les brûlures.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Type de fibre	Aα, Aβ	Aδ	C
	Tactile et proprioceptive	Nociceptive	Nociceptive
Diamètre (µm)	5-15	1-5	0,3-1,5
Gaine de myéline	+++	+	-
Vitesse de conduction (m/s)	40-100	5-40	1-2
Récepteurs périphériques	Spécialisés, encapsulés (terminaisons libres)	Mécano-nocicepteurs (terminaisons libres)	Nocicepteurs polymodaux (terminaisons libres)
Stimulus spécifique	Pression légère	Pression forte	Pression forte Température > 45°C Chimique
Qualité de la sensation	Tact	Douleur rapide	Douleur lente

Tableau 1: Caractéristiques et signification fonctionnelle de trois catégories de fibres sensitives contenues dans un nerf d'origine cutanée (31)

Comme vu précédemment, l'intensité de la douleur ressentie dépend de la stimulation et donc du type de fibre activé. (Tableau 1).

3.4. Mécanisme de contrôle inhibiteur de la corne postérieure de la moelle épinière

La perception de la sensation de douleur peut être modulée selon la situation psychologique de l'individu mais également selon son environnement qu'il soit affectif, socioculturel ou géographique. De plus, la modulation est également fonction des contrôles inhibiteurs ou activateurs exercés par les structures spinales et supra spinales.

D'après Melzack et Wall (1965), la douleur serait la conséquence d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition, soit par défaut de contrôle inhibiteur, soit par excès de stimulation. Ce déséquilibre des balances vient d'une théorie expliquée sous le nom de **« contrôle porte »** ou théorie du **« gate control »** qui repose sur une relation directe entre fibres fines et grosses fibres. En effet, les fibres de gros calibre et de conduction rapide ne conduisent pas la douleur mais conduisent les messages sur les sensations. Quant aux fibres de petit calibre et de conduction lente, elles conduisent la douleur. De ce fait, dans cette balance, interviennent d'un côté des activités

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

activatrices véhiculées par les fibres nociceptives C et Aδ et de l'autre des activités inhibitrices véhiculées par les fibres Aα et Aβ. Cette inhibition est réalisée par l'intermédiaire de l'activation d'interneurones inhibiteurs segmentaires localisés dans la substance gélatineuse (SG), de la couche II. Ainsi, l'augmentation de l'activité des interneurones inhibiteurs permet le blocage de la transmission du message de la douleur par la fermeture de la porte (Figure 3). (4, 32, 33)

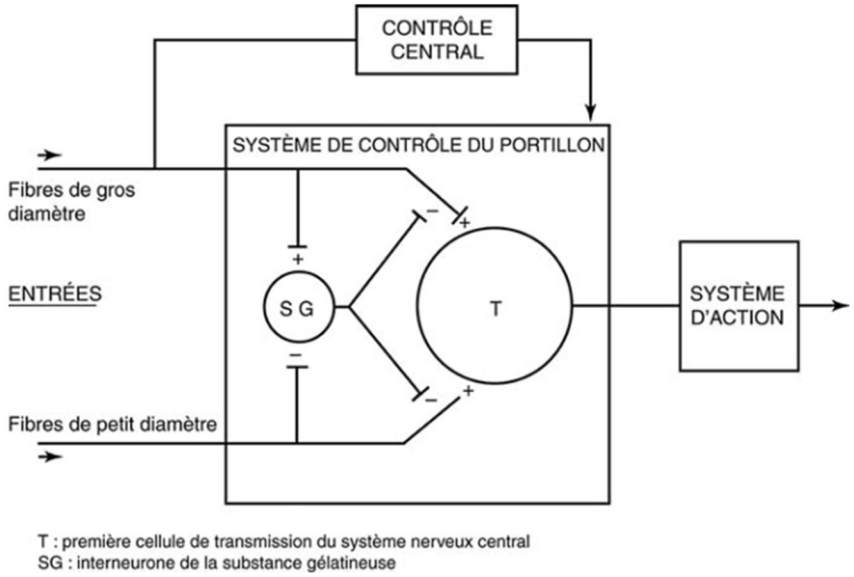


Figure 3 : Schématisation de la théorie du contrôle porte (32)

Le système opioïde est le deuxième système de contrôle inhibiteur. En effet, dans le système nerveux central et périphérique, on retrouve de nombreux récepteurs pré et post-synaptiques aux opioïdes : μ (OP3), δ (OP1) et κ (OP2). Les endorphines, peptides endogènes mimant l'action de la morphine et se fixant aux récepteurs aux opioïdes, sont largement distribuées dans les structures cérébrales impliquées dans la nociception ainsi qu'au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Tableau 2). Ainsi, ces endorphines, lorsqu'elles sont libérées, bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. (29, 33)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

CLASSE	PRECURSEURS	PEPTIDES	DISTRIBUTION	
			SYSTEME NERVEUX CENTRAL	AUTRES SITES
Endorphines	Pro-opiocortines	α endorphine β endorphine γ endorphine	Hypothalamus Hypophyse Cortex olfactif Hippocampe	Intestin grêle Placenta Plasma
Enképhalines	Pro-enképhalines	Pentapeptides : Met enképhaline Leu enképhaline Heptatpeptide Octapeptide	Très large distribution : système limbique amygdales striatum thalamus moelle épinière	Tube digestif Système nerveux autonome Surrénale
Dynorphines	Prodynorphines	Dynorphine A Dynorphine B α néoendorphine β néoendorphine	Hypothalamus Hypophyse Moëlle Epinière	Tube digestif

Tableau 2 : Classification et distribution des opioïdes endogènes (4)

C'est l'étude de ce système inhibiteur interne à notre organisme qui a permis le développement de nombreuses thérapeutiques permettant de le mimer afin de prendre en charge la douleur de manière chimique.

4. Les composantes de la douleur

4.1. Sensorielle et discriminative

Cette composante intervient dans la détection de la durée, l'intensité et la localisation de la douleur. Elle possède quelques insuffisances puisque dans certaines pathologies comme le cancer, la douleur se manifeste parfois à un stade bien trop avancé. Par ces

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

caractéristiques sensorielles, la douleur est ainsi considérée comme la perception d'un état de besoin plutôt qu'un système sensoriel pur tel que la vision ou l'audition. (34, 35, 36)

4.2. Affective et émotionnelles

Cette composante correspond au retentissement de la douleur sur l'humeur de la personne. Cette composante confère à la douleur un caractère plus ou moins désagréable. C'est cette composante qui impose particulièrement un traitement symptomatique. Dans certains cas, si la douleur se prolonge, le patient peut progressivement évoluer vers un état dépressif (34, 35, 36).

4.3. Cognitive

Cette composante est personnelle puisqu'elle correspond à la signification que la personne donne à sa propre douleur. Elle fait référence au vécu des expériences algiques du patient. Par exemple, une étude comparative sur un groupe de blessés militaires et un groupe de blessés civils présentant des lésions en apparence identiques a été réalisée. Les résultats ont indiqué que les civils réclamaient davantage d'analgésiques que les militaires. Pour expliquer cette différence, l'étude met en évidence la différence de signification de contexte et de traumatismes dans les deux groupes. (34, 35, 36)

4.4. Comportementale

Cette composante correspond à la manière dont la personne exprime sa douleur que ce soit par des plaintes, des cris, des postures particulières… A noter que la présence ou la réaction de l'entourage peut influer sur cette composante. Ces manifestations permettent la communication avec l'entourage et constituent des indicateurs indiquant l'importance de la prise en charge de la douleur. (34, 35, 36)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

5. Physiopathologie de la douleur

5.1. Douleur aigue

La douleur aigüe, ou aussi dite douleur nociceptive, est considérée comme étant un éventuel signal d'alarme qui peut protéger l'organisme. Néanmoins, ce signal d'alarme a quelques insuffisances puisque dans certains cas tels que les coups de soleil, la douleur se manifeste trop tard. Cette douleur est de courte durée et survient par exemple en post-opératoire, post-traumatique ou lorsqu'elle est provoquée par certains actes et soins. Ces douleurs aigües sont relativement fréquentes en clinique car liées à une atteinte tissulaire brutale telle qu'un traumatisme ou une lésion inflammatoire. Au niveau du tissu lésé, une réaction locale impliquant une libération massive de substances algogènes va se produire et ainsi activer et sensibiliser les nocicepteurs. Cette douleur laisse une trace mnésique irréversible, c'est pourquoi elle doit être reconnue et traitée notamment à l'aide d'antalgiques. (5, 37 38)

5.2. Douleur chronique

Une douleur chronique n'est plus considérée comme un éventuel signal d'alarme mais comme une véritable maladie. Une douleur chronique peut être rebelle telle que les douleurs de lombalgies, les céphalées chroniques, les maladies cancéreuses ou encore les douleurs neuropathiques. A cet égard, une douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle présente les caractéristiques suivantes (39, 40) :

- Persistance ou récurrence au-delà de trois mois
- Réponse insuffisante aux traitements médicamenteux
- Détérioration de la qualité de vie du patient liée à la douleur

Dans cette situation, l'accompagnement des patients n'aura plus seulement un caractère curatif mais aussi ré-adaptatif, basé sur une démarche évaluative. (39)

Deux catégories de douleurs chroniques doivent être distinguées. D'une part les douleurs liées à une pathologie évolutive maligne telle qu'un cancer. D'autre part les douleurs chroniques non malignes liées à une pathologie peu ou pas évolutive telle qu'une lombalgie ou une lésion nerveuse par exemple. (41)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

6. Évaluation de la douleur

La nature subjective de la douleur implique que le patient est le seul juge des caractéristiques de la douleur. Le patient est l'acteur de sa prise en charge et lui seul est capable d'indiquer son ressenti à l'équipe de soins. L'évaluation de la douleur est une étape très difficile en raison de son caractère subjectif. Ainsi, pour bien traiter et adapter au mieux les thérapeutiques, de nombreux outils d'évaluation ont été mis à disposition des professionnels de santé.

6.1. Échelles d'autoévaluation

La douleur est définie par le patient par rapport à son vécu à travers différents aspects sensoriels, émotionnels ou individuels. Le fait que le patient doive évaluer lui-même sa douleur conduit alors à la complexité de la prise en charge, pour les personnes n'ayant pas la capacité d'auto-appréciation, tels que les enfants ou certaines personnes handicapées. Pour une compréhension plus aisée ainsi qu'un meilleur accompagnement des patients, de nombreux outils de mesures ont été élaborés. (6)

6.1.1. Échelle Visuelle Analogique (EVA)

Cette échelle est la plus utilisée car relativement fiable. Elle est présentée sous la forme d'une règle de 10 cm avec, à chacune des extrémités, les mentions « absence de douleur » et « douleur insupportable » (Figure 4). Avec cette réglette, le patient déplace le curseur en fonction de l'intensité de sa douleur à un moment donné. A noter que l'EVA n'est possible que chez les patients pouvant communiquer et ayant une notion de l'abstrait. (42, 43)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

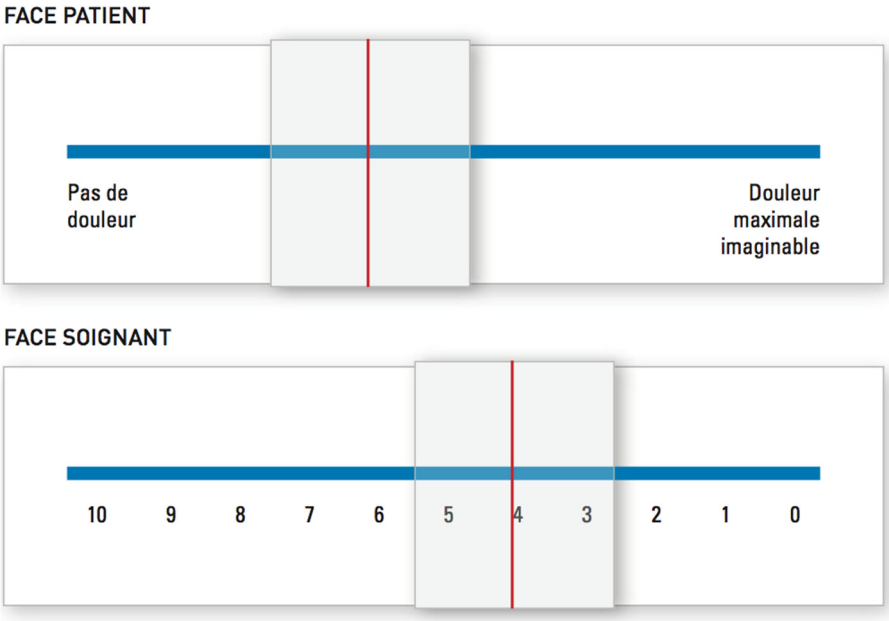


Figure 4: Échelle Visuelle Analogique (EVA) (44)

6.1.2. Échelle Numérique (EN)

Cette échelle utilise un gradient de 0 à 10. Le patient doit indiquer verbalement le niveau décrivant au mieux le ressenti de sa douleur à un moment donné. (42)

6.1.3. Échelle verbale simple (EVS)

Cette échelle est la moins abstraite des trois systèmes d'auto-évaluation présentés. Elle propose cinq degrés qualificatifs de la douleur de la plus intense à la plus faible. (43)

Afin d'évaluer la prise en charge à partir des niveaux de douleur indiqués par les patients, des paliers selon les scores ont été établis (Figure 5 et Tableau 3) :

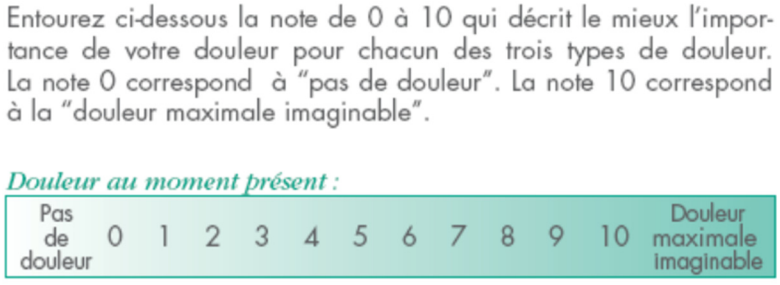


Figure 5 : Exemple d'échelle verbale simple (45)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Échelle Verbale Simple	0-4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0-100	0	1-39	40-59	60-79	80-100
ENS ou EBA (en cm)	0 - 10	0	1-3	4-5	6-7	8-10

Tableau 3 : Tableau de correspondance des niveaux de douleur pour l'indicateur « Évaluation et prise en charge de la douleur » (46)

6.2. Échelles d'évaluation mixte

6.2.1. Échelle d'observation comportementale (EOC)

Cette échelle propose une version simplifiée de l'évaluation de la douleur adressée aux patients adultes non communicants. Une liste de 5 items associés à un score entre 0 et 2 est proposée :

- Pousse des gémissements, des plaintes
- Front plissé, crispation du visage
- Attitude antalgique visant à la protection d'une zone en position de repos, assis ou allongé.
- Mouvements précautionneux
- Agressivité/agitation ou mutisme/prostration

Le soignant doit noter chaque item en fonction des réactions du patient. Ce dernier sera considéré comme ayant des douleurs significatives si le score total est supérieur ou égal à 2. (45)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

6.2.2. Échelle Comportementale d'évaluation de la douleur chez la Personne Âgée (ECPA)

Cette échelle se présente sous la forme d'une fiche d'observation comprenant 8 items accompagnés de 5 modalités de réponses cotées de 0 à 4 (Annexe 1).
Cette échelle s'articule autour de la douleur ressentie lors des soins et ne requière aucun niveau de connaissance préalable du patient. Il se base sur une observation du patient par le soignant en évaluant, sa position, son regard, ses mimiques, ses mouvements, ses plaintes… Chaque niveau de réponse représente un degré de douleur croissant et est exclusif des autres pour le même item.
Le score total varie de 0 en cas d'absence de douleur à 32 pour une douleur totale. (45)

6.2.3. Échelle DOLOPLUS

Cette échelle propose une évaluation de la douleur adaptée aux personnes âgées non communicantes. Elle se présente sous la forme d'une fiche d'observation comprenant 10 items côtés de 0 à 3 répartis entre 3 catégories : cinq items somatiques, deux items psychomoteurs et trois items psychosociaux. (Annexe 2)
Le score global est ainsi compris entre 0 et 30 et un score supérieur ou égal à 5 confirme une réelle douleur et donc la nécessité d'une prise en charge thérapeutique. (45)

6.2.4. Échelle ALGOPLUS

Cette échelle propose une évaluation de la douleur aigüe adaptée aux personnes âgées non communicantes. Elle présente 5 items dont la simple observation implique sa cotation. Ces observations sont basées sur le froncement de sourcils, des grimaces ou encore des plaintes telles que « aïe » ou encore, « j'ai mal ». (Annexe 3)
Un score supérieur ou égal à 2 confirme une réelle douleur et implique donc la prise en charge antalgique. (45)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

6.2.5. Échelle comportementale Behavior Pain Scale (BPS)

Cette échelle propose une évaluation de la douleur adaptée aux patients en soins intensifs ou en réanimation. Elle présente trois critères selon les signes observés : expression du visage, tonus des membres supérieurs et adaptation au respirateur. (Figure 6)

CRITERES	ASPECTS	SCORE
EXPRESSION DU VISAGE	DETENDU	1
	PLISSEMENT DU FRONT	2
	FERMETURE DES YEUX	3
	GRIMACE	4
TONUS DES MEMBRES SUPERIEURS	AUCUN	1
	FLEXION PARTIELLE	2
	FLEXION COMPLETE	3
	RETRACTION	4
ADAPTATION AU RESPIRATEUR	ADAPTE	1
	LUTTE PONCTUELLEMENT	2
	LUTTE CONTRE VENTILATEUR	3
	NON VENTILABLE	4

Figure 6 : Échelle comportementale Behavioral pain Scale (45)

6.2.6. Questionnaire DN4

Cette échelle propose une évaluation de la douleur des patients pour lesquels on suspecte une douleur neuropathique. Il s'agit d'un questionnaire comprenant 10 items divisés en 4 catégories. Le praticien interroge le patient et annote le questionnaire. (Annexe 4)
Un score supérieur ou égal à 4 sur 10 confirme une réelle douleur et implique donc la prise en charge antalgique. (45)

En définitive, la douleur est un mécanisme complexe. Son évaluation est subjective et donc dépendante de chaque malade, ce qui oblige à une prise en charge multidisciplinaire. Le choix d'une thérapeutique adaptée s'avère primordiale face à un cas clinique complexe.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Partie II – Stratégies thérapeutiques analgésiques

1. Généralités : classification

Un antalgique permet d'atténuer ou supprimer une douleur mais n'en traite pas la cause. Selon l'antalgique choisi, l'action peut se faire à trois niveaux : dans le cerveau, dans la moelle épinière ou au niveau des nerfs de la zone concernée par l'inflammation. (46)

Les analgésiques sont classés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en trois paliers, en fonction de l'intensité de la douleur (Figure 7). (41)

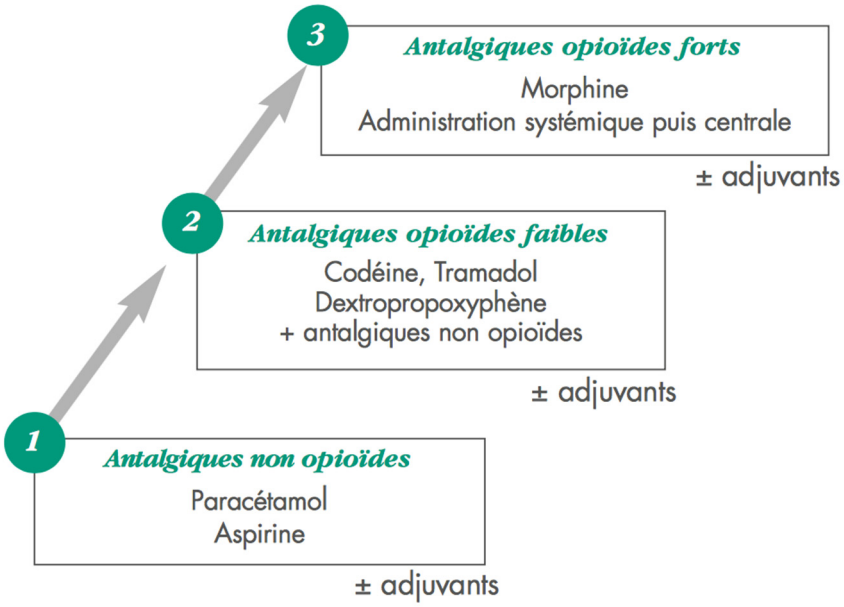


Figure 7 : Échelle de prescription des antalgiques dans les douleurs cancéreuses selon l'OMS (41)

2. Les antalgiques non opioïdes

2.1. Définition

Les antalgiques non morphiniques, par leur bonne tolérance, sont les traitements analgésiques de première intention. Ils appartiennent au premier palier de la classification faite par l'OMS et sont réservés au traitement des douleurs légères à

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

modérées. Le mode d'action principal de ce type de traitement se fait au niveau des nerfs périphériques. (28, 47)

Ces antalgiques regroupent (48) :

- Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)
- Le paracétamol
- Le méthoxyflurane
- Le néfopam

3. Les antalgiques opioïdes

3.1. Généralités

Les antalgiques morphiniques de leur côté sont répartis en deux niveaux selon leur puissance pharmacologique ; leur indication est fonction de l'intensité de la douleur évaluée chez un patient. D'une part, les antalgiques dits « faibles » de niveau II, qui agissent au niveau de la moelle épinière et traitent les douleurs légères à modérées : (Annexe 5) (28, 48, 49) :

a) La codéine
b) La dihydrocodéine
c) Le tramadol

D'autre part, les antalgiques dits « forts » de niveau III, qui agissent au niveau du cerveau et traitent des douleurs intenses ou résistantes au traitement par antalgiques de palier I et II. Ils comprennent (Annexe 5) (28, 48) :

d) La morphine
e) L'oxycodone
f) L'hydromorphone
g) Le fentanyl
h) La buprénorphine

3.2. Mise en place d'un traitement à base d'opioïdes

3.2.1. Décision de traitement

La prise en charge globale des douleurs chroniques non cancéreuses doit tenir compte

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

de facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels. Il est important de noter que la stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses n'est pas toujours opportune pour les pathologies chroniques.
Le recours aux opioïdes forts est un traitement de deuxième intention. Avant sa mise en place, un entretien, avec un contrat d'objectifs, doit être réalisé avec le patient. D'après les recommandations de bon usage, en cas de douleurs rebelles aux antalgiques de niveau faible, seule la morphine est alors indiquée. En effet la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone ainsi que l'oxycodone devraient être réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse. (50)

Avant de décider du traitement le plus approprié, une évaluation pharmaco-clinique doit être réalisée. Elle se fonde, tout d'abord, sur un résumé de l'histoire de la maladie ainsi que des thérapeutiques déjà administrées. Un avis psychiatrique peut être nécessaire dans le cas de sujets jeunes, avec des pathologies mal définies, ou de personnes avec des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance, de comportements addictifs ou encore de suspicion de troubles psychiatriques. (50, 51)

3.2.2. Mise en place du traitement

Lors de la mise en place d'un traitement par morphinique, le patient doit être informé des objectifs thérapeutiques, des conditions et des modalités de prescription des thérapeutiques ainsi que des modalités de suivi et d'arrêt éventuel du traitement. Le patient éclairé pourra alors consentir à ce type de traitement pour tenter de soulager la douleur. Plus particulièrement, le malade doit comprendre que : (50, 52)

- Le traitement ne permettra pas de supprimer toute la douleur mais seulement d'apporter un soulagement significatif avec une amélioration fonctionnelle de la qualité de vie.
- Un médecin coordinateur, participera à l'optimisation des thérapeutiques avec l'appui de l'équipe multidisciplinaire de soin.
- Les doses et horaires de prise prescrits doivent être respectés.
- La posologie et la durée du traitement peuvent être adaptées selon l'évolution de la douleur, de la survenue d'effets indésirables ou tout autre problème annexe lié au traitement.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- Le risque de dépendance doit être évalué tout au long du traitement.
- Les modalités de réévaluation en raison de l'absence d'efficacité, de l'épuisement de l'effet pharmacologique en dehors d'une aggravation de la pathologie somatique responsable de l'état algique, peuvent conduire à une nouvelle prescription.
- Des effets indésirables importants et/ou non contrôlés par les médicaments appropriés devront conduire à une nouvelle consultation.

3.2.3. Choix de la forme galénique

Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nycthéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchants ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée dite LP et des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI). Enfin, dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf lorsque la voie orale est impossible. Une voie transmuqueuse peut parfois être privilégiée, notamment chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale. En effet, elle permet d'éviter l'effet du premier passage hépatique, l'intervention du métabolisme intestinal et rénal. Elle est adaptée aux médicaments à forte puissance comme le fentanyl, puisqu'elle ne laisse passer qu'une petite dose de médicament à la fois. (50, 52, 54)

3.2.4. Choix de la dose

L'initiation de ce type de traitement se fait toujours à posologie faible. Selon l'âge du patient, sa capacité rénale ou hépatique, ses fonctions cognitives, la dose peut être adaptée. La recherche de la posologie avec le meilleur rapport bénéfice/risque s'effectue par une augmentation progressive de la posologie par palier représentant le tiers de la dose journalière usuelle. Ainsi, au cours du premier mois de traitement, un suivi hebdomadaire sera nécessaire.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Au terme de cette période de titration, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement est prise en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice / effets indésirables. (50, 52)

3.2.5. Évaluation et suivi du traitement

Une surveillance des effets du traitement sur le patient sera mise en place régulièrement : deux à trois semaines après une nouvelle prescription. Ce suivi doit permettre la détection éventuelle d'effets indésirables de manière précoce mais également la vérification de l'absence de mésusage, d'abus ou de dépendance physique. En cas de difficulté de stabilisation, un antalgique non morphinique type paracétamol peut éventuellement être prescrit en complément. (50, 51, 52)

Il est donc important d'évaluer avec précision l'efficacité de l'analgésie, les risques d'effets indésirables et en particulier, l'apparition d'une dépendance physique ou psychique, lors du recours aux opioïdes forts dans les cas de douleurs chroniques non cancéreuses. Si la décision de poursuivre le traitement est prise, un contrôle est à effectuer tous les 28 jours lors des consultations de suivi et la posologie est à adapter selon la pathologie et la qualité de vie du patient. (49)

3.2.6. Interruption du traitement

L'arrêt d'un traitement opioïde doit toujours être réalisé de manière progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage. En effet, la posologie doit être diminuée par paliers, d'un tiers, chaque semaine. (50)
Un arrêt de traitement peut être décidé en premier lieu en cas d'absence de soulagement après un mois ou encore en cas de non-respect du contrat d'objectifs et de moyens entre le prescripteur et le patient. Un arrêt de traitement pour inefficacité impose une nouvelle évaluation du syndrome douloureux chaque semaine pendant la durée de réduction de la posologie et avec, dans l'idéal, l'avis et le soutien de praticiens expérimentés dans le traitement de la douleur chronique. (50, 54)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

3.3. Caractéristiques des morphiniques

3.3.1. Origine du principe actif

La morphine, découverte et nommée comme telle par F.Sertuner en 1805, est l'un des plus anciens remèdes connus pour lutter contre les douleurs. En effet, les analgésiques morphiniques sont principalement des substances d'origine végétale. Une incision dans les capsules de pavot suffit à récupérer l'opium sous forme de suc, qui, après malaxage contient alors 10 % de morphine. (55)
Dès 1852, la synthèse de morphine et de ses dérivés est possible. En outre, certains principes actifs comme la codéine, la pholcodine et l'héroïne sont métabolisés en morphine. Toutes les molécules dérivant de la morphine soit par leur structure soit par leur activité sont regroupées sous le terme d' « opioïdes ». Cinq antalgiques opioïdes sont commercialisés dans les pays européens ; il s'agit de la codéine, le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. (56)

3.3.2. Indications

D'une part, les traitements antalgiques aux opioïdes faibles sont indiqués dans les douleurs aigues modérées à intenses en cas d'échec de traitement par des antalgiques non opioïdes. Certains opioïdes dits « faibles » de palier II sont également indiqués dans le traitement de certaines douleurs chroniques. (49)
De la même manière que les traitements opioïdes faibles, certains traitements opioïdes dits « forts » de palier III, tels que la morphine ou l'oxycodone, sont indiqués dans les traitements de douleurs chroniques. (49)

Concernant la population pédiatrique, peu d'antalgiques opioïdes disposent d'une présentation adaptée à une administration par voie orale et en fonction du poids, tels que des solutions buvables. Dans le cas d'une douleur intense ou d'échec aux antalgiques moins puissants chez un enfant, peuvent être utilisés :

- La morphine qui est la molécule de première intention. Elle est présentée en solution buvable et utilisée chez le nourrisson à partir de 6 mois. Il est à noter que seule l'Oramorph® avec son mode de présentation multidose permet une adaptation posologique selon le poids de l'enfant. De plus, les gélules

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

d'Actiskenan®, après ouverture, peuvent être utilisées à partir de 6 mois. Enfin, la morphine existe également en injectable et peut être administrée dès la naissance.

- Le tramadol qui existe en solution buvable par un flacon compte-goutte. Il peut être utilisé chez l'enfant à partir de 3 ans et sa posologie est définie en fonction du poids.
- La buprénorphine et l'hydromorphone qui existent sous forme de comprimés sublinguales peuvent être utilisés de façon exceptionnelle chez l'enfant de 7 à 15 ans.
- La nalbuphine en injectable peut être administrée à partir de 18 mois
- Le fentanyl transdermique (patch 12 et 25 µg/h) peut être administré aux enfants âgés de plus de 2 ans et recevant déjà une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour. (Annexe 6) (49)

Le suivi des effets à long terme sera alors primordial.

3.3.3. Propriétés des morphiniques

Les morphiniques exercent une action antalgique par le blocage de la libération de la substance P et du glutamate. Par la faible présence de ces derniers, peu de neurotransmetteurs pourront se fixer sur les récepteurs spécifiques. Ainsi, le message nociceptif sera moindre et la douleur atténuée. De plus, ils possèdent une action respiratoire par la diminution de la sensibilité des centres respiratoires mais aussi une action antitussive. Une action cardiovasculaire est également retrouvée via une baisse tensionnelle et une hypotension orthostatique. D'autre part, la consommation d'opioïde entraine une action sur la musculature lisse qui se traduit par une diminution du transit intestinal et un myosis via le muscle ciliaire de l'iris. Une diminution de l'activité du système immunitaire est à noter par la diminution des lymphocytes killers. Certains morphiniques ont une action vomitive par la stimulation des récepteurs μ présents dans l'area postrema du plancher du IVème ventricule. Si les opioïdes entraînent enfin un état de bien-être, ils peuvent provoqués des cauchemars et hallucinations via une action psychomotrice. (57)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

3.3.4. Mécanisme d'action

Les morphiniques miment les effets des opioïdes endogènes tels que les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Plusieurs récepteurs opioïdes sur lesquels peuvent interférer les opioïdes sont identifiés : (49, 58)

- Les récepteurs mu (μ) retrouvés au niveau du cerveau, de la moelle épinière ainsi que du système digestif, qui sont les plus sollicités.
- Les récepteurs delta (δ) qui se trouvent dans le cerveau.
- Les récepteurs kappa (κ) retrouvés au niveau du cerveau et de la moelle épinière.

A ces récepteurs correspondent trois types d'opioïdes endogènes, les endorphines, les enképhalines et les dynorphines; il se produira en conséquence: (57)

- Une libération des endorphines par les récepteurs μ1 avec une analgésie spinale, un myosis, des nausées et vomissements, de la constipation, de la rétention urinaire, du prurit, de l'euphorie.
- Une libération des endorphines par les récepteurs μ2 avec de l'apnée, une sédation, myosis, dépression respiratoire ainsi qu'une bradycardie.
- Une libération des dynorphines avec une analgésie spinale, des nausées et vomissements et un prurit.
- Une libération des enképhalines avec une analgésie spinale, une sédation, un myosis et enfin une dépression respiratoire.

3.3.5. Pharmacocinétique

La puissance d'action est proportionnelle à la dose administrée et conditionnée par l'affinité aux récepteurs ainsi que l'activité intrinsèque de la molécule. La plupart des opioïdes ont une courte durée d'action et doivent être administrés toutes les 3 à 4 heures. Les différentes formes galéniques à libération prolongée permettent de moduler les horaires de prises. (58, 59).

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

3.3.6. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants associés à l'utilisation d'opioïdes sont la constipation, les nausées, les vomissements, la sédation, l'altération du jugement ainsi que de la fonction psychomotrice et enfin la dépression respiratoire. Les risques d'un surdosage ou d'une dépendance au long cours sont communs à tous les opioïdes qu'ils soient faibles ou forts. L'utilisation de doses initiales plus faibles, d'intervalles posologiques plus longs ainsi que d'un ajustement permet de limiter ces effets (59, 60, 61).

Il est à noter que certains effets indésirables peuvent être anticipés et atténués par la prescription concomitante d'adjuvants. En effet, la constipation est constante et dépendante de la dose d'opioïdes mais elle peut être prévenue par la prescription systématique d'un laxatif tel qu'un macrogol. Quant aux nausées et vomissements, ils s'observent seulement dans un tiers des cas, en début de traitement et peuvent être prévenus par une association avec du métoclopramide, un antiémétique. (59, 62)

3.4. Antalgiques de palier II

La codéine, le tramadol et l'opium sont concernés par ce palier.

a. <u>Indication</u>

La codéine est indiquée dans le traitement symptomatique des affections douloureuses ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques en première intention. Le tramadol et l'opium (Lamaline® et Izalgi®), quant à eux, sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

Ces antalgiques de palier II, sont souvent administrés avec du paracétamol ou de l'aspirine. L'opium étant retrouvé en association avec le paracétamol et la caféine dans la spécialité Lamaline®. (63, 64)

b. <u>Mécanisme d'action</u>

La codéine est un alcaloïde dérivé de la morphine environ 10 fois moins puissant que

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

la morphine. Elle se lie aux récepteurs μ, tout comme le tramadol et l'opium ce qui leur confère une action antalgique. (3)

Le tramadol, en plus de sa liaison aux récepteurs μ, a un effet monoaminergique par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ce qui lui donne un effet sur les douleurs neuropathiques. (65)

Le tramadol et la codéine sont métabolisés par l'intermédiaire de l'enzyme CYP2D6. Concernant la codéine, entre 2 et 10 % de la dose de codéine administrée se transforme en morphine par action de cette enzyme. 5 à 10 % de la population caucasienne est concernée par une absence de l'enzyme CYP2D6 métabolisant, ce qui rend le tramadol et la codéine inefficace chez ces sujets. (3, 65, 66, 67)

c. Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale est rapide et la biodisponibilité est bonne puisque supérieure à 70 %. La durée d'action est comprise entre 2 et 6 heures selon la molécule. La poudre d'opium subit un effet de premier passage hépatique supérieur à 50 % et la liaison aux protéines plasmatiques s'élève à environ 30 %. (48, 68)
La métabolisation de ces molécules en composés inactifs se fait au niveau hépatique et l'élimination de ces derniers au niveau rénal, par voie urinaire, ou dans les fèces. (48)

d. Contre-indications et précautions d'emploi

Toute utilisation prolongée est à éviter afin de limiter le risque de dépendance. L'usage de ces molécules est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue. De plus, en raison de la présence d'aspartam, les comprimés effervescents sont contre-indiqués en cas de phénylcétonurie. Dans le cas d'insuffisance respiratoire, d'asthme, d'insuffisance hépatique, de grossesse ou d'allaitement, ces molécules sont contre-indiquées. Enfin, des précautions doivent être prises en cas de maladie hépatique, rénale ou respiratoire, de constipation, d'opération de la vésicule biliaire, de difficultés à uriner ou en cas de pression intracrânienne élevée. (63, 64, 65)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

e. Interactions médicamenteuses ou alimentaires

En raison d'une majoration de la sédation, l'association avec l'alcool est déconseillée concernant la codéine et le tramadol.
En raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central, il ne faut pas associer ces molécules avec des sédatifs tels que les benzodiazépines qui peuvent entraîner une sédation, une détresse respiratoire, un coma ou encore la mort. De plus, l'association avec des traitements sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO ou encore les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique. Enfin, l'utilisation concomitante avec des médicaments convulsivants tels que les antidépresseurs, les neuroleptiques, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion ou les fluoroquinolones peut abaisser le seuil épileptogène. (64, 65)

3.5. Antalgiques de palier III

Les antalgiques concernés par le palier III sont la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl.

a. Indication

La morphine est le chef de file des antalgiques de palier III. Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères.
L'oxycodone est indiqué dans les douleurs sévères nécessitant des opioïdes analgésiques pour une prise en charge adéquate et ce, notamment dans les douleurs d'origine cancéreuse.
L'hydromorphone est indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux autres opioïdes forts.
Le fentanyl est indiqué dans le traitement des douleurs cancéreuses intenses ou rebelles aux autres antalgiques en cas de douleur stable.
Ces molécules, peuvent être additionnées, chez certains patients, d'un analgésique non antagoniste morphinique d'action rapide et de courte durée (64, 69, 70, 71)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

b. Mécanisme d'action

L'action antalgique de la morphine est due à l'activation des récepteurs μ, κ et δ avec une action préférentielle sur les récepteurs μ comme l'hydromorphone et le fentanyl. L'oxycodone, quant à lui, est un agoniste opioïde des récepteurs μ et κ. (64, 71)

c. Pharmacocinétique

L'absorption après administration orale de la morphine est rapide puisque sa concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 30 minutes à une heure. Sa biodisponibilité est moyenne puisqu'elle varie entre 30 et 50 % selon l'effet de premier passage hépatique. Concernant la voie systémique, la fraction libre non fixée aux protéines plasmatiques s'élève à 70 %. (71)

L'oxycodone est deux fois plus puissant que la morphine. Sa biodisponibilité orale est de l'ordre de 87 % du fait que l'effet de premier passage hépatique soit limité. L'oxycodone est ensuite métabolisé par voie orale afin de donner des métabolites inactifs excrétés par voie urinaire d'un côté et des dérivés actifs tels que la noroxycodone et l'oxymorphone de l'autre. L'oxymorphone est dix fois plus puissant que la morphine.
Par son action sur les récepteurs kappa, l'oxycodone a des propriétés qui lui sont propres. Le risque de dépendance est augmenté car son action sur les récepteurs kappa ne procure pas les effets désagréables ressentis avec les autres molécules. (3, 47, 64)

Le fentanyl a une efficacité 150 à 300 fois plus élevée que la morphine par voie orale. Le fentanyl est le plus souvent utilisé par voie transdermique mais il existe également sous forme transmuqueuse buccale et nasale. Cette molécule étant très lipophile, sa biodisponibilité est supérieure à 90 % par voie transdermique et supérieure à 50 % par voie transmuqueuse. Par voie transdermique, il a un délai d'action très long, une délivrance systémique continue avec une durée d'action prolongée. En effet, sa concentration sanguine est significative entre 17 et 48 heures après l'application du timbre (ce dernier devant être changé en général toutes les 72h). (3, 47)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

La métabolisation et l'élimination de ces métabolites se font majoritairement au niveau hépatique et rénal. C'est pourquoi il est nécessaire de se montrer prudent lors de l'administration de ces molécules à des patients atteints d'insuffisance rénale. (47)

d. Posologie

La morphine peut être administrée par voie intraveineuse (IV) par titration à la dose de 1 à 3 mg toutes les 10 minutes jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante. La morphine administrée par voie IV est plus active que la morphine par voie orale (VO). (64)

Concernant l'oxycodone, et le fentanyl, la posologie est à ajuster de manière individuelle chez chaque patient selon son état. La dose optimale doit être choisie en fonction du traitement actuel opioïde du patient. (71)

Pour l'oxycodone, le rapport est que 10mg VO sont équivalents à 20 mg de morphine VO. Concernant les autres formes galéniques, l'équivalence se fait de la manière suivante : (Tableau 4) (71)

Oxycodone Voie Orale	**Oxycodone Sous-cutanée**	**Oxycodone Intra-veineuse**
1 mg	0,5 mg	0,5 mg

Tableau 4 : Équivalence des doses d'oxycodone selon les formes galéniques (71)

La posologie initiale chez les patients n'ayant jamais eu d'opioïdes est de 10 mg d'oxycodone administrés toutes les 12 heures. (69)

Pour le fentanyl, il est d'abord nécessaire de calculer la quantité d'analgésique administrée au cours des dernières 24 heures et de convertir cette quantité en dose équi-analgésique de morphine orale à l'aide du tableau suivant (Tableau 5). (72)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Dénomination du médicament	Dose équi-analgésique (mg)	
	IM*	oral
morphine	10	30-40 (en supposant des administrations répétées)**
hydromorphone	1,5	7,5
methadone	10	20
oxycodone	15	30
levorphanol	2	4
oxymorphone	1	10 (par voie rectale)
diamorphone	5	60
pethidine	75	---
codeine	130	200
buprenorphine	0,4	0,8 (par voie sublinguale)

Tableau 5 : Conversion des doses équi-analgésiques. (73)

Ensuite, à l'aide des tableaux 9 et 10, par le dosage équi-analgésique obtenu précédemment, il est alors possible de déduire le dosage de fentanyl transdermique nécessaire pour 24h00.

A noter que (73) :

- Le tableau 6 concerne les patients stabilisés sous tout opioïde et nécessitant une rotation des opioïdes,
- Le tableau 7 concerne les patients ayant développé une accoutumance forte aux opioïdes et nécessitant une rotation aux opioïdes.

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	**Dosage de DUROGESIC (µg/h)**
≤ 44	12
45–89	25
90–149	50
150–209	75
210–269	100
270–329	125
330–389	150
390–449	175
450–509	200
510–569	225
570–629	250
630–689	275
690–749	300

Tableau 6 : Tableau de conversion de détermination de la dose de fentanyl pour les patients au traitement opioïde stable et toléré. (73)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de DUROGESIC (µg/h)
<90	12
90-134	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

Tableau 7 : Tableau de conversion de détermination de la dose de fentanyl pour les patients ayant développé une accoutumance aux opioïdes. (73)

Le patch doit être remplacé en principe toutes les 72 heures ; chez la personne âgée ce délai peut atteindre 92 heures ; la dose doit être titrée jusqu'à l'équilibre. Si un ajustement est nécessaire, la dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 12,5 µg/h ou 25 µg/h. (73)

e. Contre-indications

Les antalgiques de palier III ne doivent jamais être utilisés en cas d'allergie connue, ni en cas d'insuffisance respiratoire sévère, de maladie hépatique grave ou d'épilepsie non contrôlée. (64)
De plus l'application du fentanyl est contre-indiquée chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes et dans le cas de douleur aigue. (64)

f. Précautions d'emploi

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation chez les personnes âgées, le nourrisson, les personnes avec une insuffisance respiratoire, rénale ou encore hépatique. De plus, en cas de constipation, de pression intracrânienne élevée,

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

d'hypovolémie ou de difficulté à uriner, l'administration de ces molécules doit être surveillée. Enfin, la consommation concomitante d'alcool est fortement déconseillée. (64)
Concernant le fentanyl, les patchs étant de petite dimension et parfois peu visibles, il est important de penser à les retirer car ces derniers peuvent, s'ils sont laissés trop longtemps, provoquer un risque de dépendance ou un surdosage. (49)

g. Interactions médicamenteuses

Toutes ces molécules ne doivent pas être prescrites de manière concomitante avec un autre traitement impliquant des agonistes ou antagonistes morphiniques ainsi qu'avec des IMAO. (64)

4. Adaptation des traitements et rotation des opioïdes

Lorsqu'une diminution du ratio bénéfice/risque d'un médicament apparaît, l'opioïde utilisé doit être remplacé par un autre. C'est ce que l'on appelle la rotation des opioïdes. Chaque patient a une réponse variable pour le même traitement opioïde au cours du temps. Ainsi, une adaptation posologique est nécessaire pour chaque cas. La rotation des opioïdes peut avoir lieu dans diverses situations (41, 74) :

- 1° survenue d'effets indésirables rebelles malgré un traitement symptomatique adapté.
- 2° un phénomène de résistance aux opioïdes.

La rotation des opioïdes peut se faire entre tous les agonistes purs soit la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone. Aucune règle n'est préconisée, sauf à privilégier la sécurité plutôt que la rapidité. Une attention accrue doit être exercée lors de l'utilisation de molécule agoniste-antagoniste qui rendent les patients plus sensibles à la dépendance. Le but du changement d'opioïdes est d'utiliser une molécule avec un profil pharmacocinétique différent en modifiant ainsi l'action antalgique. Les coefficients de conversion exposés ci-dessous doivent être pris en compte pour déterminer les doses équi-antalgiques. Les facteurs les plus faibles sont à privilégier. (Tableau 8). (74)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

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

Tableau 8 : Tableau pratique de conversion des opioïdes de palier II et III (75)

5. Phénomène de dépendance

La dépendance ne concerne pas uniquement les opioïdes obtenus dans la rue mais également les opioïdes prescrits, a fortiori s'ils sont mal utilisés. On différencie la dépendance physique et psychologique.

5.1. Dépendance physique

La dépendance physique se définit comme un processus de tolérance voire d'accoutumance du cerveau et du reste de l'organisme envers le médicament. Cela crée une perte de l'effet et le besoin d'augmenter les doses afin de ressentir un effet équivalent. Cet état d'adaptation du corps se caractérise par un syndrome de sevrage. Ce dernier peut avoir lieu dans le cas d'un arrêt de traitement brusque, d'une réduction trop rapide de la posologie ou encore de l'administration d'un antidote. Les symptômes associés au syndrome de sevrage sont une sensation de malaise général, une rhinorrhée, des tremblements, des sudations, des frissons, des crampes abdominales, des myalgies… Les morphiniques, pour être actifs, se lient à des récepteurs prêts à les recevoir qui sont les récepteurs opioïdergiques. Dans le cas d'un traitement

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

chronique et continu de morphine ou d'un de ces dérivés, le système s'habitue à recevoir des opioïdes. (3, 52, 54)

Dans ce cas, il est tout d'abord nécessaire de détecter rapidement le cas de dépendance physique qui se manifeste par les signes suivants (76) :

- Utilisation de longue durée, en quantité plus importante que celle prescrite.
- Consommation d'une plus grande quantité de drogue pour obtenir le même effet.
- Apparition des signes d'intoxication aux opioïdes comme la contraction de la pupille, la somnolence…
- Sentiment de maladie en cas d'arrêt soudain de la molécule.
- Temps et effort continu pour se procurer la molécule en question.
- Sentiment de manque.
- Négligence d'obligations professionnelles ou personnelles.
- Manque de sociabilité.

L'idéal est de recommencer le traitement par une forme galénique rapide, à la même dose que celle prescrite au départ, sans l'augmenter. Ensuite, il est nécessaire de réaliser un sevrage lent et progressif. En effet, la dose doit être diminuée de 25 % tous les trois ou quatre jours voire de 25 % par mois selon la réponse clinique. (3, 54)

5.2. Dépendance psychologique

Le syndrome de dépendance psychologique est également qualifié d'addiction. Dans ce cas, une perte de contrôle du patient est constatée. En effet, le patient fait preuve de mésusage et utilise les traitements de manière impulsive malgré les répercussions négatives qu'ils ont sur lui. Il est à noter que les personnes susceptibles de devenir dépendantes psychologiquement sont en général fragiles sur le plan biologique ou psychosocial : des personnes ayant rencontré des difficultés dans leur dynamique familiale, leur vie sociale ou encore leur environnement mais encore souffrants de symptômes psychiatriques. (3)

Un ensemble de signes, symptômes et comportements permettent de détecter une addiction. L'utilisation en plus grande quantité ou encore sur une longue durée des

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

opioïdes, avec une sensation de manque d'efficacité est une des caractéristiques principales de la toxicomanie ; on constate : (60)

- Une perte de contrôle de la consommation de drogues,
- Une consommation compulsive de drogues,
- Une utilisation en continue malgré les conséquences néfastes

6. Surdosage

Un surdosage se manifeste par de la somnolence qui constitue un signe précoce et avant-coureur de l'apparition d'une décompensation respiratoire. Par la suite, un myosis (contraction des pupilles), une hypotension et une hypothermie sont observés : symptômes désignés sous le nom de la « triade de l'overdose aux opioïdes ». Le risque de surdosage est majoré par la prise concomitante d'alcool et de médicaments sédatifs et peut conduire à la mort du patient. (1, 49, 75)

En cas de suspicion d'overdose, la prise en charge doit se faire le plus rapidement possible, en particulier lorsque la fréquence respiratoire est inférieure à 12 respirations par minute et/ou si sa saturation en oxygène est inférieure à 90 %. Une bonne oxygénation du patient doit être assurée, avec si nécessaire une assistance respiratoire. L'antidote des morphiniques, la naloxone, peut être administré, selon les spécialités pharmaceutiques, en intraveineuse, en intramusculaire, en sous-cutanée ou intranasale, par un membre de la famille, les pompiers ou toute autre personne habilitée. L'objectif est alors de maintenir une fréquence respiratoire supérieure à 12. (77, 78)
Dans le cas d'un arrêt respiratoire et si la voie veineuse n'est pas possible, la voie intramusculaire ou sous cutanée, la voie endotrachéale et enfin la voie nasale peuvent être privilégiées. (79)

7. Sevrage aux opiacés

A partir de 1995, face à l'augmentation des overdoses liées à la consommation des opioïdes, les Traitements de Sevrage aux Opiacés (TSO) ont été progressivement mis

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

à la disposition des professionnels et des patients. Désormais, la buprénorphine et la méthadone sont utilisées par plus de 150 000 personnes et prescrites respectivement dans 75 et 25 % des cas. (80)

7.1. Évaluation de la dépendance

La prise en charge d'une dépendance aux opiacés peut se faire de différentes manières : (Figure 8) (81, 82)

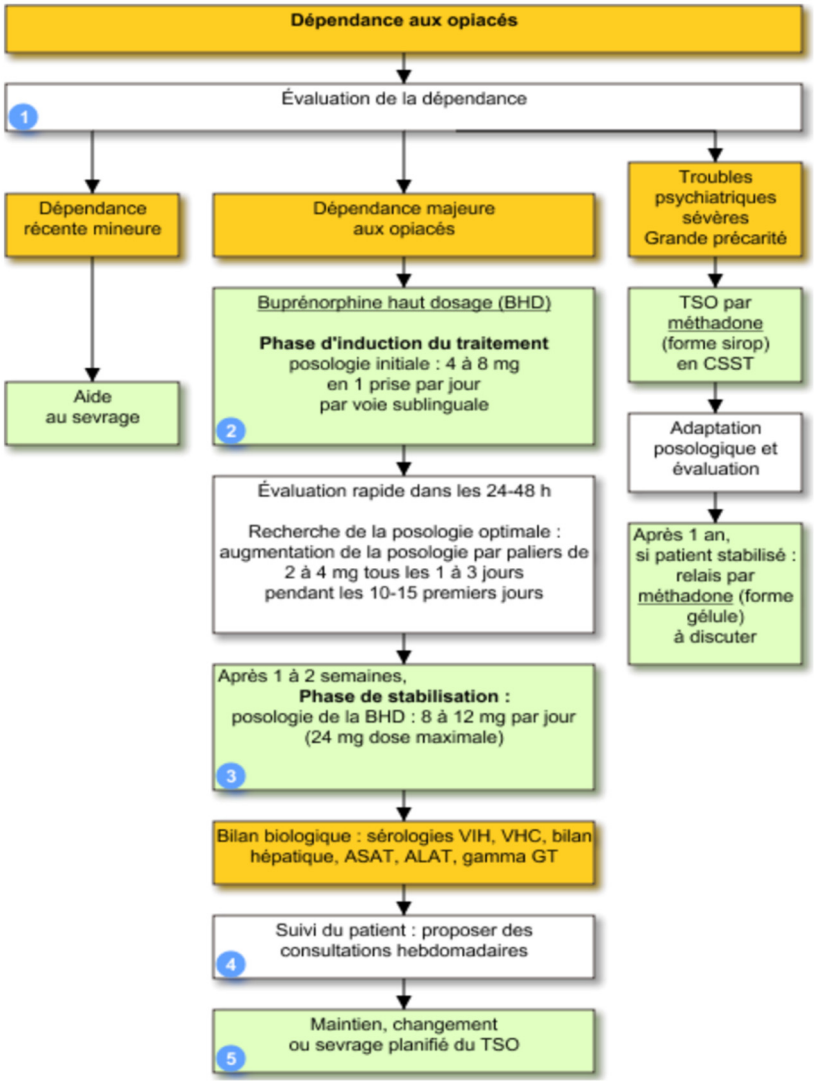


Figure 8 : Traitement de substitution aux opiacés (82)

- Dans le cas d'une dépendance récente, mineure avec un lien social préservé, aucune injection de drogue et pas de problème psychiatrique, la mise en place d'un TSO n'est pas toujours nécessaire. En effet, dans ce cas, un traitement

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

symptomatique d'aide au sevrage avec des antalgiques, des antispasmodiques et des anxiolytiques, peut uniquement être mis en place.

- Dans le cas d'une dépendance majeure aux opiacés, un TSO par buprénorphine sera mis en place.
- Dans le cas où le TSO à la buprénorphine est un échec et dans le cas où le patient est en situation précaire et gère difficilement sa prise de traitement, la méthadone sera alors utilisée.

Un traitement par TSO est souvent prolongé plusieurs années. Lorsque l'état du patient paraît stabilisé, ce qui se traduit par un arrêt de la consommation d'opiacés ainsi qu'une absence de signes de sevrage et de réduction du besoin de prendre des opiacés, le traitement peut être arrêté. L'arrêt d'un traitement substitutif aux opiacés doit être fait de manière dégressive par paliers de 7 jours. Cette période d'arrêt est considérée comme étant à haut risque car un décès peut survenir à ce moment. C'est pourquoi un suivi attentif est nécessaire lors de cette période d'arrêt. (80, 82, 83)

7.1.1. La naloxone

La naloxone est indiquée dans le cas d'intoxication aigue par des opiacés, de comas toxiques, de dépressions respiratoires néonatales d'origine morphinique, de dépressions respiratoires dues aux morphiniques utilisés lors d'intervention chirurgicale. Elle est également indiquée chez le toxicomane sevré chez qui la non-dépendance aux opiacés a été confirmée avant la mise en route d'un traitement par un antagoniste morphinique de longue durée. (79)

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique et compétitif des récepteurs opioïdes qui provoque le blocage de ces derniers. Elle a un effet de courte durée et une action spécifique sur les morphinomimétiques. Cette substance est très liposoluble, très rapidement métabolisée et donc d'action très rapide (45 minutes). Par conséquent, la réapparition d'une dépression respiratoire après son administration est probable. Ainsi, il est nécessaire de prendre le relai avec une perfusion continue de naloxone après l'administration de la dose initiale. De plus, son action dépend de la puissance du morphinomimétique responsable de l'overdose mais également du délai avant l'injection de l'antidote. (64, 83, 84)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

A fortes doses, la naloxone peut provoquer des nausées et vomissements. De plus, un risque de tachycardie, d'hypertension artérielle ou d'œdème pulmonaire peut être observé chez les sujets atteints d'affections cardio-vasculaires graves en cas de réversion trop rapide des effets des morphiniques. Enfin, en cas d'utilisation de doses trop importantes, un syndrome de sevrage peut être déclenché chez les sujets en état de dépendance aux opiacés. (64)

7.1.2. La buprénorphine

La buprénorphine, commercialisée sous le nom de Subutex®, est un traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opioïdes (TSO) dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Ce traitement ne peut être utilisé que chez les patients de plus de 15 ans, désireux de rentrer dans un nouveau parcours de soins et de vie. (3, 41)

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs μ et κ. Associée aux morphiniques, elle en réduit les effets, en se liant de manière lente et réversible aux récepteurs μ ; l'objectif étant de réduire de manière prolongée le besoin de consommation de substances opioïdes par les personnes dépendantes. La buprénorphine permet notamment de supprimer le syndrome de manque et la recherche obsessionnelle de produits psychotropes. Elle peut même être à l'origine d'une sensation de bien-être sans effet euphorisant. Son action agoniste partielle va lui conférer un index thérapeutique élevé. Ce dernier va ainsi limiter les effets dépresseurs sur les fonctions cardiaques et respiratoires. (85)

La voie sublinguale ou transmuqueuse est plus efficace puisque par voie orale, la buprénorphine subit un très important effet de premier passage hépatique. Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est estimée entre 15 et 30 %. Son pic de concentration est obtenu environ 90 minutes après administration. (85)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

7.2. Prise en charge de la douleur des patients avec TSO

La douleur doit être prise en charge y compris chez les patients ayant un traitement de substitution. Dans ce cas, il est nécessaire d'évaluer l'intensité de la douleur via l'utilisation des outils précédemment développés ainsi que d'en rechercher l'étiologie. Il est nécessaire de distinguer une douleur induite par un syndrome de sevrage. Selon sa caractérisation, un traitement devra être instauré et, si nécessaire, le TSO ajusté : la buprénorphine et la méthadone ayant des propriétés pharmacologiques différentes, la stratégie thérapeutique devra être adaptée.

7.2.1. Prise en charge de la douleur et buprénorphine

Pour une douleur faible, des AINS ou un antalgique peuvent être utilisés. Pour une douleur modérée, du néfopam peut être ajouté. Enfin, en cas de douleur sévère la buprénorphine devra être arrêtée afin de réinstaurer un antalgique opioïde. L'association de la buprénorphine à un antalgique de palier 3 est strictement contre-indiquée. (Tableau 9) (80, 86)

EVA ≤ 3	**Douleur légère**
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS
Stratégie 2	Prévention de la douleur liée aux soins : MEOPA (N_2O/O_2, 50/50) ou lidocaïne crème/patch
EVA = 4 - 6	**Douleur modérée**
Stratégie 3	1. Paracétamol 3-4 g/jour + AINS. 2. Néfopam (60 à 120 mg/j) +/- paracétamol et AINS.
Stratégie 4	Fractionner (3 à 4 prises / jour) voire augmenter la dose de buprénorphine (en association avec stratégies 1 ou 3)
EVA ≥ 7	**Douleur sévère**
Stratégie 5	**Arrêter temporairement la buprénorphine.** Titration morphine à libération immédiate (voie intraveineuse ou per os) Puis convertir en morphine LP (/12 h) si douleur non rapidement résolutive. Après résolution de l'épisode douloureux aigu, la remise en place du traitement par BHD devra être réalisée avec précaution, pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage précipité, en attendant l'apparition des signes de sevrage

Tableau 9 : Proposition de stratégie antalgique chez les patients traités par buprénorphine (86)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

7.2.2. Prise en charge de la douleur et buprénorphine

En cas de douleur aigue intense, deux stratégies de prise en charge peuvent être envisagées. La première consiste à associer au TSO un antalgique de palier 3 d'action rapide afin d'éviter un phénomène d'accumulation. La seconde stratégie repose sur le fractionnement de l'administration de la méthadone en 2 à 3 prises par jour, avec si nécessaire, une augmentation progressive des posologies. (87)

8. Modalités de la prescription et de la dispensation des stupéfiants les plus utilisés en thérapeutique

8.1. La prescription par des professionnels de santé habilités

8.1.1. Aux États-Unis

Une ordonnance contenant un produit « Schedule II » comme par exemple un médicament analgésique doit être rédigée et signée par un professionnel de santé habilité. Il convient de noter qu'aucune loi fédérale n'impose un délai pour la dispensation d'un traitement sur ordonnance ; en effet la réglementation des pratiques des professionnels de santé intervient au niveau des États, qui peuvent établir des restrictions temporelles pour la délivrance des médicaments. Le renouvellement d'une ordonnance « Schedule II » est interdit, la dispensation devra se limiter à la durée inscrite sur l'ordonnance. (88)

La délivrance d'ordonnances multiples est autorisée depuis le 19 Décembre 2007. Elle autorise le patient à recevoir un approvisionnement total pouvant aller jusqu'à 90 jours sous condition que chaque ordonnance soit délivrée à des fins médicales par un praticien agissant dans le cours normal de sa pratique professionnelle. En outre les quantités globales pouvant être remises aux patients sont souvent dépendantes du contrat d'assurance santé sélectionné. (90)

8.1.2. En France

Les antalgiques opioïdes disponibles en ville nécessitent tous une prescription médicale. Une ordonnance sécurisée manuscrite ou dactylographiée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme est obligatoire pour les médicaments

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

stupéfiants. Toutes les formes d'opioïdes peuvent être prescrites pour une période maximale de vingt-huit jours, excepté les formes injectables dont la prescription est limitée à sept jours. Cette ordonnance doit prendre en compte, inscrits en toutes lettres, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage du médicament. Il est important de noter qu'aucune autre prescription impliquant les mêmes médicaments stupéfiants ne peut être établie ni délivrée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Néanmoins, un chevauchement est possible si le prescripteur l'estime nécessaire et le spécifie sur l'ordonnance. Enfin, une déclaration au Conseil départemental de l'Ordre des Médecins, à l'ARS ainsi qu'au commissariat de police ou à la gendarmerie du lieu d'exercice doit être faite en cas de vol ou de perte d'ordonnances sécurisées. (Annexe 5) (49, 56, 74)

Les médicaments stupéfiants sont conservés dans une armoire ou un local muni d'un dispositif de sécurité. Les quantités volées ou détournées doivent immédiatement être portées sur la comptabilité des stupéfiants ou enregistrées par un système informatique sécurisé et doivent être signalées aux autorités de police, à l'ARS et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). (56)

Le délai de présentation d'une ordonnance contenant des stupéfiants est de trois jours ; au-delà le pharmacien devra retirer la quantité correspondant à la période écoulée depuis la date de prescription. La délivrance de certains médicaments stupéfiants ou assimilés devra parfois être fractionnée selon une période prévue par un arrêté du ministre chargé de la santé. En conséquence, certaines spécialités pharmaceutiques devront être déconditionnées. Par exemple, pour le fentanyl sous forme de dispositif transdermique, les fractions doivent correspondre à des durées de traitement de 14 jours. Le pharmacien a pour obligation de ne délivrer que le nombre exact d'unités prescrites. (56)

Concernant la traçabilité des dispensations, l'ordonnancier est commun aux médicaments des listes I et II et aux stupéfiants depuis 2007. Le pharmacien doit enregistrer dans l'ordonnancier, « pour chaque médicament délivré » relevant de la liste I, II et des médicaments stupéfiants, « un numéro d'ordre » différent et mentionnant (89) :

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- Le nom et l'adresse du prescripteur ou de l'auteur de la commande ainsi que le nom et l'adresse du malade, sous réserve des dispositions de l'article L. 3414-1 ;
- La dénomination ou la formule du médicament ou de la préparation ;
- Les quantités délivrées ;
- Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription hospitalière ou dans celle des médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé et le nom du prescripteur ayant effectué la prescription ou la prescription initiale ;
- Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes, la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article R. 5121-91.

Les informations de l'ordonnancier doivent être conservées pendant au moins 10 ans. (56)

8.2. Prévention

L'addictovigilance est pilotée par l'ANSM et repose sur un réseau de treize Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A). Ces centres sont essentiels puisqu'ils vont permettre de surveiller, grâce à des études, à partir notamment des déclarations des professionnels de santé, les données de consommation des médicaments avec un risque d'abus ou de dépendance. Ces centres permettent à l'ANSM d'analyser en continu la consommation d'opioïdes sur le territoire français et ainsi de mettre en place des mesures de prévention adaptées. Ces centres ont pour mission (91) :

- Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives
- L'expertise via l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendances des substances et enquêtes d'addictovigilance
- Mais également la formation, l'information ainsi que la recherche.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Ces différentes enquêtes requièrent la participation de tous les professionnels de santé puisque sont impliqués (91) :

- Les **médecins généralistes** dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire), qui vise à collecter les données des patients vus en consultation, pour un motif lié à un abus ou une dépendance à un produit illicite, un médicament psychotrope ou un traitement de substitution. Ces données permettent de mettre en exergue les produits illicites les plus consommés ou encore les médicaments détournés de leur usage thérapeutique.
- Les **pharmaciens** dans les enquêtes OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) et ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) qui visent à collecter respectivement des données sur les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées, présentées en pharmacie d'officine et sur la population traitée par antalgiques stupéfiants, les modalités de prescription et l'évaluation du respect des règles de délivrance.
- Les **centres** de prise en charge, impliqués dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) afin de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets, les modalités de consommation, les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés. Elle contribue également à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et à la mise en évidence des signaux d'alerte.
- Les **toxicologues** dans les enquêtes DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) qui collectent respectivement des données sur le recueil des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives et sur les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. Ces enquêtes permettent d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
- Tous les **professionnels de santé** dans l'enquête NotS (Notifications Spontanées) qui est un système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance et d'abus.

Cette participation collective démontre l'implication de tous les acteurs de santé publique dans la prévention d'une crise des opioïdes.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Les données dégagées par ces différentes analyses se rejoignent puisque les substances étudiées et responsables d'abus, de décès, de falsifications… sont globalement similaires. Les molécules les plus consommées et détournées en France restent la morphine, le tramadol, la codéine et l'oxycodone. (91)

Ces enquêtes sont nécessaires et complémentaires puisqu'elles permettent de dégager des tendances et les modalités de consommations par région, indispensables pour la mise en place de mesures adaptées. Elles peuvent aussi conduire au retrait du marché de certains médicaments.

9. Associations de patients

Les associations de patients peuvent participer à l'information sur le bon usage des opioïdes et même à des programmes d'éducation thérapeutiques. Les patients peuvent notamment partager leur expérience de la prise en charge de la douleur.
La méconnaissance des différents types de douleurs est susceptible de provoquer des mésusages involontaires. Ainsi, ces associations permettent de soutenir les patients dans leur vie quotidienne. Les malades sont nombreux à penser que leur douleur est sous-évaluée par les professionnels de santé. A cet égard les membres des associations sensibilisent les professionnels de santé sur les questions liées à l'accompagnement des patients face à la douleur. Ils informent notamment les médecins généralistes qui effectuent 95 % des primo-prescriptions ou des renouvellements mais aussi les médecins oncologues, radiothérapeutes et dentistes. (92)

Les thérapeutiques antalgiques, bien qu'elles soient un très bon support à la prise en charge de la douleur, peuvent entraîner de nombreuses addictions ou encore overdoses. Nous allons, dans cette troisième partie, étudier l'évolution des différentes situations aux États-Unis et en France depuis les années 1990.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Partie III – La crise des opioïdes

1. Le cas de l'Amérique du Nord

1.1. Origines

La crise des opioïdes actuelle n'est pas la première crise qu'a connu les États-Unis. Entre 1898 et 1914, la morphine a causé la dépendance de plus de 300 000 personnes, majoritairement les femmes des zones rurales. De nombreuses personnes ont été impactées : des soldats, des mères de famille, les patients souffrant d'alcoolisme, des immigrants et même des médecins. Des femmes pouvaient s'administrer, ainsi qu'à leurs enfants, de la teinture d'opium. Les soldats utilisaient l'opium et la morphine afin de traiter les blessures douloureuses et les diarrhées. Les patients alcooliques soulageaient leur « gueule de bois » avec des dérivés d'opioïdes. Les immigrants chinois étaient également concernés puisqu'ils fumaient de l'opium et ont continué cette pratique aux États-Unis. La raison principale de cette épidémie reste la dépendance iatrogène à la morphine, coïncidant avec la propagation de ces médicaments entre 1870 et 1895. (92)

Entre les années 60 et 70, l'héroïne a causé de nombreux décès chez des hommes jeunes afro-américains ou hispaniques. Dans les années 1980 et une partie des années 1990, Miami, New-York et Los Angeles ont été confrontés aux effets du crack. Par la Suite, la méthamphétamine a provoqué des overdoses à San Diego, San Francisco, Denver et Hawaï. Les États-Unis, ont donc dû déjà faire face à de nombreuses crises sanitaires provoquées par l'utilisation des opiacés. Néanmoins, aujourd'hui l'ampleur de la crise a conduit à la déclaration d'un état d'urgence sanitaire. (93)

1.2. La crise des opiacés en quelques chiffres

Les États-Unis regroupent moins de 5 % de la population mondiale et, d'après l'Office des Nations Unis contre la Drogue et le Crime (ONUDC), comptent pour 80 % de la consommation mondiale d'opiacés. (93)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

1.2.1. Mésusages et abus de drogues

L'usage des opioïdes a progressivement augmenté à partir des années 1980. Mais à partir de 1996, une accélération marquée de l'usage des opioïdes a été engendrée par l'introduction sur le marché de l'OxyContin® (Oxycodone) en 1995. (92, 94)
Le nombre de consommateurs d'opioïdes pour une utilisation non médicale a alors atteint un pic en 2002 avec 2,7 millions de nouveaux utilisateurs non médicaux contre 600 000 dans les années 1990. Depuis 2002, les morts par opioïdes sont devenues plus communes que les morts par héroïne ou cocaïne. (92)

En 2018, plus de 53 millions de personnes, soit environ 19,4 % de personnes âgées de 12 ans et plus, ont déclaré avoir consommé des drogues illicites ou fait un usage détourné de médicaments sur ordonnance. Ces chiffres incluent la consommation de marijuana, d'héroïne, de cocaïne, d'hallucinogènes, de substances inhalées, méthamphétamines. Il convient alors de noter que cette crise des opioïdes n'est pas uniquement celles des opioïdes, elle concerne également d'autres drogues ou principes actifs.
De plus, en 2018, 2,1 millions d'américains ont déclaré avoir reçu un traitement pour tenter d'arrêter ou de réduire leur consommation de drogues illicites. Cependant, il y a lieu de souligner que l'accès aux TSO reste difficile aux USA. (95)

1.2.2. Prescriptions médicales

Le taux annuel de prescriptions d'opioïdes aux États-Unis a atteint son maximum en 2010 - 2012 pour décroître jusqu'en 2018. On constate, en effet, qu'entre 2006 et 2018, le taux annuel des prescriptions a diminué de 29 % mais également que le taux annuel de prescriptions d'opioïdes à forte dose par rapport à l'ensemble des prescriptions a également diminué de 66,1 % (Figure 10) (Figure 9). (96)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

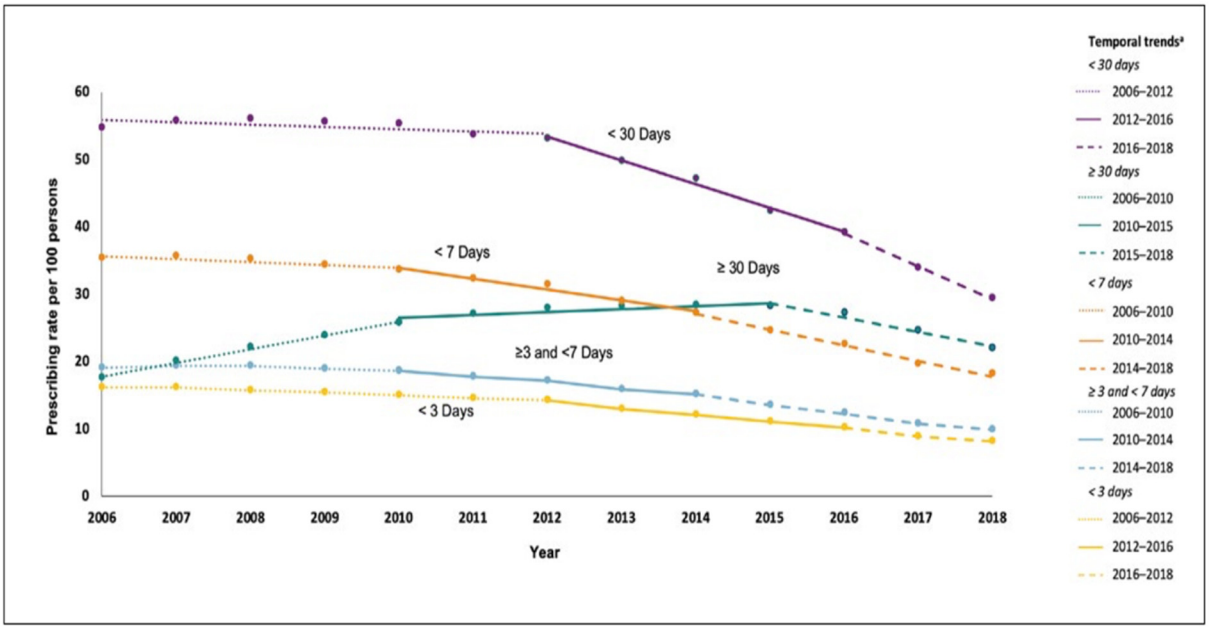


Figure 9 : Taux pour l'ensemble des prescriptions annuelles d'opiacés pour 100 personnes - États-Unis, 2006-2018 (96)

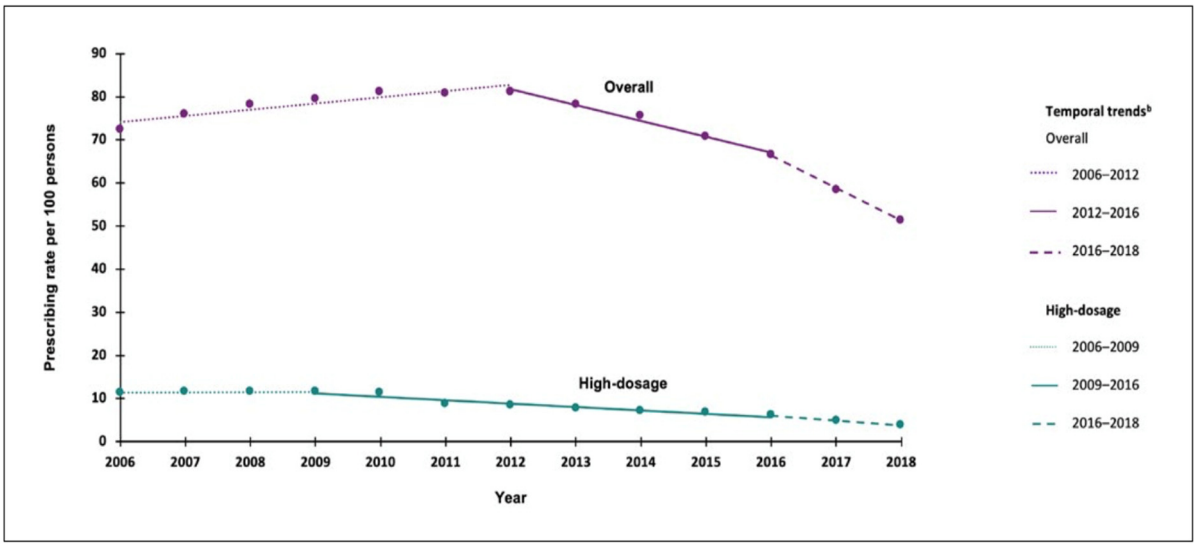


Figure 10 : Taux de prescriptions d'opioïdes à forte dose (≥90 mg de morphine/jour) – États-Unis, 2006-2018 (96)

On note que, depuis 2012, les habitudes de prescriptions ont changé. En effet, de nombreuses mesures ont été mises en place afin que les médecins prescrivent de manière plus responsable et réfléchie. Ces mesures ont permis un infléchissement des chiffres puisque les taux de décès impliquant des opioïdes sur ordonnance n'ont augmenté, depuis 2006 que de 2,0 % par an en moyenne. Néanmoins, les opioïdes

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

restent responsables d'1/3 des visites aux urgences pour intoxications non mortelles par des stupéfiants ou psychotropes. (95, 96)

1.2.3. Taux de Mortalité

Entre 1999 et 2017, plus de 702 000 personnes sont mortes d'une overdose de drogues aux États-Unis dont plus de 67 % impliquaient des opioïdes sur prescriptions ou pris de manière illicite. Aujourd'hui, 11,4 millions d'américains abusent des opioïdes. De ce fait, les surdosages liés aux opioïdes sont aujourd'hui la première cause de décès accidentel puisqu'ils représentent deux tiers des surdosages. En effet, une centaine d'américains meurent par jour d'un surdosage aux opioïdes licites ou illicites. (97, 98)

La crise actuelle des opioïdes aux États-Unis s'est développée en trois phases, que nous allons détailler, chacune impliquant une catégorie d'opioïdes différente (Figure 11). (94)

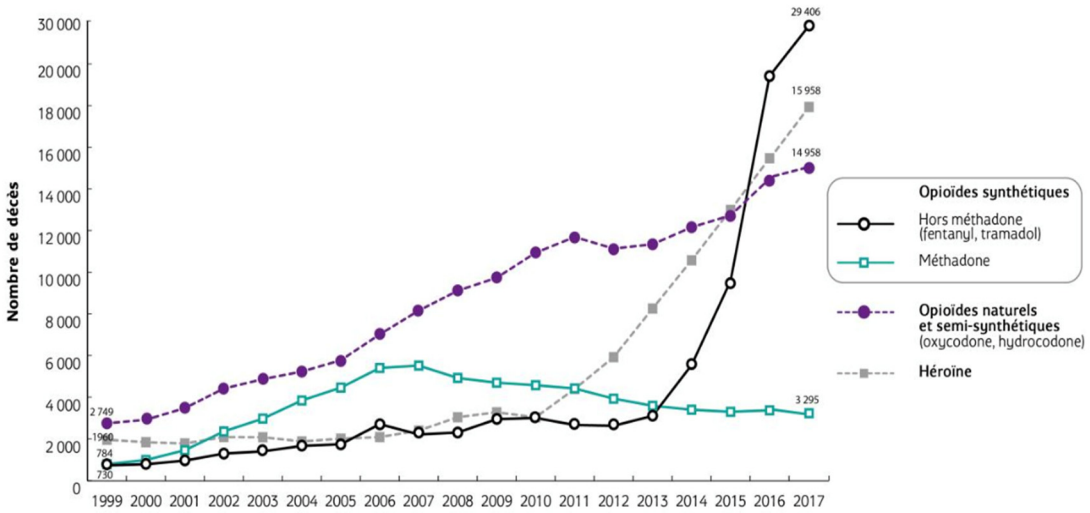


Figure 11 : Évolution des taux de mortalité par type d'opioïdes entre 1999 et 2017 (93)

1.2.3.1. Première phase

Cette première phase a eu lieu entre 1999 et 2011. Elle est liée à une hausse de la mortalité due aux prescriptions de médicaments opioïdes naturels et semi-

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

synthétiques. La molécule majoritairement en cause lors de cette phase est l'oxycodone. (93)

1.2.3.2. Deuxième phase

Cette phase a débuté en 2010 et a été causée par une hausse de la mortalité due à l'héroïne. Le nombre de morts par surdose d'héroïne a quadruplé en l'espace de cinq ans. (93)

1.2.3.3. Troisième phase

La troisième phase a débuté en 2013. Elle présente l'évolution la plus préoccupante. Tandis que les surdoses d'opioïdes naturels et semi-synthétiques sur ordonnance ainsi que d'héroïne semblent se stabiliser, les surdoses par le fentanyl et ses analogues, progressent rapidement depuis 2013. En effet, elles sont deux fois plus présentes que les surdosages par l'héroïne. En trois ans, la mortalité liée à ces opioïdes synthétiques a été multipliée par six pour atteindre 19 500 décès en 2016. (93, 99)

A cette époque, près de 58 % des prescriptions américaines concernaient des opioïdes. Les taux de décès liés aux opioïdes synthétiques tels que l'oxycodone ou le fentanyl ont tous augmenté de 2016 à 2017 alors que l'on constate une faible augmentation des décès liés aux opioïdes sur ordonnance entre 2006 et 2017 (Figure 12). (83, 96, 98)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

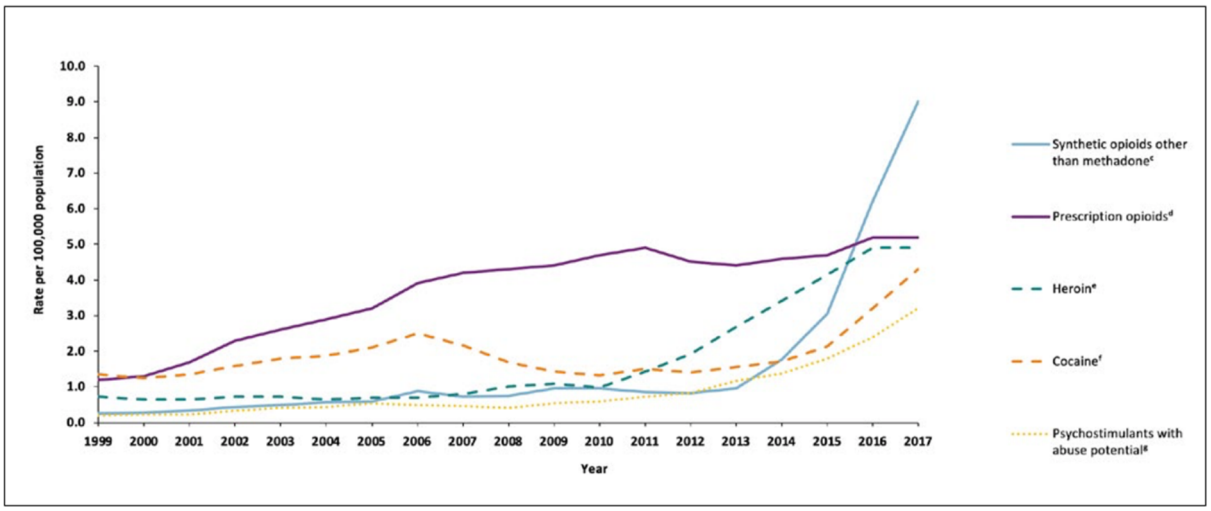


Figure 12 : Taux ajustés en fonction de l'âge[1] pour 100 000 habitants de décès par surdose de drogue. Par drogue ou classe de drogue et par année - États-Unis, 1999-2017. (96)

En 2018 uniquement, 47 000 décès ont eu lieu impliquant des opioïdes sur prescription ou pris de manière illicite. Les molécules impliquées dans ces décès sont, dans un premier temps, le fentanyl avec un taux de 34 %, l'oxycodone, l'hydrocodone et la méthadone à 20 %. Les décès restants impliquaient l'héroïne, la cocaïne, la méthamphétamine ou encore les benzodiazépines. (Figure 13)

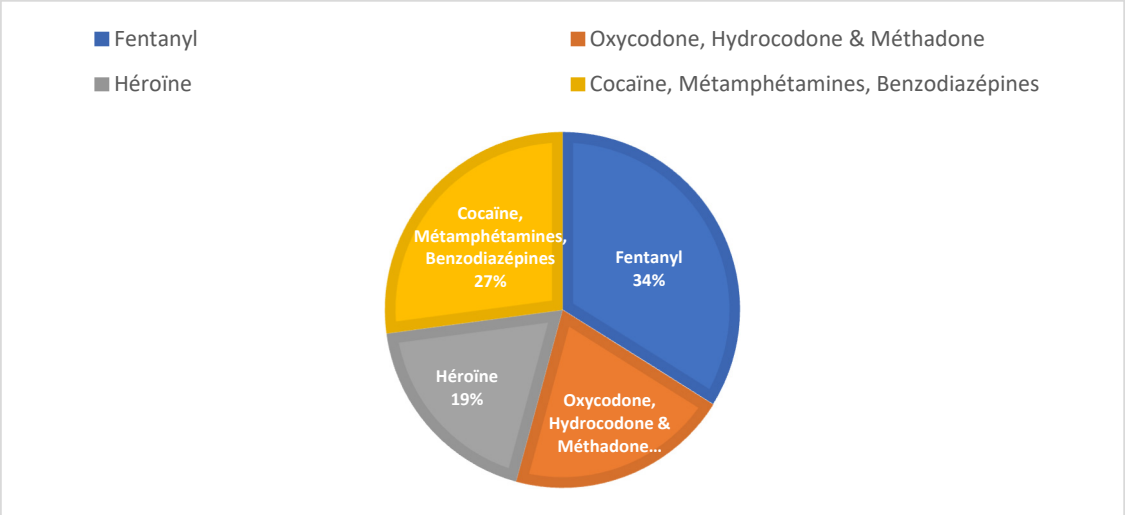


Figure 13 : Molécules impliquées dans les décès liés aux opioïdes en 2018

[1] Taux ajustés en fonction de l'âge : Les taux ajustés en fonction de l'âge sont les taux qui auraient existé si la population étudiée avait eu la même répartition par âge que la population "standard". Il s'agit donc de mesures sommaires ajustées en fonction des différences de distribution par âge.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Selon les classes d'âge, la cause d'overdose est à distinguer. Au-dessus de 55 ans, les overdoses par prescriptions d'opioïdes comme la morphine prédominent alors qu'en-dessous de 55 ans, ce sont les opioïdes synthétiques tels que l'oxycodone ou le fentanyl qui sont responsables des overdoses (Figure 14). (95)

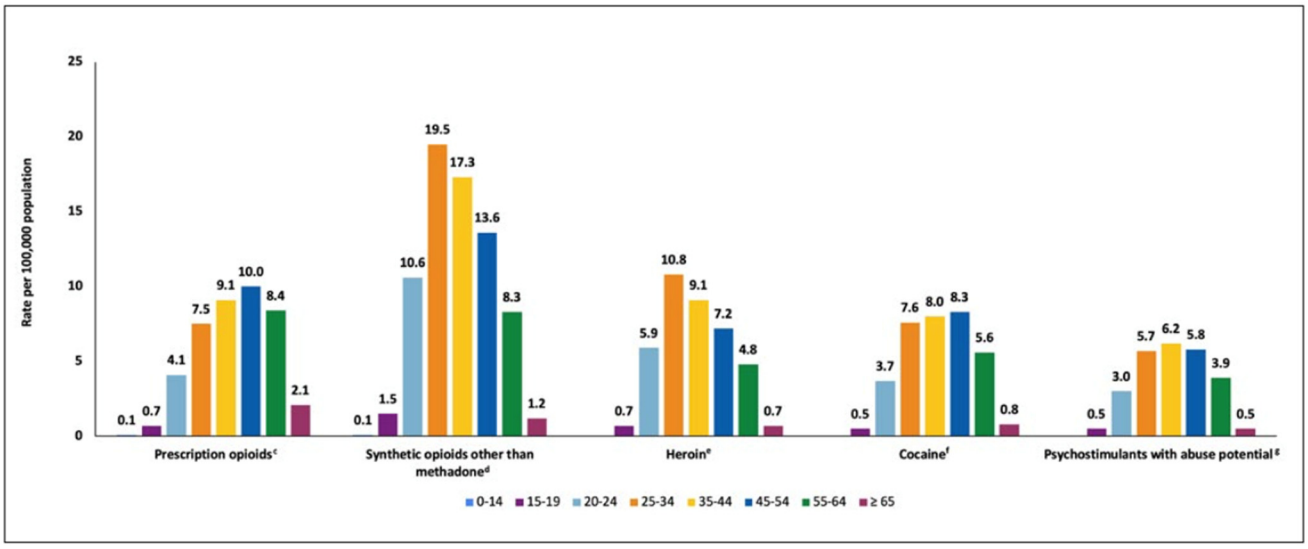


Figure 14 : Taux de mortalité par surdose pour 100 000 habitants par médicament ou classe de médicaments et par catégorie d'âge, ajustés en fonction de l'âge - États-Unis, 2017. (96)

1.3. Études des raisons pouvant expliquer cette hausse de consommation

Initialement, le surdosage des médicaments n'était pas vu comme un problème de santé publique. La plupart des surdosages des médicaments sont associés à des médicaments licites tels que les analgésiques opioïdes ou psychothérapeutiques. Les causes en sont nombreuses : sur-prescription, techniques marketing, accès facilité, marché noir… (59)

1.3.1. La douleur comme « cinquième signe vital »

Les origines de l'épidémie au 19ème siècle mettent en cause les médecins. Ces

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

derniers auraient rendu les patients dépendants car peu d'alternatives au traitement de la douleur existaient. A cette époque, les affections douloureuses étaient mal comprises et une injection de morphine suffisait à soulager les symptômes. Les médecins ainsi que les patients manquaient de recul quant à l'impact que pouvaient avoir les opiacés. De ce fait, l'acquisition et l'injection de morphine a continué alors que la vente de cette dernière était mal contrôlée. (92, 93)

En 1995, afin de sensibiliser les professionnels de santé au traitement de la douleur, l'American Pain Society a promu l'expression *« la douleur comme cinquième signe vital »*. Cette désignation a donc induit une obligation de traiter la douleur en prescrivant, en particulier, des opioïdes au-delà des pratiques traditionnelles du traitement de la douleur aigüe post-opératoire ou de la douleur de fin de vie. (101)

1.3.2. Des discours infondés

En 1980, une « lettre à l'éditeur » publiée dans le New England Journal of Medicine concluait que les opioïdes pouvaient être prescrits à long terme avec l'unique mention de prudence « addiction rare chez les patients traités par narcotiques ». Cette phrase a, par la suite, été citée dans plus de 600 articles. Ce document a donc participé à une utilisation et prescription accrues des opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). Ainsi, une augmentation des prescriptions médicales d'opioïdes a été observée. L'épidémie a alors débuté dans les années 90 lorsque la prescription des antidouleurs à base d'opioïdes, réservée aux traitements des cancers, a été élargie à tous types de douleurs chroniques, dans le sillage des stratégies commerciales. (92, 101, 102)

1.3.3. Techniques « marketing »

Les laboratoires pharmaceutiques Teva, Purdue et Johnson & Johnson ont largement contribué au développement de l'addiction aux opioïdes au sein de la population. En effet, les laboratoires, suite à l'autorisation de prescription de l'oxycodone pour les douleurs non cancéreuses, ont mis en place des stratégies commerciales offensives afin de conduire à une forte augmentation de la prescription d'opioïdes. (93)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Entre 1996 et 2002, l'établissement pharmaceutique Purdue Pharma, un des plus gros laboratoires pharmaceutiques a mis sur le marché de l'oxycodone à action prolongée (OxyContin®). Le laboratoire a profité de cette autorisation pour lancer une importante campagne relative à la lutte contre la douleur. A travers cette campagne, Purdue Pharma a présenté l'OxyContin® comme étant le médicament idéal du traitement de la douleur, qu'elle soit forte ou plus faible. A cet égard, Purdue Pharma a financé plus de 20 000 programmes d'éducation thérapeutique sur la douleur. Plus encore, une campagne à volets multiples, incluant la promotion auprès de médecins, l'action d'équipes de vente ou encore la diffusion de vidéos promotionnelles, afin d'encourager l'utilisation à long terme des opioïdes comme traitement des DCNC a été financée. Purdue Pharma a alors fourni un soutien financier à de nombreuses associations de patients créées pour soutenir le traitement de douleur relayant ainsi l'idée que l'utilisation des opiacés comme traitement de référence dans les DCNC était la solution et surtout sans risque. (93, 94)

En parallèle, Purdue Pharma a décidé de démarcher les médecins généralistes prescripteurs d'antalgiques, travaillant dans les régions ou États avec de nombreux chômeurs ou personnes en situation de handicap. Plusieurs centaines de visiteurs commerciaux ont été recrutés, avec un budget de 4,6 millions de dollars entre 1996 et 2001 soit 6 fois plus qu'habituellement. De nombreux médecins hésitaient encore à prescrire les opiacés à long terme. Ces derniers étaient préoccupés par les effets de dépendance et de tolérance de ces molécules opiacés (morphine, fentanyl, oxycodone…) dans les traitements de DCNC. D'autres médecins sous-contrat avec des fabricants d'opiacés ont alors publié des articles et donné des conférences dans lesquels ils affirmaient que la communauté médicale avait confondu l'addiction avec la dépendance physique qu'ils ont alors qualifiée de « cliniquement insignifiante ». (93, 94)

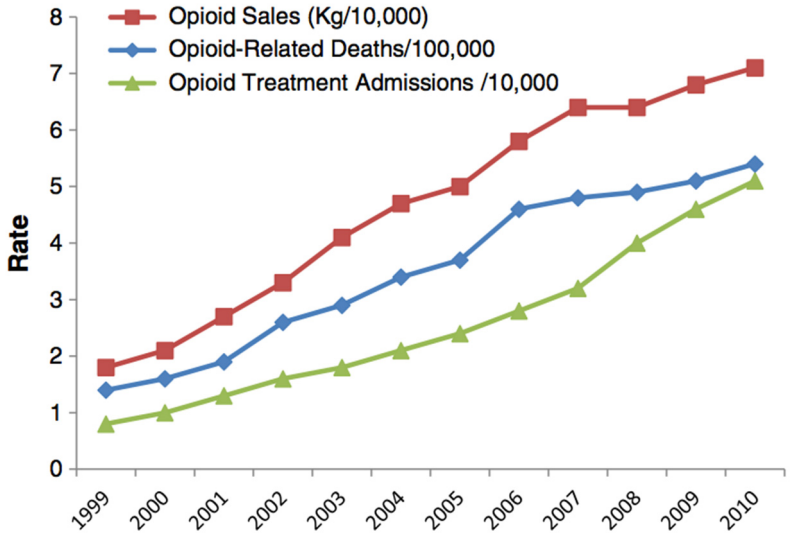
Ces démarches commerciales offensives ont influé sur les pratiques. En effet, entre 1997 et 2002, les prescriptions pour les DCNC sont passées de 670 000 à 6,2 millions. A cette époque, les ventes d'oxycodone représentent alors 30 % du marché total des antalgiques et s'élèvent entre 45 millions et 1 milliard de dollars. La promotion des médicaments via des vidéos promotionnelles utilisées à des fins marketing donne un faux sentiment de sécurité quant à l'utilisation de médicament stupéfiant. En effet, une

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

banalisation se crée à travers la publicité. Les jeunes voient leur famille, les adultes prendre ces traitements de manière régulière. Ces différentes actions ont installé un sentiment de confiance et de normalité vis-à-vis de la consommation d'opiacés. La conséquence est lourde car elle a conduit à l'augmentation continue de la mortalité par consommation d'opioïdes naturels et semi-naturels depuis 1999. (93, 94)

1.3.4. La prescription des opioïdes, comme élément causal

La sur-prescription de ces médicaments opioïdes au cours des deux dernières décennies aux États-Unis a été un facteur majeur dans l'émergence de l'épidémie d'opiacés. En effet, le nombre d'ordonnances ambulatoires de ces médicaments a triplé en deux décennies passant de 76 millions en 1991 à 219 millions en 2011. La majorité des héroïnomanes actuels le sont devenus par une initiation aux opioïdes via des médicaments sur ordonnances. Entre 1999 et 2010, une augmentation de 900 % du nombre de personnes cherchant à obtenir un traitement pour une dépendance aux opioïdes a eu lieu. La corrélation entre les ventes d'opioïdes, les décès par surdose liés aux opioïdes et la recherche d'un traitement pour la dépendance aux opioïdes est frappante (Figure 15). Par exemple, en Ontario, une étude a révélé que 63 % des personnes décédées à cause d'opiacés avaient eu une ordonnance d'opioïdes délivrée par un médecin. On constate également que la quantité d'opiacés vendus par habitant dans un État est directement liée au nombre de décès par toxicomanie dans ce même État. (92, 94)



POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Figure 15 : Nombre de morts par overdoses en comparaison avec les ventes sur prescription et les admissions pour traitements aux opioïdes. (92)

1.3.5. Rôle insuffisant de la Food Drug Administration (FDA) dans la mise à disposition des opioïdes

La FDA a pour responsabilité la protection de la santé publique en assurant la sécurité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments à usage humain et des autres produits de santé. La FDA peut fixer les normes de prescription, dans le respect des lois fédérales sur le commerce et les produits stupéfiants. Dans le cas des opioïdes, la FDA a manqué à ses responsabilités, puisqu'elle aurait dû, dans un premier temps, contrôler de manière plus rigoureuse les moyens marketing mis en place par Purdue Pharma. Dans un deuxième temps, elle aurait dû imposer des règles de prescription et de dispensation plus strictes des antalgiques opioïdes. Or, aucune de ces mesures n'a été prise. Elle n'a pas veillé à la conduite d'essais cliniques de durée suffisante afin de détecter la dépendance ou les potentiels effets indésirables. Elle a validé les conclusions des études selon lesquelles les nouvelles formules d'opioïdes ne créaient pas de dépendance. De plus, elle n'a pas cherché à faire évaluer les risques associés au détournement ainsi qu'à l'utilisation abusive des opioïdes. Il convient en outre de souligner que retirer les antalgiques opioïdes du marché serait considéré comme une atteinte au droit fondamental au soulagement de la douleur. (93, 101)

1.3.6. Accès facilité et développement du marché noir

L'accès aux opioïdes peut se faire de deux manières : de façon légale via une prescription ou par des moyens illégaux en se procurant les médicaments sur le marché noir. Il convient de remarquer que l'augmentation du nombre d'ordonnances en circulation et de décès par surdosage aux opioïdes sans ordonnance est concomitante avec le développement du marché noir. (94)

Ainsi, les médicaments non utilisés par les patients peuvent se négocier à un prix pouvant atteindre plusieurs dizaines de dollars par comprimé. De plus, l'accès par internet s'est simplifié et permet d'acheter ces drogues sans la supervision du médecin. Il existe des pharmacies dites « illégales » livrant tous les médicaments

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

même ceux soumis à prescription. Des données indiquent que 70 à 80 % des consommateurs d'opioïdes n'obtiennent pas leurs traitements dans des pharmacies autorisées mais auprès de leur famille, d'amis, sur internet ou encore dans la rue via des dealers. Le risque est accru car certains analgésiques opioïdes sont fabriqués sans aucun contrôle qualité, et même à partir de matières premières falsifiées avec un danger important pour les consommateurs. (93, 103)

1.3.6.1. L'héroïne et les opioïdes de synthèse : la solution de repli

Dès 2010, les pouvoirs publics ont décidé de mettre en place un contrôle plus systématique de la délivrance d'oxycodone et de restreindre l'accès aux opioïdes légaux. Au même moment, Purdue Pharma commercialise une forme d'OxyContin® sous forme de comprimé non injectable afin d'éviter le mésusage. L'accès à ces molécules étant plus compliqué et plus couteux, les patients dépendants aux médicaments opiacés se sont parfois tournés vers la consommation d'héroïne. 80 % des consommateurs d'héroïne confirment avoir commencé avec la consommation de médicaments opioïdes et 94 % ont déclaré être devenus consommateurs d'héroïne parce que les opioïdes étaient beaucoup plus couteux et plus difficiles à obtenir. De ce fait, un triplement du nombre d'usagers d'héroïne a été observé avec impact immédiat sur les surdoses mortelles qui a quadruplé entre 2010 et 2016. (91, 92)

D'un autre côté, l'épidémie des opioïdes a été aggravée par l'arrivée sur le marché d'opioïdes de synthèse à la puissance majorée. A partir de 2013, la synthèse illégale d'opioïdes, notamment le fentanyl, plus puissants a commencé à se développer. En effet la synthèse complète du fentanyl apparaît relativement simple et sa revente facilitée sur le marché au noir est préoccupante. Au demeurant, son coût de fabrication et de transport reste assez réduit : la production d'un kilogramme de fentanyl coûte environ 5 000 euros et permet la fabrication de 330 000 doses, avec un effet 50 fois plus puissant que la même quantité d'héroïne et 100 fois plus que la morphine. Il est la drogue la plus rentable et la plus dangereuse vendue dans la rue. Son usage a été détourné pour un usage récréatif et est régulièrement retrouvé dans des échantillons d'héroïne. Cette synthèse illégale de fentanyl a été responsable de 195 000 décès en 2016 contre 4 500 en 2014. (93)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Enfin, le carfentanyl constitue un opioïde synthétisé apparu sur le marché illicite. Ce dernier est encore plus dangereux que le fentanyl puisqu'il est 100 fois plus puissant que le fentanyl et 10 000 fois plus puissant que la morphine puisque 2 mg de carfentanyl suffisent à tuer un homme. (93)

1.4. Éléments d'information sur les victimes

Depuis 1999, l'utilisation des médicaments analgésiques opioïdes est ininterrompue et fait un nombre de victimes conséquent.

1.4.1. L'état de résidence

Aux États-Unis, selon l'État de résidence, la quantité d'opioïdes consommée varie considérablement. Les populations des États les plus touchées ont généralement trois caractéristiques (93, 99) :

- Des pratiques de prescription d'opioïdes importantes
- Des usagers d'opioïdes souvent poly-consommateurs, sans suivi médical régulier et concernés par des abus de drogues antérieurs
- Un manque d'accès à des services de soins, associés avec des traitements surs et efficaces, à un prix abordable.

1.4.2. Les usagers en danger

Au début de l'épidémie, les plus touchés étaient les consommateurs ayant les moyens de consulter un médecin. Ces profils types étaient constitués par les adultes de moins de 50 ans issus de classes moyennes, actifs et majoritairement blancs résidant dans des états ruraux, hommes ou femmes.
Désormais, sont aussi atteints des patients non assurés et souvent sans emploi ou encore des patients atteints de diabète et d'arthrite. L'effet d'accoutumance induit par les opioïdes a poussé ces malades à détourner l'usage des traitements et à chercher d'autres sources d'approvisionnement en dehors des circuits légaux. Le profil type des victimes a donc progressivement évolué. (93, 99)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

1.4.2.1. Utilisation à des fins médicales des opioïdes

Les hommes présentent plus de risque d'addictions. Le taux de décès par surdose d'opioïdes sur ordonnance chez les hommes était de 6,1 pour 100 000 personnes et chez les femmes était de 4,2 pour 100 000 personnes en 2017.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 45 et 54 ans. Les 55-64 ans connaissent également une forte augmentation de la mortalité par surdose au cours de la dernière décennie, étant donné que la consommation d'opioïdes peut être répandue chez des patients chroniques.

50 à 80 % des personnes mortes à cause de la consommation d'opioïdes souffraient de douleurs chroniques. Au surplus, le risque d'overdose est accru en cas de problèmes mentaux ou d'obésité. (92, 99)

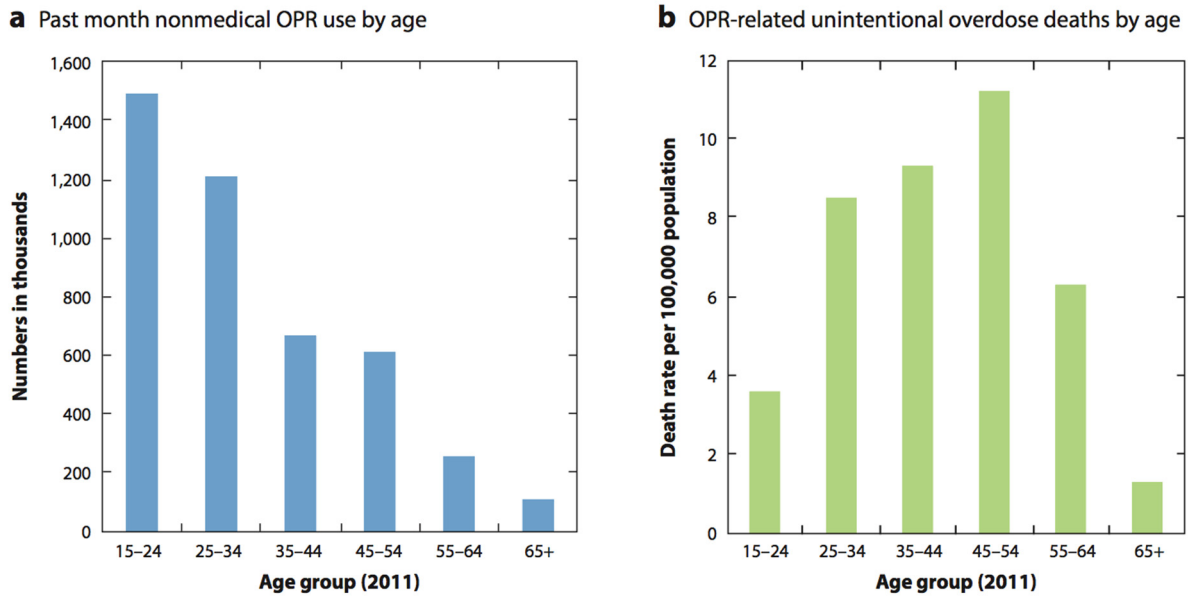


Figure 16 : Comparaison du nombre d'overdoses aux opioïdes par usage non médical et par overdose non intentionnelle (92)

Les surdoses d'opioïdes surviennent, d'après la figure 16, plus fréquemment chez les utilisateurs d'opioïdes à des fins médicales que chez les jeunes utilisateurs, qui s'approvisionnent en dehors d'un parcours médical. Néanmoins, il est important de prendre en compte que l'utilisation d'antalgiques opioïdes chez les adolescents et les personnes âgées reste problématique. En effet, les adolescents n'ont pas conscience des effets de la toxicomanie et les personnes âgées, quant à elles, ont une sensibilité

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

accrue aux effets toxiques provoqués des opioïdes. Ces deux populations sont donc à surveiller plus particulièrement. (105)

1.4.2.2. Utilisation à des fins récréatives des produits psychotropes

Les jeunes adultes ainsi que les adolescents entre 15 et 24 ans blancs sont les plus concernés par l'usage des opioïdes à but récréatif. Depuis 2001, le nombre de patients blancs appartenant à la tranche d'âge 20-34 ans pour le traitement de dépendance à l'héroïne a fortement augmenté (Figure 17). (92)

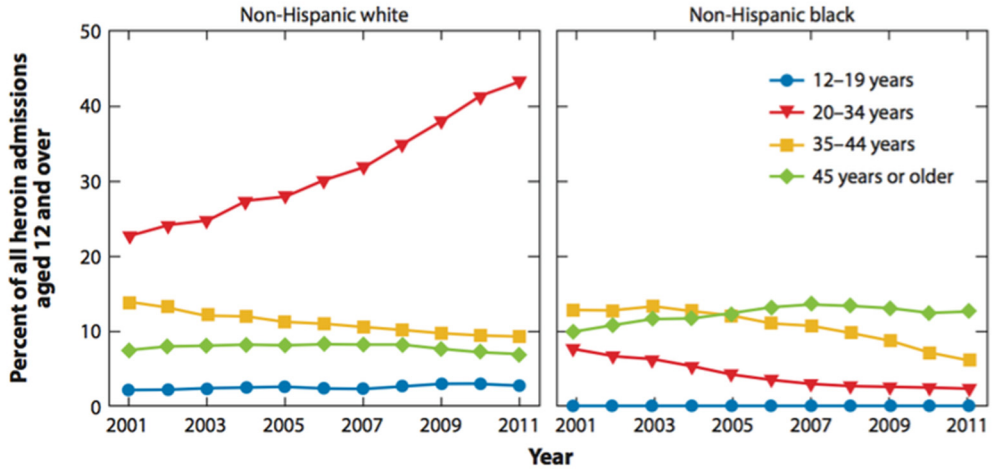


Figure 17 : pourcentage d'admissions pour dépendance à l'héroïne chez les personnes non hispaniques blanches et les personnes non hispaniques noires. (92)

1.5. Prise en charge des addictions et des surdosages

Le traitement des addictions au sein du système de santé nord-américain semble inadapté pour faire face à une telle crise. En effet, l'abstinence est le principal axe thérapeutique recommandé. En effet, les TSO à base de méthadone ou de buprénorphine étaient accessibles dans seulement 8 à 10 % des programmes thérapeutiques en 2015. Seules les cliniques spécialisées peuvent dispenser les TSO et le nombre de patients par médecin est limité. De ce fait, seulement 10 % des américains toxicomanes ont accès à un TSO. Ces prises en charge ne sont organisées que sur des périodes courtes, avec un risque de manque d'efficacité. Bien que ces

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

traitements soient aujourd'hui mieux couverts par les régimes d'assurance, aucune recommandation consensuelle de bonnes pratiques n'a été adoptée. (93)

Dans un tel contexte, Purdue Pharma, a pu bénéficier de cette augmentation de consommation de produits opioïdes. A cet égard, un traitement contre les addictions a même été breveté par un des héritiers de la famille propriétaire de Purdue Pharma en 2018. (93)

Heureusement l'accès à la naloxone a été largement élargi. En 2014, une dispensation de naloxone aux consommateurs de drogues ainsi qu'à leurs proches a été mise en place par plus de 600 programmes de santé publique. Au surplus, les pharmacies et les centres de santé communautaires impliqués dans des programmes d'échanges ont mis en place un système de « commandes permanentes » afin de toujours disposer d'un stock de naloxone. Enfin, la mise à disposition dans les écoles d'un spray nasal utilisé comme traitement d'urgence en cas de surdose a été annoncée par le Président en Mars 2018. (93)

1.6. Mesures de prévention

Depuis 2015, la crise des opiacés a couté 504 milliards de dollars aux États-Unis contre 78,5 milliards en 2013. Le coût de cette épidémie représente 3 % du PIB. Le Center Disease for Control and Prevention (CDC) s'est engagé à lutter contre ce fléau par différents moyens (93) :

- Renforcer les efforts de prévention en apportant des ressources aux États afin de pouvoir disposer de trousses de secours ;
- Développer la formation des professionnels de santé pour la prise en charge des overdoses ;
- Améliorer le recueil des données relatives à cette épidémie, élément indispensable de la gestion des risques ;
- Soutenir les professionnels de santé et les équipes de soins des outils et conseils afin d'améliorer la prescription d'opioïdes et la sécurité des patients ;
- Établir des coopérations entre les responsables des agences de sécurités sanitaires ;

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- Sensibiliser les patients sur le bon usage des opioïdes sur ordonnance ;

Depuis 2017, les gouvernements fédéraux et locaux ont mis en place de nombreuses recommandations pour gérer la crise (93) :

- Considération des addictions comme des maladies chroniques plutôt qu'une faute morale afin d'assouplir les règles fédérales ;
- Obligation de formation pour les médecins prescrivant des opiacés ;
- Élargissement de l'accès aux traitements de substitution ;
- Soutien des programmes reconnus comme efficaces pour réduire les addictions ;
- Lancement d'un programme soutenant le développement de dispositifs médicaux à substituer aux opioïdes ;
- Mise en place de la règle du « bon samaritain » permettant de protéger toute personne témoignant de la surdose d'un malade ;sub
- Limitation du nombre de comprimés par prescriptions

1.6.1. Collecte de données et analyse

Chaque État collecte et analyse des indicateurs clés de manière indépendante. De ce fait, il est difficile de répondre aux besoins de sécurité et de santé publique, au niveau fédéral. Il est donc impératif que tous les états mettent en place des indicateurs communs pouvant être normalisés et partagés afin de mettre en place des mesures de prévention, d'éducation, de sensibilisation cohérentes. A cet effet, des programmes de subventions fédérales ont été accordés à certains États pour améliorer les efforts de prévention en soutenant une collecte de données de santé publique. Un partage d'information efficace a été mis en œuvre afin d'identifier, d'analyser les données épidémiologiques. (101)

1.6.2. Programmes de surveillance

Face à l'ampleur de cette crise sanitaire, les acteurs de santé publique ont cherché à diminuer les prescriptions d'opioïdes via des réseaux de surveillance des substances contrôlées. En premier lieu, l'analyse de l'activité des pharmacies d'officine à l'égard

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

de la délivrance de médicaments opioïdes sur prescription participe à la réduction des détournements. (99, 100)

Aussi, la plupart des États américains ont mis en place un programme de surveillance des médicaments sur ordonnance également appelée Prescription Drug Monitoring Program (PDMP). L'État de l'Oklahoma a mis en place le premier PDMD électronique en 1990. En 2000, 17 États avaient adhéré à un tel programme puis 49 en 2015.

Cet outil a pour but de détecter les médecins qui prescrivent beaucoup des médicaments avec un risque élevé de dépendance. Ce principe a soulevé de nombreuses réticences puisqu'il porte atteinte, dans une certaine mesure, à la liberté de prescription ; il permet aussi d'identifier les prescripteurs ainsi que les patients ayant des comportements à risque. Ce système de surveillance dissuade donc de prescrire des opioïdes et, par là-même, dévoile les données personnelles de santé, avec le risque que des patients puissent se retrouver avec des douleurs non traitées et en conséquence envisagent l'utilisation de drogues illicites pour se soulager.

De nombreuses autres plateformes de partages de données ont également été mises en place telles que PMP InterConnect. Il s'agit d'un réseau géré par l'association nationale des pharmaciens conseils ou consultants. Il permet aux cliniciens de 47 États de solliciter et partager des données de prescriptions avec d'autres États. (104)

1.6.3. Guide de prescription

Un guide de prescription des opioïdes pour la douleur chronique ainsi que des formations interactives ont été publiés en Mars 2016 par le CDC. Ces supports ont été mis en place dans le but d'offrir une ligne directrice sur la prescription d'opioïdes afin de s'assurer que les patients aient un accès plus sûr et plus efficace aux antalgiques morphiniques. Le guide de prescription explique les étapes de la mise en place du traitement aux opioïdes, son suivi ainsi que les modalités d'arrêt du traitement. Un des buts étant d'améliorer la communication entre les patients et les cliniciens au sujet des risques de ce type de thérapie. (106)

1.6.4. Programme de sensibilisation

Le CDC a mis en place la campagne Rx Awareness, qui a pour but d'apporter des

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

supports d'information aux services de santé et aux organisations communautaires. Dans ces vidéos, spots radios, publicités ou affiches, des personnes dont les vies ont été déchirées par l'abus d'opioïdes sur ordonnance, racontent leur histoire. (95)

1.6.5. Mise à disposition de la naloxone

Désormais, les pharmacies d'officine organisent des commandes permanentes et ont la possibilité de dispenser de la naloxone sans prescription. Depuis 2014, les consommateurs de drogues ainsi que leurs proches ont pu bénéficier de dispensation de naloxone grâce à plus de 600 programmes spécialisés. En parallèle des dispensaires peuvent distribuer des médicaments d'urgence sanitaire et les professionnels de santé ont été formés à la prise en charge des overdoses. (93, 99)

1.6.6. Résultats des programmes et politiques de santé publique

L'état d'urgence sanitaire a été proclamé en Octobre 2017 par le président Trump, avec l'appui de la « Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis ». Un budget de six milliards de dollars a été alloué pour renforcer la prévention, avec un meilleur accès aux traitements de substitution et à la naloxone.
Sur le plan répressif, les laboratoires pharmaceutiques tels que TEVA, Johnson & Johnson ainsi que Purdue Pharma ont été lourdement condamnés puisqu'une vingtaine d'états américains ont engagé des poursuites contre eux. Concernant Purdue pharma qui est le fabricant principal des médicaments antidouleurs aux opiacés, l'OxyContin®, il a fait l'objet de plus de 2000 plaintes aux États-Unis (107, 108) :

- Johnson & Johnson dont sa division, Janssen, distribuait le patch Duragesic et les pilules Nucynta, pas les opiacés les plus connus, a fait face à la première condamnation aux Etats-Unis. Le laboratoire a dû verser 572 millions de dollars du fait de sa contribution à la surconsommation d'opioïdes dans l'État de l'Oklahoma.
- Purdue Pharma a payé, en Mai 2007 environ 630 millions de dollars pour marketing trompeur. En Septembre 2019, afin d'éviter tout procès, le groupe a annoncé se placer en faillite dans le cadre d'un accord à l'amiable. Son but est

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

de pouvoir en obtenir 10 milliards de dollars afin de solder les milliers de plaintes auxquelles il est confronté. En plus, Purdue a annoncé vouloir vendre son laboratoire pharmaceutique britannique Mundipharma afin de financer des actions en faveurs des patients devenus dépendants à l'OxyContin®, 3 milliards de dollars supplémentaires issus de ses fonds propres seront distribués.

Cette judiciarisation s'est accompagnée d'un effort de sensibilisation des médecins, qui ont été incités à mieux prescrire les opioïdes. Malgré un niveau toujours élevé, la baisse des taux de prescriptions depuis 2012 et plus particulièrement des médicaments fortement dosés depuis 2008, indiquent que les professionnels de santé sont devenus plus prudents quant à leurs pratiques. (Figure 18). (99, 100, 105)

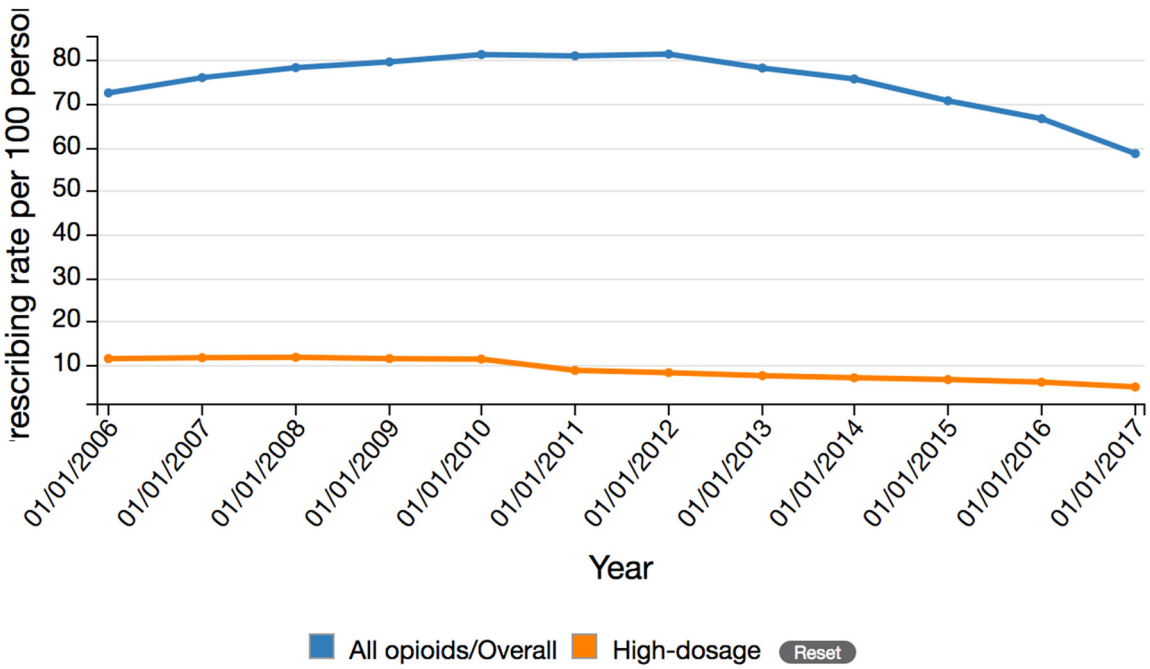


Figure 18 : Tendances des taux annuels de prescription d'opioïdes sur ordonnance globale et sur ordonnances d'opioïdes à forte dose (99)

Il convient d'observer que l'héroïne et les opioïdes synthétiques illicites représentent une part croissante des décès par surdose d'opioïdes survenant quotidiennement aux États-Unis. De nombreuses questions se posent alors car le programme de surveillance des médicaments sur ordonnance, Prescription Drug Monitoring Program (PDMP) ne répertorie pas ces drogues illicites : le PDMP présente-t-il vraiment un intérêt actuellement ? (115)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Dans un tel contexte, la dotation de 6 milliards de dollars promis par le Président Trump n'est pas suffisante ; au surplus une partie non négligeable de la population ne bénéficie pas d'une couverture médicale suffisante. Au niveau provincial, les initiatives des États dépendent des différentes volontés des pouvoirs publics. Ainsi, plusieurs États ont limité le nombre de comprimés qu'un médecin pouvait prescrire. D'autres ont créé une base de données de prescription afin de limiter le nombre d'ordonnances par patient face au nomadisme médical. Une campagne de publicité visant à aider les toxicomanes à trouver du travail a même été mise en œuvre. Malheureusement, ces politiques ont conduit certains patients à se tourner vers le marché noir mais ont tout de même permis une baisse de 13 % des prescriptions d'opioïdes. (115)

1.7. Bilan de la situation aux États-Unis

Entre 2001 et 2013, l'usage d'antalgiques opioïdes a plus que doublé dans le monde et majoritairement en Amérique du nord, en Europe de l'Ouest et Centrale. Aux États-Unis, une augmentation de 153 % d'hospitalisations en urgence pour mésusage ou abus de traitements opioïdes a été observée entre 2004 et 2015.
Entre 2000 et 2014, quatre fois plus de décès liés aux overdoses de médicaments opioïdes ont été observés. (100)

Enfin, d'après l'annexe 7, nous observons une réelle différence des causes d'overdoses entre les différents États. En effet, une baisse significative de décès par overdoses est observée dans 9 États ; l'Illinois reste une région avec des chiffres en augmentation. Les mesures prises par le CDC pourraient avoir eu un impact positif sur le taux de morts par overdoses. (99)

Au cours de ces dernières années, les actions mises en place ont permis d'amorcer une diminution du nombre de prescriptions d'opioïdes. Néanmoins, la divergence entre le volume des opioïdes prescrits et le nombre de décès par surdose d'opioïdes persiste. En effet, des facteurs structurels contribuant au développement des troubles liés à la consommation de substances psychotropes, sont encore trop peu pris en compte.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Surtout l'accès limité à un TSO participe au maintien de ce problème de santé publique, avec un taux de mortalité préoccupant. (100)

2. Une telle problématique de santé publique pourrait-elle toucher la France ?

Dans une moindre mesure, il semble que la consommation d'opiacés puisse augmenter.

2.1. Étude des risques et du contexte

2.1.1. Influence des États-Unis

L'ampleur de la crise aux États-Unis est si importante que les autres pays craignent une contagion. (109)

2.1.2. Augmentation de la consommation

Les antalgiques opioïdes sont de plus en plus consommés. L'usage des opioïdes faibles a diminué de 10 % entre 2004 et 2017 mais concerne toujours environ 11 millions de Français. L'usage des opioïdes forts, quant à lui, a vu une augmentation de 120 %. Cela concerne environ 1 million de français soit deux fois plus qu'il y a 12 ans. (120)
Bien qu'à première vue, il soit rassurant que les opioïdes faibles soient dix-huit fois plus utilisés que les opioïdes forts, il est nécessaire d'avoir conscience que les risques de mésusage sont comparables. (109)

2.1.3. Falsifications d'ordonnances

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) 2018 révèle que les données concernant les falsifications d'ordonnance ont évoluées (Annexe 8). En effet, les médicaments les plus falsifiés en 2018 sont la codéine antitussive, la codéine associée au paracétamol, le tramadol seul ou en association et non plus le zolpidem et la buprénorphine comme c'était le cas auparavant. Ils constituent ainsi les

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

trois antalgiques opioïdes les plus falsifiés, ces dernières années sur notre territoire (Figure 19). (110)

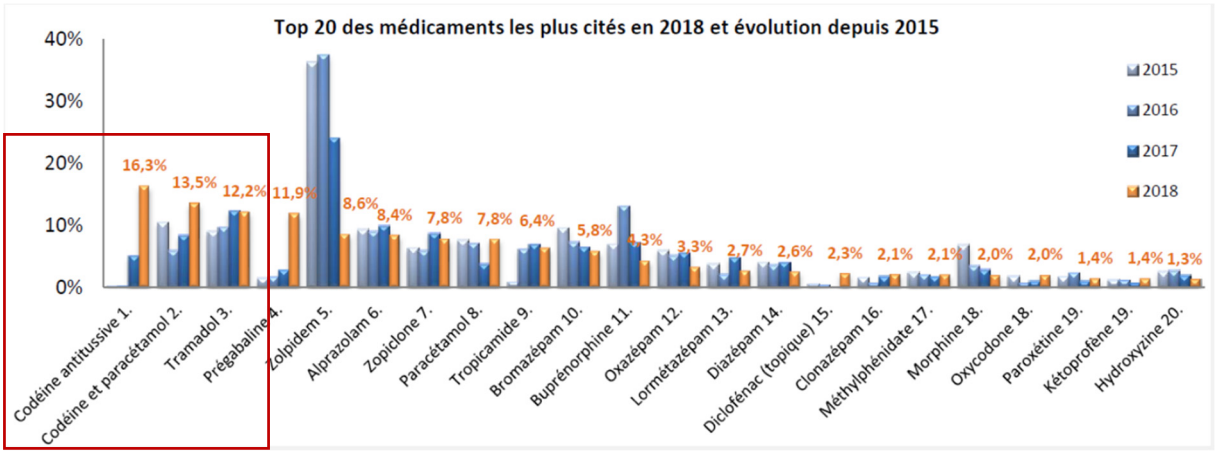


Figure 19 : Top 20 des médicaments les plus cités en 2018 et évolution depuis 2015. (110)

En plus des patients initialement traités par opioïdes s'ajoute une population plus jeune et masculine faisant usage d'antalgiques. Dans les enquêtes réalisées en 2012, les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) étaient majoritairement impliqués dans les décès directs. Dans les enquêtes de 2015 et 2016, les substances illicites consommées seules ou en « cocktail » sont la cause de nombreux décès. En effet, en 2012, les substances illicites étaient impliquées dans 35 % des décès directs alors qu'en 2016, elles le sont à hauteur de 58 %. La morphine est l'antalgique opioïde le plus impliqué dans les décès directs depuis plusieurs années. Cela peut s'expliquer par son fort usage détourné par les usagers de drogues (Figure 20). (49)

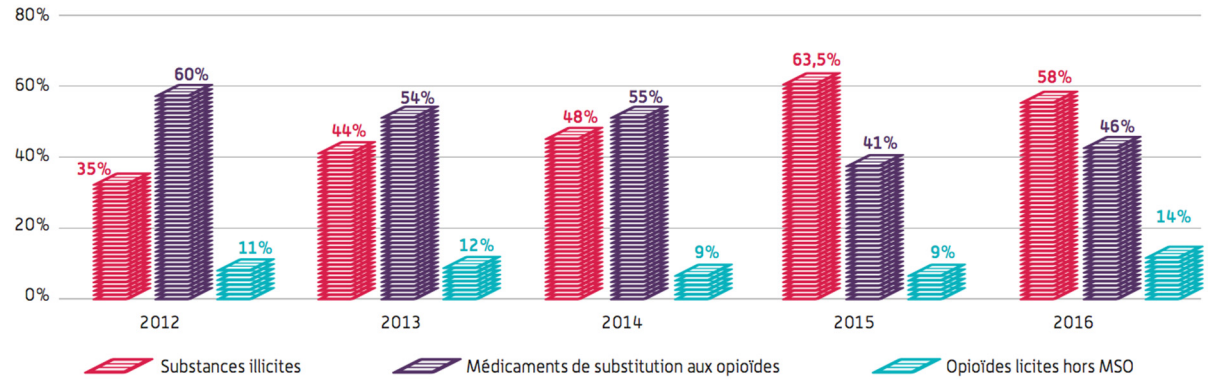


Figure 20 : Part des substances impliquées dans les décès directs (%). (49)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

2.2. Chiffres relatant les prescriptions, hospitalisations, intoxications et surdosages en France

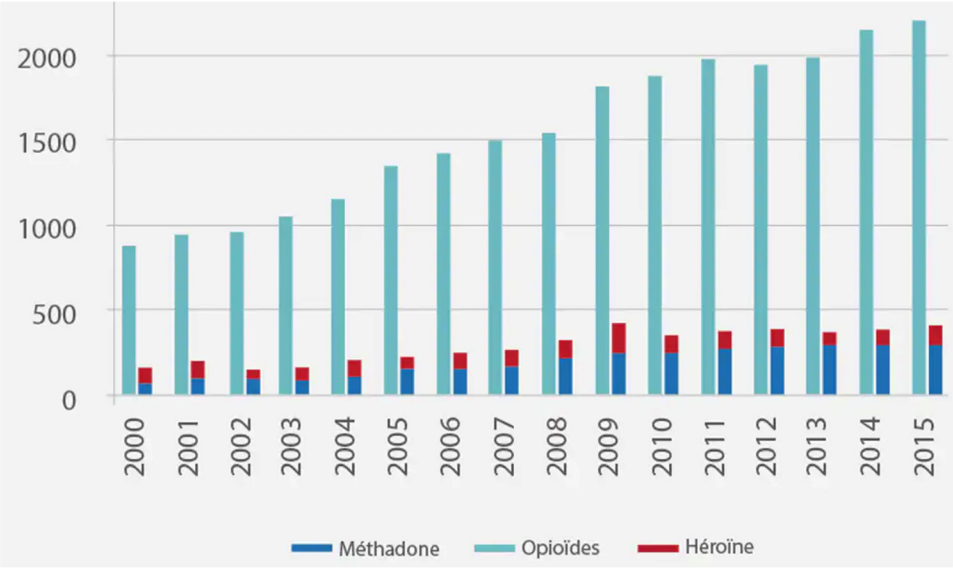
2.2.1. Prescriptions

Les prescriptions d'antidouleurs opioïdes sont en augmentation en France. 17 %, soit environ 10 millions de Français ont reçu une prescription d'antalgique opioïde en 2015. Parmi les antalgiques faibles, la consommation de tramadol a augmenté de 68 % depuis 2006 ce qui en fait l'antalgique opioïde faible le plus consommé.
Parmi les antalgiques forts, l'usage de l'oxycodone a augmenté de 738 % entre 2006 et 2017 ce qui lui confère, la croissance la plus forte. (49, 109)

Le fentanyl et l'oxycodone sont les deux médicaments à l'origine de la crise des opioïdes aux États-Unis. Une hausse de prescriptions de ces opioïdes forts en France, s'avère inquiétante. (109)

2.2.2. Hospitalisations

Entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations dû à des overdoses d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167 % en France, pour atteindre 1500 soit 7 hospitalisations par semaine. Le réseau français d'addictovigilance a collecté des données leur permettant d'indiquer que les cas d'overdoses liés aux opioïdes ont plus que doublé entre 2005 et 2015 (Figure 21). (49, 109)



POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Figure 21 : évolution de la fréquence des hospitalisations pour intoxications accidentelles liées aux opioïdes. (109)

2.2.3. Décès et intoxications par surdosages

2.2.3.1. Décès

Entre 2000 et 2016, les décès liés à la consommation des opioïdes ont augmenté de 146 %. Cela correspond à au moins 4 décès par semaine soit une multiplication par 3 depuis 2000. (49, 109)

Les molécules en cause dans ces décès sont :

- Des antalgiques opioïdes forts dans 63,5 % des cas
- Des antalgiques opioïdes faibles dans 29 % des cas
- L'association des deux dans 7,5 % des cas.

La substance majoritairement impliquée dans les décès directs en 2016 est la morphine. Néanmoins, la codéine et l'oxycodone sont en augmentation (Figure 22).

Les profils touchés par ces décès sont majoritairement des hommes d'âge médian 68 ans. Au contraire, concernant uniquement les opioïdes faibles, les femmes sont majoritaires à 53 %. (49)

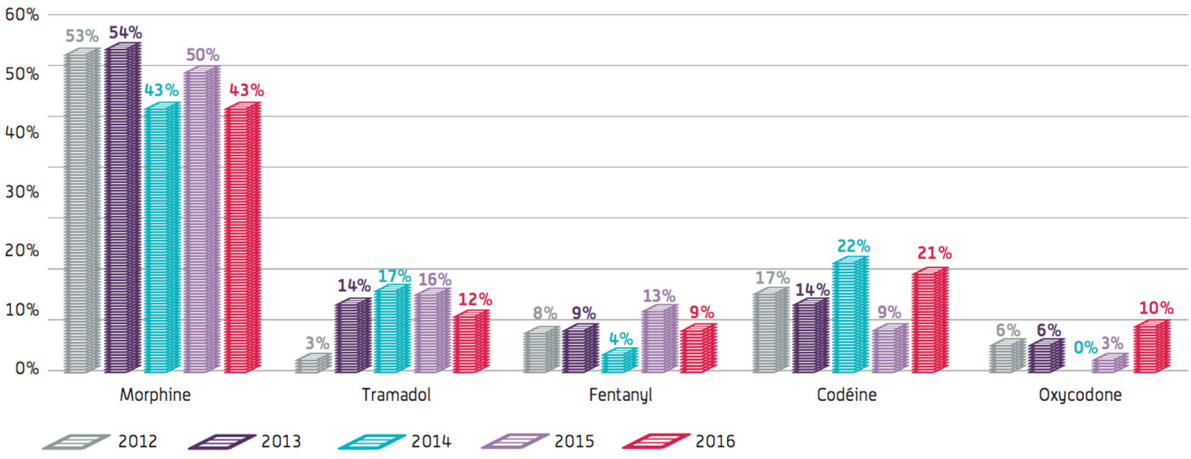


Figure 22 : Part des antalgiques opioïdes dans les décès directs liés à l'usage d'opioïdes licites (%). (49)

2.2.3.2. Intoxications

Les notifications répertoriées dans la Banque Nationale de PharmacoVigilance (BNPV), nous permettent de constater un doublement des notifications d'intoxication

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

par antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016. Les résultats ont évolué de 44 à 87 pour 10 000 en l'espace de 11 ans (Figure 23). (49)

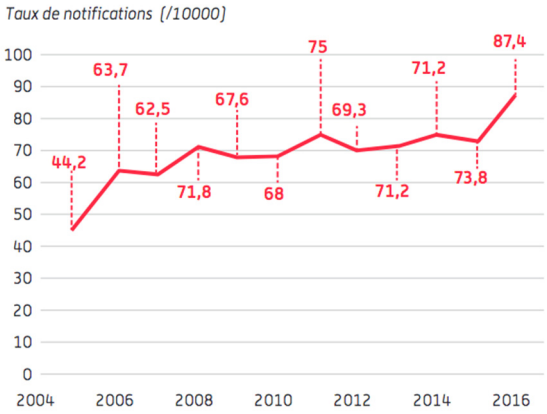


Figure 23 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) (49)

En effet, entre 2005 et 2016, au total, 2762 intoxications ont été rapportées dont :

- 49 % par opioïdes faibles
- 47 % par opioïdes forts
- 4 % par les deux

Les substances majoritairement impliquées en 2016 sont le tramadol, la morphine ainsi que l'oxycodone. Les taux de notifications concernant la codéine, la morphine et le fentanyl sont stables. Néanmoins, concernant le tramadol, la poudre d'opium ainsi que l'oxycodone, une augmentation significative des intoxications est observée (respectivement 139 %, 757 % et 1229 %).
Les profils les plus touchés par ces intoxications sont les femmes, d'âge médian 73 ans, souffrant de douleur ou de cancer dans 59 % des cas. (49)

Les décès ainsi que les intoxications ont augmenté de manière conséquente au cours des 15 dernières années. Les décès concernent majoritairement des hommes d'environ 70 ans consommant des opioïdes forts. Les intoxications concernent majoritairement des femmes d'environ 70 ans consommant des opioïdes qu'ils soient forts ou faibles. La molécule majoritairement en cause dans les décès et les intoxications étant la morphine bien que l'oxycodone, le fentanyl ne soient pas en reste et en augmentation.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

2.3. Les consommateurs d'opioïdes ayant développé une dépendance

Les consommateurs d'antalgiques sont, en grande majorité des femmes, qu'il s'agisse d'opioïdes faibles ou forts. La moyenne d'âge des consommateurs d'opioïdes forts est plus élevée que ceux d'opioïdes faibles, respectivement un âge médian de 64 et 52 ans. Les mésusages touchent majoritairement les patients ayant développé une dépendance primaire à leur traitement après avoir initialement soulagé une douleur à l'aide d'un antalgique opioïde. A noter que le primo-prescripteur est un médecin généraliste dans environ 60 % des cas qu'il s'agisse d'opioïde faible ou fort. (49)

2.4. Données de consommation

2.4.1. La France par rapport à l'Europe

L'ANSM a réalisé en 2015 une analyse de la consommation des antalgiques dans 7 pays européens : la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume Uni, le Danemark et la Suède. Cette analyse a permis de déterminer que la France est le 3ème consommateur d'antalgiques, le 2ème consommateur d'antalgiques non opioïdes et le 4ème consommateur d'antalgiques opioïdes (Figure 24). (49)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

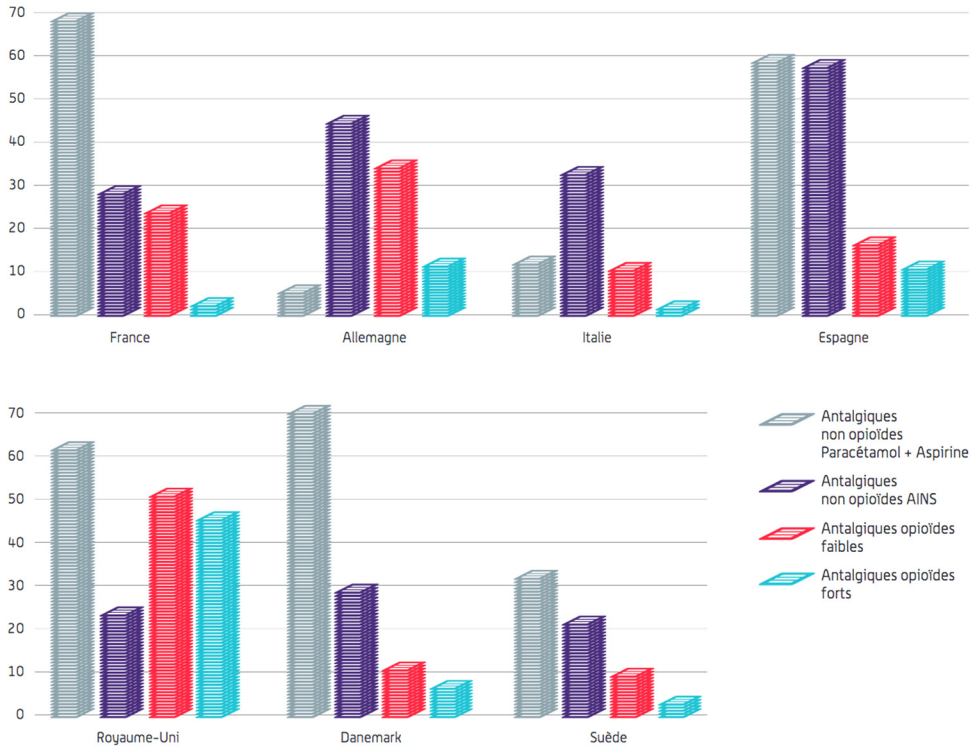


Figure 24 : Répartition de l'utilisation des antalgiques dans 7 pays européens en 2015. (49)

La France est alors considérée, parmi ces 7 pays comme un des pays les plus consommateurs d'opioïdes.

2.4.2. Consommation française

Les données de consommation collectées par l'ANSM sont rassurantes puisque 78 % des antalgiques les plus consommés en France, en 2017, sont non opioïdes (paracétamol, aspirine et AINS) et ce depuis 12 ans. A noter que ce taux de consommation est dû au retrait du marché du dextropropoxyphène. Néanmoins, entre 2006 et 2017, la consommation des antalgiques opioïdes a progressivement évolué (Figures 25 et 26) (49) :

- La consommation des antalgiques opioïdes faibles est passée de 45 % à 20 %.
- Les antalgiques opioïdes forts, représentent 2 % de la consommation en 2017 et correspondent à une augmentation de 45 %.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

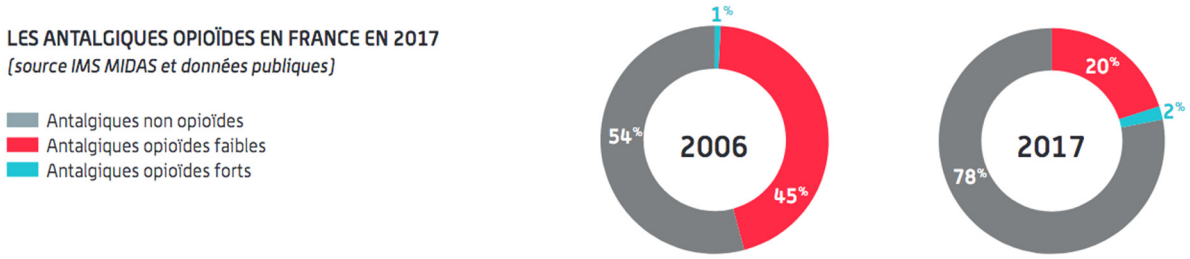


Figure 25 : Les antalgiques opioïdes en France en 2017 (61)

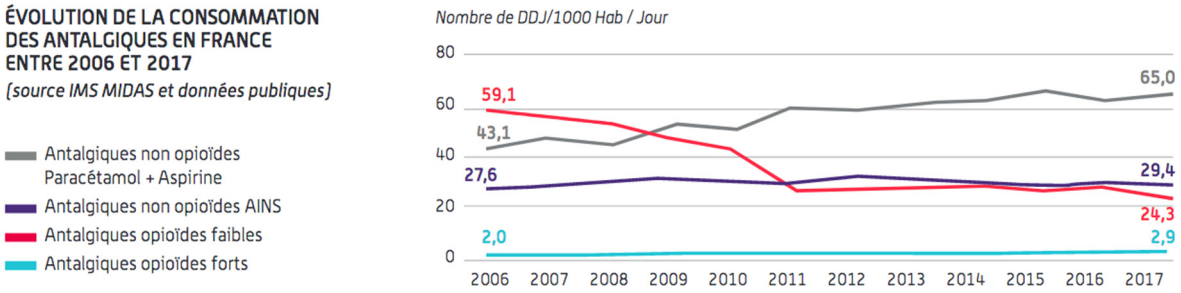
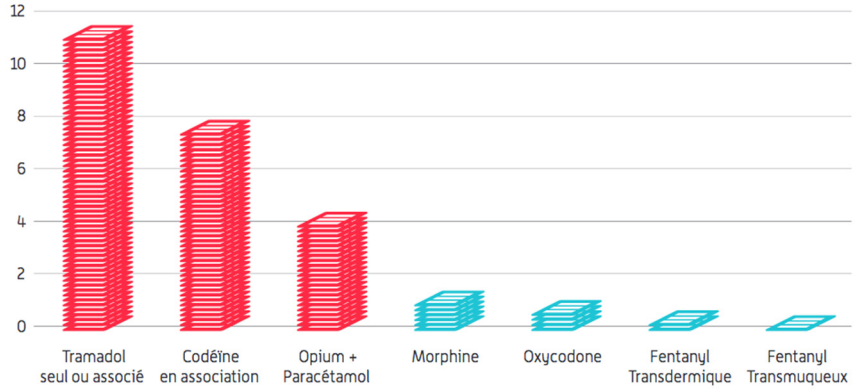


Figure 26 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017. (49)

2.4.3. Consommations par substances

Parmi les antalgiques opioïdes, le plus consommé en France, que ce soit en ville ou à l'hôpital est le tramadol suivi par la codéine en association (poudre d'opium et paracétamol) de la spécialité Lamaline®. La consommation des opioïdes forts est en croissance due à l'augmentation de consommation du fentanyl et de l'oxycodone. La morphine étant en légère diminution. Néanmoins, bien que la morphine soit en légère diminution, elle reste l'opioïde fort le plus consommé en ville alors que le plus consommé à l'hôpital est l'oxycodone (Figure 27). (49)



POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Figure 27 : Les principaux antalgiques opioïdes consommés.
(DDJ = Dose définie journalière) (49)

2.4.3.1. Les opioïdes faibles

Le tramadol constitue l'opioïde faible le plus consommé. Entre 2006 et 2017, en ville, sa consommation a augmenté de 68 % que ce soit seul ou en association, ce qui n'est pas le cas pour l'hôpital (Figures 28 et 29). (49, 91)

La codéine associée au paracétamol constitue le deuxième opioïde faible le plus consommé. Les spécialités les plus consommées sont le Codoliprane® (40 %), le Dafalgan codéiné® (22 %), Prontalgine® (12 %) et Efferalgan codéiné® (12 %). Ces dernières étaient en forte croissance entre 2006 et 2014 (+84 %) avant de fortement décroitre de 30 % suite à la mesure règlementaire de Juillet 2017 rendant sa prescription obligatoire. Concernant l'hôpital, la codéine représente une part très faible des antalgiques consommés. (Figures 28 et 29). (49, 91)

L'opium, associé au paracétamol est le troisième antalgique opioïde faible marquant une augmentation de consommation après la codéine. En 10 ans, cette association a doublé en ville et presque triplé à l'hôpital. Une légère augmentation de l'opium est observée entre 2013 et 2015 (Figures 28 et 29). Concernant les spécialités, les ventes de Lamaline® ont fortement diminué en 2015 au moment de la commercialisation de l'Izalgi®. Ce dernier est destiné à traiter les douleurs aigües et permettre des durées de prescription supérieures à 10 jours. (49, 91)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

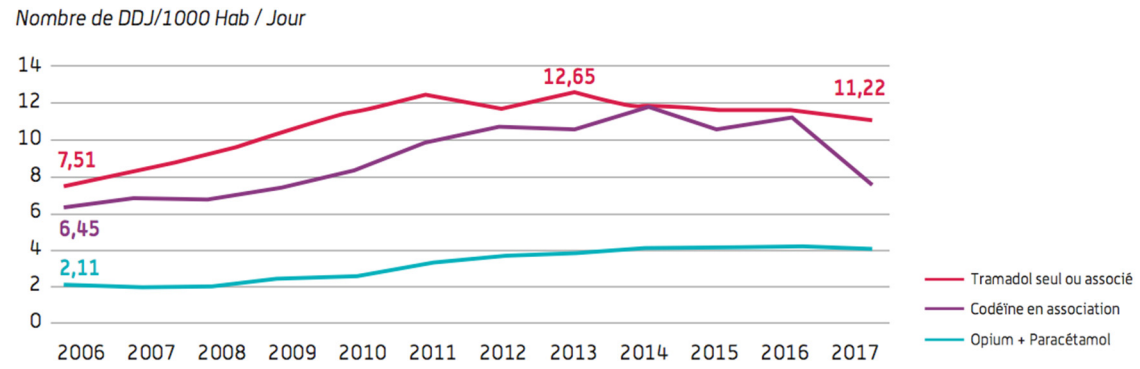


Figure 28 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France. (49)

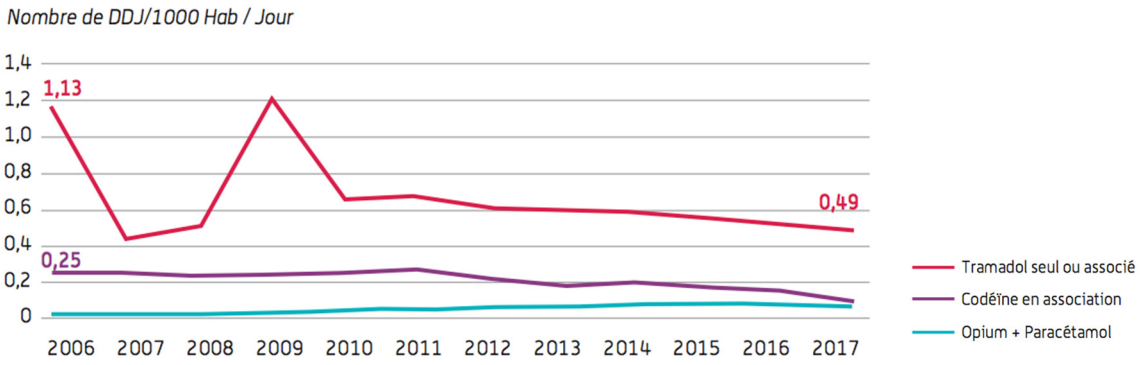


Figure 29 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles à l'hôpital en France. (49)

Entre 2006 et 2015, une augmentation du nombre de notifications spontanées d'abus et/ou de dépendance a été observée pour les trois opioïdes. Bien que les ventes de tramadol se soient stabilisées depuis 2013, l'augmentation régulière des cas notifiés spontanément ainsi que le fait que le tramadol soit la substance la plus citée concernant les ordonnances falsifiées devant la morphine et la codéine en fait une molécule à fort risque de mésusage. La part des notifications spontanées rapportées au réseau des CEIP-A concernant le tramadol a quadruplé et concerne, en majorité, les spécialités pharmaceutiques à base de tramadol seul. (44, 49, 91)

Concernant ces 3 opioïdes, deux profils d'usagers problématiques sont décelés (49, 91) :

- Les sujets présentant **une dépendance primaire** : l'usage de ces opioïdes était initialement due la douleur et le prolongement de l'utilisation n'est plus lié

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

au soulagement mais à la recherche d'un effet psychoactif. C'est ce type d'usage qui prédomine pour les 3 types d'opioïdes. Néanmoins, un mésusage est tout de même observé par détournement de l'administration en voie IV ou inhalée pour usage récréatif concernant l'opium associé au paracétamol.

- Les sujets présentant **une dépendance secondaire** : usage dû à une visée récréative pour des sujets jeunes. Concernant la codéine associée au paracétamol, des notifications spontanées ont été rapportées chez des sujets de moins de 19 ans via le « purple drank ».

2.4.3.2. Les opioïdes forts

La morphine reste l'opioïde fort le plus consommé malgré une diminution, en ville, de 18 % entre 2006 et 2017. A l'hôpital, la morphine représente 50 % de la consommation (Figures 30 et 31). Les spécialités Skénan® et Actiskénan® représentent les deux formes les plus vendues en France. (49, 91)
L'oxycodone constitue l'opioïde fort avec la plus grande croissance de consommation. Bien que la prévalence soit faible (0,4 %), il s'agit, cependant, d'une multiplication par 10 du nombre de patients ayant eu une délivrance d'oxycodone entre 2006 et 2015. (Figures 30 et 31). Il en va de même pour le fentanyl dont la consommation a largement augmenté (49, 91) :

- Le fentanyl transmuqueux a augmenté de 339 % ;
- Le fentanyl transdermique, lui, n'a augmenté que de 78 %.

D'après les résultats de l'enquête ASOS, depuis 2011, une part importante de prescriptions sont hors AMM pour les spécialités de fentanyl transmuqueux. Certaines spécialités sont plus souvent rencontrées telles que l'Actiq ®, la première forme orale et l'Instanyl ® le premier spray nasal. (90)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

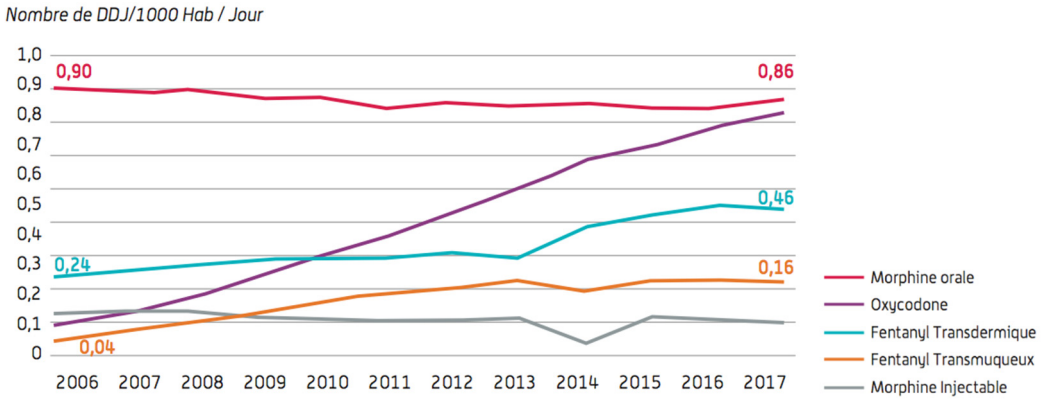


Figure 30 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en ville en France. (49)

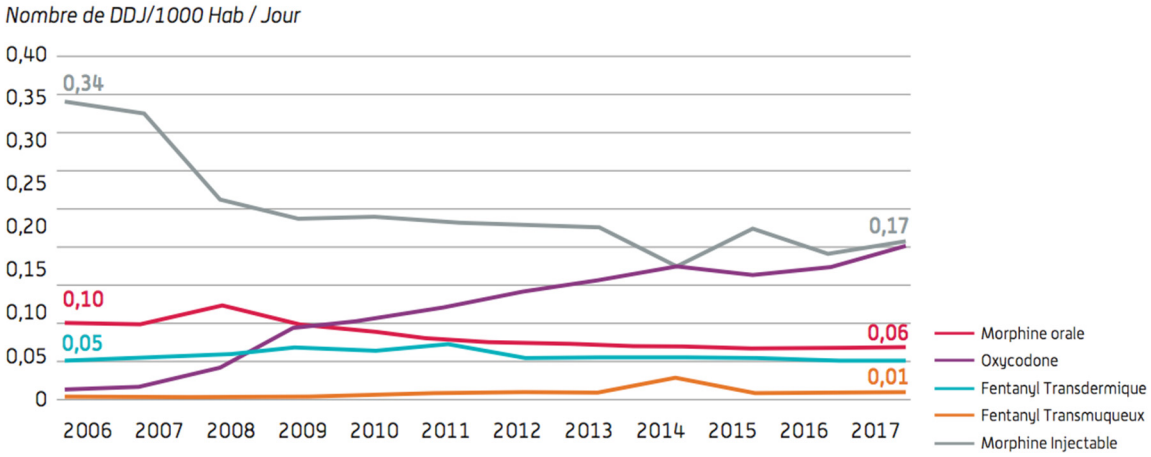


Figure 31 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts à l'hôpital en France. (49)

Quelle que soit la molécule citée ci-dessus, le nombre de notifications spontanées a augmenté dans tous les cas (49, 91) :

- Concernant l'oxycodone, 50 cas ont été rapportés en 2015. Selon le premier rapport d'addictovigilance publiée par DRAMES et coordonné par le CEIP-A de Bordeaux datant de 2013, les premiers cas impliquant l'oxycodone sont apparus à partir de 2011. Les données augmentent de manière marquée entre 2013 et 2015 avec 11 décès liés à l'oxycodone avec un taux de détournement des ordonnances en constante croissance depuis 2010. Les motifs de déclaration sont l'hospitalisation pour sevrage, l'abus/dépendance dans le cadre d'une prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse, un usage détourné à visée récréative suite à une prescription initiale d'antalgique, l'usage

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

d'une voie d'administration inappropriée et enfin, l'intoxication médicamenteuse volontaire.

- Concernant le fentanyl, pour la majorité, le traitement a été obtenu sur prescription médicale. Pour la forme transmuqueuse, les patients touchés sont majoritairement de sexe féminin et d'âge médian 47,5 ans souffrant de pathologies douloureuses chroniques et/ou non cancéreuses ce qui implique que l'utilisation se faisait hors AMM. A contrario, pour la forme transdermique, les profils touchés par ces abus/dépendance concernent majoritairement des hommes d'une quarantaine d'années dont 60 % présentent des antécédents addictifs et/ou psychiatriques.

Parmi les cas recensés, 2 types de profils et effets de consommation particuliers se dégagent :

- Les profils primaires traités pour des douleurs rhumatologiques, neuropathiques, idiopathiques, d'origine aigües ou encore cancéreuses étant à la recherche d'un effet psychoactif. Un mésusage est observé pour rechercher un effet antalgique.
- Les profils toxicomanes : le détournement de la voie d'administration de ces différentes molécules est une problématique conséquente qui rend compte d'usagers différents des usagers d'antalgiques classiques. Il s'agit d'une population de toxicomanes d'environ 35 ans utilisant ces molécules procurées illégalement dans 60 % des cas pour un usage récréatif (49, 91) :
    - Pour la morphine, cette population s'élève à 70 % détournant la voie d'administration par voie injectable dans 50 % des cas. Cette consommation est très souvent associée à de la cocaïne, de la méthadone, du cannabis, des benzodiazépines, de l'héroïne ou encore du méthylphénidate dans 82 à 95 % des cas (d'après l'enquête OPPIDUM). De plus, cette molécule est parfois utilisée comme traitement de substitution aux opiacés, en raison d'un accès difficile à ces derniers ou à l'héroïne. La spécialité Skenan®, plus particulièrement, est la formulation détournée de son usage dans 80 % des cas.
    - Pour le fentanyl, cette population s'élève à environ 26 % des cas pour les deux formes galéniques. Les usagers détournent la voie

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

d'administration par voie orale dans la plupart des cas bien que l'injection et l'inhalation soient aussi utilisées.

- L'oxycodone tend à augmenter pour ce type de population mais n'est pas majoritaire.

Un phénomène d'abus relativement récent est à prendre en compte. Les professionnels de santé doivent rester vigilants lors de la prescription et la délivrance de ces différentes molécules. En effet, en raison des nombreux cas d'abus et de détournement de la voie originale d'administration, il est nécessaire de sécuriser au maximum l'administration de cette molécule et de ne pas la banaliser. Quant à l'oxycodone, cette molécule a une image plus positive que la morphine auprès des prescripteurs alors que sa puissance et son potentiel dépresseur respiratoire sont supérieurs. Il est donc important que les prescriptions soient maitrisées. (49, 91)

2.5. Bilan de la situation en France

L'étude rétrospective avec analyses transversales répétées réalisée à partir des données de trois programmes différents (PMSI[1], SNIIRAM[2], CépiDC[3]) montre des résultats en hausse. D'une part, une augmentation de 146 % du nombre de décès liés aux opioïdes entre 2000 et 2014 est observée ainsi qu'une augmentation de 167 % du nombre d'hospitalisations pour intoxication par un opioïde entre 2000 et 2015. Concernant ces patients hospitalisés pour intoxication aux opioïdes, trois profils sont distingués (90) :

- Pour 57 % : délivrance d'antalgiques opioïdes dans les trois mois précédents l'hospitalisation
- Pour 30 % : traitement pour un cancer ou une situation de soins palliatifs
- Pour 13 % : patients pharmacodépendants et dépendants aux opiacés

Concernant les molécules impliquées dans ces intoxications et décès, entre 2002 et 2016 :

[1]PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

[2]SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie

3CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les Causes médicales de Décès

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- Le tramadol reste la molécule la plus concernée et également la plus citée quant aux prescriptions falsifiées. A noter que le tramadol est très peu prescrit à l'hôpital
- La codéine associée au paracétamol a largement décru suite à la mise en place de sa prescription obligatoire en 2014
- L'association poudre d'opium + paracétamol a vu ses prescriptions doubler en ville et tripler à l'hôpital
- La morphine reste la molécule la plus consommée par la population toxicomane et l'une des plus détournées
- L'oxycodone est la molécule ayant vécu la plus grosse croissance, bien que le nombre de prescriptions reste relativement faible. En parallèle, le nombre de notifications spontanées a augmenté.
- Le fentanyl montre une grande croissance puisque de nombreuses prescriptions ont eu lieu hors AMM.

Dans la majorité des cas, les dépendances notifiées sont des dépendances primaires.

3. Comparaison France et États-Unis

En France et en Europe, une augmentation, certes bien plus faible qu'aux États-Unis, est observée.

En 2017, 42 000 personnes sont décédées par overdose d'opioïdes aux États-Unis et 400 en France. Cela correspond, si nous le transposions à l'échelle de la France à plus de 9000 décès, soit près de 25 fois plus que le nombre de décès par overdose actuellement enregistrés en France. Cette situation, est tout de même préoccupante et nécessite une prise de conscience.

En effet, une prescription réfléchie des opioïdes en amont doit être réalisée et, en aval, la reconnaissance ainsi que la prise en charge des intoxications aux opioïdes doivent être faites. La France est l'un des pays les plus épargnés puisqu'elle dispose d'un système de surveillance du médicament où la publicité sur les médicaments est contrôlée. De plus, la réglementation nationale impose des conditions de prescription

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

et de dispensation qui visent à limiter le surstockage des médicaments. Ensuite, contrairement aux États-Unis, la France permet un accès à des traitements de substitution de manière aisée. Enfin, un plan de veille et de repérage des signaux faibles a été mis en place par le ministère de la Santé Français afin d'anticiper une crise des opioïdes. (93)

En France, la situation concernant les opioïdes n'est pas encore critique. De nombreuses mesures ont été prises ou vont être prises afin de limiter les dégâts et d'anticiper une potentielle évolution négative.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Partie IV – Les outils de prévention

Qu'il s'agisse de personnes souffrant de douleurs chroniques ou aigües ou encore de personnes dépendantes aux opioïdes, chacun doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge adaptée. Le but n'est pas de restreindre mais de sécuriser l'accès aux antalgiques opioïdes. Pour cela, il est nécessaire de renforcer le bon usage de ces traitements.

1. Les actions mises en place

1.1. Renforcement de la surveillance sanitaire

Mieux connaître l'évolution des consommations, des hospitalisations ainsi que des surdoses permet d'anticiper et de mettre en place des mesures adaptées à ces évolutions.

1.1.1. Renforcement du circuit d'alerte et de réponse à une crise opioïde

Il convient de mettre en place des outils tels que des indicateurs afin de renforcer le partage de l'information qu'il soit national ou international. Concernant ces indicateurs, les plus pertinents sont basés sur l'évolution des prescriptions d'opioïdes, de la diffusion de la naloxone, des évènements sanitaires liés aux usages des opioïdes. Ces données obtenues et rassemblées, permettraient de consolider les données préexistantes et de les diffuser annuellement aux professionnels de santé ainsi qu'aux institutions. (111)
De plus, afin d'anticiper une éventuelle crise des opioïdes au niveau national, il est nécessaire de prévoir un protocole de gestion de crise.

1.1.2. Renforcement de la qualité des Notifications Spontanées

Afin de disposer de données encore plus fiables, il est important de rendre systématique les notifications en cas d'abus afin de percevoir les problèmes en amont. Aussi, l'information des professionnels de santé est fondamentale notamment sur le seuil de dose nécessitant une notification. (91)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

1.1.3. L’ANSM

L’ANSM a un rôle essentiel dans la surveillance renforcée des antalgiques opioïdes les plus consommés tels que la codéine, la poudre d’opium, le tramadol, l’oxycodone, le sulfate de morphine ainsi que le fentanyl. En effet, elle a un rôle de proposition afin de réduire les risques après analyse des erreurs ou accidents. Cela a déjà été mis en place concernant les couleurs de patchs de fentanyl adaptées à chaque dose permettant ainsi de sécuriser l’administration. Cette année encore, des mesures de précaution ont été prises quant à la limitation de la durée de prescription du tramadol maintenant limitée à 3 mois au lieu de 12.
Des travaux soutenus par l’ANSM ont permis de créer, en Novembre 2017 L’observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA). Ce dernier a pour missions de promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques en France et de participer à la pharmaco-surveillance. (49)

1.2. Améliorer les pratiques professionnelles

Les professionnels de santé sont au cœur de la prise en charge des patients et peuvent jouer un rôle préventif dans cette situation d’augmentation de la consommation déraisonnée d’opioïdes. Pour se faire, il est nécessaire qu’ils soient accompagnés et puissent bénéficier d’une formation continue de la part des autorités de santé ou par exemple des Centres de Lutte contre la Douleur (CLUD).

1.2.1. Renforcer les formations et les connaissances

Afin de renforcer les connaissances des professionnels de santé, il peut être opportun de profiter du développement des MOOC et du e-learning pour mettre à disposition des modules de formation concernant les opioïdes, leurs dangers et leur prise en charge. La prise en charge des patients est essentielle car, pour certains, elle est complexifiée par leur vulnérabilité ou des comorbidités. Les patients sont parfois isolés et démunis face à l’addiction, d’où l’intérêt de renforcer le soutien et la formation des professionnels pour favoriser leur implication auprès des usagers.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Concernant les recommandations de bonnes pratiques, des fiches de bon usage des médicaments à base de naloxone ont été diffusées aux professionnels de santé. Un guide sur le parcours de soins des patients douloureux chroniques a également été partagé. En sachant que les professionnels de santé ont parfois du mal à détecter un mésusage, il a donc été nécessaire d'élaborer et valider des outils d'aide au repérage du mésusage des antalgiques opioïdes. (111)

Il peut également être intéressant d'informer les professionnels de santé sur les différentes alternatives. En effet, le traitement médicamenteux n'est pas la seule réponse à la prise en charge de la douleur. Des méthodes non pharmacologiques de prise en charge de la douleur existent. (23) :

- Traitements physiques : massages, kinésithérapie, physiothérapie, cryothérapie, électro-stimulation transcutanée, balnéothérapie, éducation posturale et gestuelle…
- Méthodes psycho-corporelles ou comportementales : hypnose, relaxation, sophrologie.

1.2.2. Renforcer les pratiques

Il est essentiel d'assurer l'accès aux soins des usagers dépendants aux opioïdes. Pour cette raison il est nécessaire de réduire les délais de prise en charge. Les professionnels de santé doivent être, encore plus qu'actuellement, impliqués dans la prévention ; les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation, peuvent inclure des messages d'aide sur le bon usage des opioïdes ainsi que des alertes sur des surdosages. (111)

1.3. Responsabiliser les usagers et leur entourage

Les patients, ainsi que leur entourage, sont trop peu informés sur la douleur, les thérapeutiques et certaines pratiques complémentaires et/ou alternatives.
Dans un premier temps, il est nécessaire de développer des outils d'information à destination des patients. Les contenus de ces outils étant orientés vers des explications concernant la douleur, ses différentes formes, les traitements possibles,

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

les recommandations associées, mais également les surdoses d'opioïdes associées à l'utilisation de la naloxone.
La transmission de l'information peut se faire de manière pluri disciplinaire que ce soit à travers le prescripteur, le pharmacien lors de la dispensation ou encore les professionnels des services hospitaliers.
Des programmes d'éducation thérapeutique pourraient aussi être mis en œuvre par les structures de prise en charge de la douleur et les centres d'addictologie. (49)

La mise à disposition de la naloxone et l'information massive des personnes concernées permettraient de limiter les accidents et donc de diminuer le nombre de décès par overdoses.

1.4. Faciliter l'accès au naloxone

Aux États-Unis, la mise à disposition de 50 000 trousses de naloxone via des programmes locaux de prévention a permis d'inverser les effets des overdoses pour 10 000 cas. Depuis, plusieurs pays ont adopté cette approche. Depuis 2015, l'ANSM a accordé plusieurs Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) pour des spécialités contenant de la naloxone. Cette mise à disposition a été accompagnée d'une formation des usagers ou de leur entourage adaptée à une utilisation hors des structures de soins. (1, 49)

La prochaine étape concernant une diffusion plus large dépend d'une demande de remboursement des médicaments à base de naloxone de la part des laboratoires pharmaceutiques à la HAS. Cela permettrait l'élargissement de la délivrance aux officines mais également d'assurer une diffusion gratuite dans les structures d'addictologie ou encore les centres d'évaluation et de traitement de la douleur auprès des sujets les plus à risques. Cette étape de diffusion a déjà débuté puisque les services de secours tels que les pompiers ou la police sont déjà dotés de kits de naloxone qui leurs sont utiles lors d'interventions auprès de victimes surdosées en opioïdes. (111)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

2. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien a un rôle capital dans la lutte contre la crise des opioïdes. En effet, il va être l'interlocuteur privilégié du patient tout au long de son traitement. C'est pourquoi il est essentiel qu'une relation s'établisse entre les deux sujets.
Le pharmacien a un rôle multiple dans la prévention d'accidents médicaux liés à un mésusage (91, 112)

2.1. Accompagnement des patients

Lors de la dispensation des traitements, le pharmacien a la responsabilité de s'assurer de la pertinence de l'ordonnance ainsi que du dosage des traitements prescrits. Il doit toujours rappeler aux patients, le dosage, le temps de prises, la fréquence de prise ainsi que rappeler au patient d'être vigilant en cas d'apparition d'effets secondaires. De plus, lors de tout renouvellement de prescription d'un opioïde, un document explicatif sur la nature des opioïdes, leurs effets et les mesures à prendre en cas de surdose doit être remis au patient. Le pharmacien est en charge d'éduquer les patients mais également leur entourage au bon usage de leur traitement. Depuis juillet 2020, la dispensation adaptée permet au pharmacien de mettre en avant son contrôle et sa vigilance auprès des autorités de santé en ajustant, si besoin, la quantité à délivrer concernant le paracétamol, l'ibuprofène, la codéine ou encore le tramadol. Cette intervention pharmaceutique permet, de plus, lutter contre la iatrogénie et le gaspillage.

Le pharmacien est l'un des seuls professionnels de santé ayant la possibilité de dispenser la méthadone et la naloxone. Il a également la responsabilité d'orienter les patients vers la prise d'un TSO en cas de trop nombreuses prescriptions et de détection de comportement addictif. Lors de la prise en charge de patients sous TSO, le pharmacien doit informer ses patients dès que cela est nécessaire : éducation thérapeutique, vigilance sur des co-consommations, informations sur leur traitement, orientation vers des centres spécialisés. D'ailleurs, depuis 1987, la délivrance de Stéribox® sans ordonnance par le pharmacien, lui confère un rôle essentiel puisqu'il déstigmatise et resociabilise face à l'usage de TSO. Par cette délivrance spécifique, il est un acteur majeur dans la réduction des risques liés à l'usage de drogues.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Le pharmacien étant le spécialiste du médicament, ses connaissances des problèmes liés aux comportements ambigus de certains patients ou encore les problèmes liés à la prescription et à la délivrance de ces molécules devraient être prises en compte pour assurer un meilleur usage des opioïdes. De nombreuses pratiques notifiées par les pharmaciens pourraient être améliorées avec leur intervention (113) :

- Non-respect des recommandations professionnelles quant aux prescriptions des opioïdes antalgiques : prescriptions hors AMM, prescriptions trop longues ;
- Difficultés de communication avec le médecin : non réponse ou non écoute des conseils du pharmacien ;
- Délai de rendez-vous pour un suivi et une prescription de TSO trop longue ;
- Non prescription de TSO dans des structures spécialisées en addictologie.

Néanmoins, la loi française ne reconnaît pas les pharmaciens comme des praticiens ce qui laisse une marge de manœuvre faible concernant les opioïdes. De plus, la difficulté à communiquer avec les médecins traitants limite les pharmaciens dans leur prise en charge optimale. Ils ne peuvent, sans cette communication, assurer la meilleure utilisation possible des opioïdes ce qui, en fin de compte, pèse sur le bien-être et la bonne prise en charge des patients.

2.2. Détection d'addiction

Le pharmacien d'officine est l'un des plus à même de détecter une addiction via les prescriptions et délivrances enregistrées ou encore via l'état physique et mental du patient. Il est l'intervenant de première ligne par sa proximité et sa disponibilité et donc le plus à même de constater une fréquence de renouvellement par exemple. Il est important que le pharmacien échange avec le patient et réussisse à évaluer la perception qu'a le patient de son traitement ainsi que sa fréquence de prise. Néanmoins, la pharmacie ne peut pas être le lieu de détection d'addiction comportementale puisque les patients concernés ne peuvent être abordés aussi simplement qu'une addiction au tabac par exemple. Mais l'officine peut être l'endroit

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

dédié à des personnes préoccupées par la santé d'un proche ou même la leur afin d'être orienté de manière efficace vers une prise en charge spécialisée.

Le pharmacien est le spécialiste du médicament. Il a la responsabilité de contrôler la pertinence d'une ordonnance qu'il s'agisse de la molécule prescrite ou de sa posologie. C'est pourquoi il peut prévenir une dépendance aux opioïdes en établissant un contact avec le médecin et en lui proposant des ajustements d'ordonnances adaptées aux situations. En dehors du contrôle du bon usage du médicament, le pharmacien doit estimer l'évolution de la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques, de l'évolution des comportements, des actions socialisantes et les signes de rechutes.

2.3. Alerter sur des ordonnances falsifiées

Lors de la notification d'ordonnances falsifiées, le pharmacien doit en faire part à la CEIP.

2.4. Participer activement à son auto-formation

Le pharmacien peut également décider de faire partie d'un réseau de prise en charge de la toxicomanie afin de s'auto-former et de pouvoir travailler en collaboration avec des médecins généralistes ou des spécialistes.

3. Perspectives : les innovations pharmaceutiques

Trois stratégies médicamenteuses moins risquées que les antalgiques opioïdes sont en cours de développement. Ces stratégies se basent sur des substances opioïdes naturellement fabriquées par notre organisme qui sont les enképhalines. En effet, les enképhalines sont l'équivalent d'une morphine endogène. (115)

- Dans un premier temps il s'agit de l'élaboration d'inhibiteurs de la dégradation des enképhalines qui pourraient être utilisés comme antidouleurs.
- Une seconde solution serait d'administrer directement à l'organisme des enképhalines sous forme de nanomédicaments.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

- La dernière solution serait de développer de nouveaux candidats médicaments ayant la capacité d'activer l'un des récepteurs impliqués dans l'efficacité de la morphine sans activer ses effets indésirables.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

SYNTHESE

L'optimisation de la prise en charge de la douleur est devenue un objectif de santé publique essentiel dans la plupart des pays européens et américains, depuis le début des années 90. Sur le plan thérapeutique, les douleurs nociceptives réagissent favorablement aux antalgiques, majeurs et/ou mineurs, pourvu que les traitements soient adaptés à l'intensité des symptômes. Afin de faciliter cette prise en charge, de nombreuses molécules antalgiques contenant des opioïdes faibles ou forts ont été prescrits. La mauvaise information, l'excès de prescription, le marketing des industries pharmaceutiques… ont provoqué des problèmes majeurs de dépendance, de surconsommation et d'overdoses chez les usagers.

Les États-Unis doivent, aujourd'hui, faire face à une véritable épidémie. Le manque de restrictions règlementaires au niveau du marketing pharmaceutique peut avoir contribué à cette crise des opioïdes. L'industrie pharmaceutique a développé une « culture des médicaments antidouleurs » avec, notamment le laboratoire Purdue Pharma lors de la commercialisation de l'oxycodone. De nombreux médecins ont été incités à prescrire des opioïdes pour tous types de douleur, sans qu'un rapport bénéfice/risque favorable n'ait été démontré. Des programmes de formation et d'éducation ont été mis en place par le Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies. Bien que les premiers résultats montrent une décroissance des prescriptions d'antalgiques opioïdes, le nombre de décès par overdoses aux opioïdes augmente encore. Les plans de prévention du CDC ont responsabilisé les médecins prescripteurs. Néanmoins le problème du trafic de drogue persiste. En effet, le sentiment de manque éprouvé par les patients les conduit inévitablement à rechercher des substances psychotropes sur le marché illicite. Les laboratoires chinois producteurs d'opioïdes synthétiques ainsi que les cartels de drogues mexicains ont pu bénéficier de l'augmentation de la demande. Il est nécessaire d'agir sur les vecteurs de trafic, avec une politique de régulation coordonnée par l'OMS au niveau international. En parallèle, apporter aux patients une assistance, les sensibiliser au risque de dépendance et leur proposer un TSO permettraient, peut-être, de les dissuader de se tourner vers le commerce illicite des opiacées.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

En France, depuis la mise en place des différents plans de lutte contre la douleur en 1998, la consommation des traitements antalgiques opioïdes ou non opioïdes a largement augmenté. Bien qu'une progression comparable à celle des États-Unis puisse être observée, les mésusages et abus restent assez limités. Les raisons peuvent se trouver dans un système de santé national beaucoup plus solidaire. De plus, le code communautaire du médicament interdit la publicité pour les médicaments de prescriptions. Les actions commerciales de Purdue Pharma sur le continent américain n'auraient pu avoir lieu en Europe. Dans un tel contexte, les autorités sanitaires en charge de la pharmacovigilance ont développé de nombreuses mesures de prévention basées sur le recueil des données de prescription et de consommation.

Les intoxications aux opioïdes sont des phénomènes évitables si l'ensemble des acteurs du système de santé se mobilisent. L'enjeu majeur n'est pas de restreindre l'accès aux soins mais de le sécuriser afin de le pérenniser. Il est donc nécessaire de connaître les populations à risque afin de limiter l'automédication, de promouvoir le dépistage, de favoriser les soins primaires ; il faut aussi mieux informer les professionnels de santé et usagers sur les risques associés. Le pharmacien, en association avec les autres membres de l'équipe multidisciplinaire de soin, peut établir un lien de confiance avec les patients traités par des opiacés.

Aujourd'hui se pose la question de l'utilisation du cannabis thérapeutique dans le traitement de certaines douleurs. D'après plusieurs études réalisées, notamment une réalisée en 2014 par le Dr Bachhuber Marcus, les états ayant autorisé l'usage du cannabis thérapeutique auraient un taux de surdosage aux opioïdes inférieur de 25 % ainsi qu'un taux de prescription de morphiniques largement inférieur. La démocratisation du cannabis thérapeutique pourrait-elle être une alternative à la limitation de la crise des opioïdes ? (115, 116)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme POIRIER Elisa

Depuis 1998, en France, de nombreux plans d'action de lutte d'amélioration de la prise en charge de la douleur ont été mis en place. Afin d'améliorer cette prise en charge, une utilisation plus large des médicaments opioïdes dans le traitement de la douleur a été effectuée. Néanmoins, même si ces traitements sont, la plupart du temps, bien utilisés, ils font l'objet de mésusages associés à des dommages sanitaires importants de par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte que les antalgiques opioïdes sont responsables d'un nombre élevé et croissant d'overdoses mortelles dans le monde. Depuis 1996, l'Amérique du Nord vit une crise sanitaire de grande ampleur. Elle est due à une augmentation des décès liée à la consommation d'opioïdes issue de prescriptions ou de consommations illicites. Le manque de restrictions règlementaires au niveau du marketing pharmaceutique aux États-Unis a probablement contribué à cette crise nommée « crise des des opioïdes ».

L'industrie pharmaceutique Outre-Atlantique a développé une « culture des médicaments antidouleurs » avec, notamment le laboratoire Purdue Pharma lors de la commercialisation de l'oxycodone. Des plans de prévention ont été mis en place par le Centers For Disease (CDC) afin de contrôler et limiter au mieux cette crise. Bien que les premiers résultats montrent une décroissance des prescriptions d'antalgiques opioïdes, le nombre de décès par overdoses aux opioïdes augmente encore...

En France, bien qu'une progression comparable à celle des États-Unis a pu être observée quant à la consommation et aux décès liés aux opioïdes, l'ampleur reste tout de même très limitée. Les raisons de l'absence d'une crise en France par comparaison aux États-Unis tiennent à un système de santé national beaucoup plus solide. La réglementation relative aux campagnes de promotion des industries pharmaceutiques est très stricte : les actions commerciales de Purdue Pharma sur le continent américain n'auraient pu avoir lieu en Europe. Plus encore, les autorités sanitaires françaises ont développé de nombreuses mesures de prévention basées sur le recueil des données de prescription et de consommation. L'enjeu majeur, dans cette crise, n'est pas de restreindre l'accès aux soins mais de le sécuriser afin de le pérenniser. Le pharmacien, en association avec les autres membres de l'équipe multidisciplinaire de soins, peut établir un lien de confiance avec les patients traités par des opiacés et ainsi tenir un rôle essentiel dans le contrôle de cette croissance de consommation aux opioïdes.

La Présidente de la thèse,
Nom :V. Siranyan

Signature :

Valérie Siranyan

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 24 SEP. 2020
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle ECPA (48)

ECPA

Nom : .....
Prénom : .....
Service : .....

SCORE TOTAL (sur 32) : .....

Date : ...../ ...../ ..... Heure : .....h .....

Cocher pour chaque item la situation caractérisant au mieux le patient.

I OBSERVATION AVANT LES SOINS		II Observation pendant les soins	
1/ Expression du visage : REGARD et MIMIQUE		**5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins**	
0 : Visage détendu	❑	0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété	❑
1 : Visage soucieux	❑	1 : Angoisse du regard, impression de peur	❑
2 : Le sujet grimace de temps en temps	❑	2 : Sujet agité	❑
3 : Regard effrayé et/ou visage crispé	❑	3 : Sujet agressif	❑
4 : Expression complètement figée	❑	4 : Cris, soupirs, gémissements	❑
2/ POSITION SPONTANEE au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)		**6/ Réactions pendant la MOBILISATION**	
0 : Aucune position antalgique	❑	0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière	❑
1 : Le sujet évite une position	❑	1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins	❑
2 : Le sujet choisit une position antalgique	❑	2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	❑
3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique	❑	3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	❑
4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	❑	4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	❑
3/ MOUVEMENTS (ou MOBILITE) du patient (hors et/ou dans le lit)	❑ NA	**7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES**	
0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	❑	0 : Aucune réaction pendant les soins	❑
1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	❑	1 : Réaction pendant les soins, sans plus	❑
2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	❑	2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	❑
3 : Immobilité contrairement à son habitude*	❑	3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	❑
4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*	❑	4 : L'approche des zones est impossible	❑
4/ RELATION A AUTRUI - Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ...	❑ NA	**8/ PLAINTES exprimées PENDANT les soins**	
0 : Même type de contact que d'habitude*	❑	0 : Le sujet ne se plaint pas	❑
1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude*	❑	1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	❑
2 : Evite la relation contrairement à l'habitude*	❑	2 : Le sujet se plaint en présence du soignant	❑
3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	❑	3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne	❑
4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*	❑	4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne	❑

* se référer aux jours précédents ** ou prostration NA : Non Applicable

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 2 – Échelle DOLOPLUS (48)

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE

NOM : Prénom : DATES

Service :

Observation comportementale

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
		SCORE			

COPYRIGHT

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 3 : Échelle ALGOPLUS (48)

ECHELLE ALGOPLUS

Evaluation de la douleur

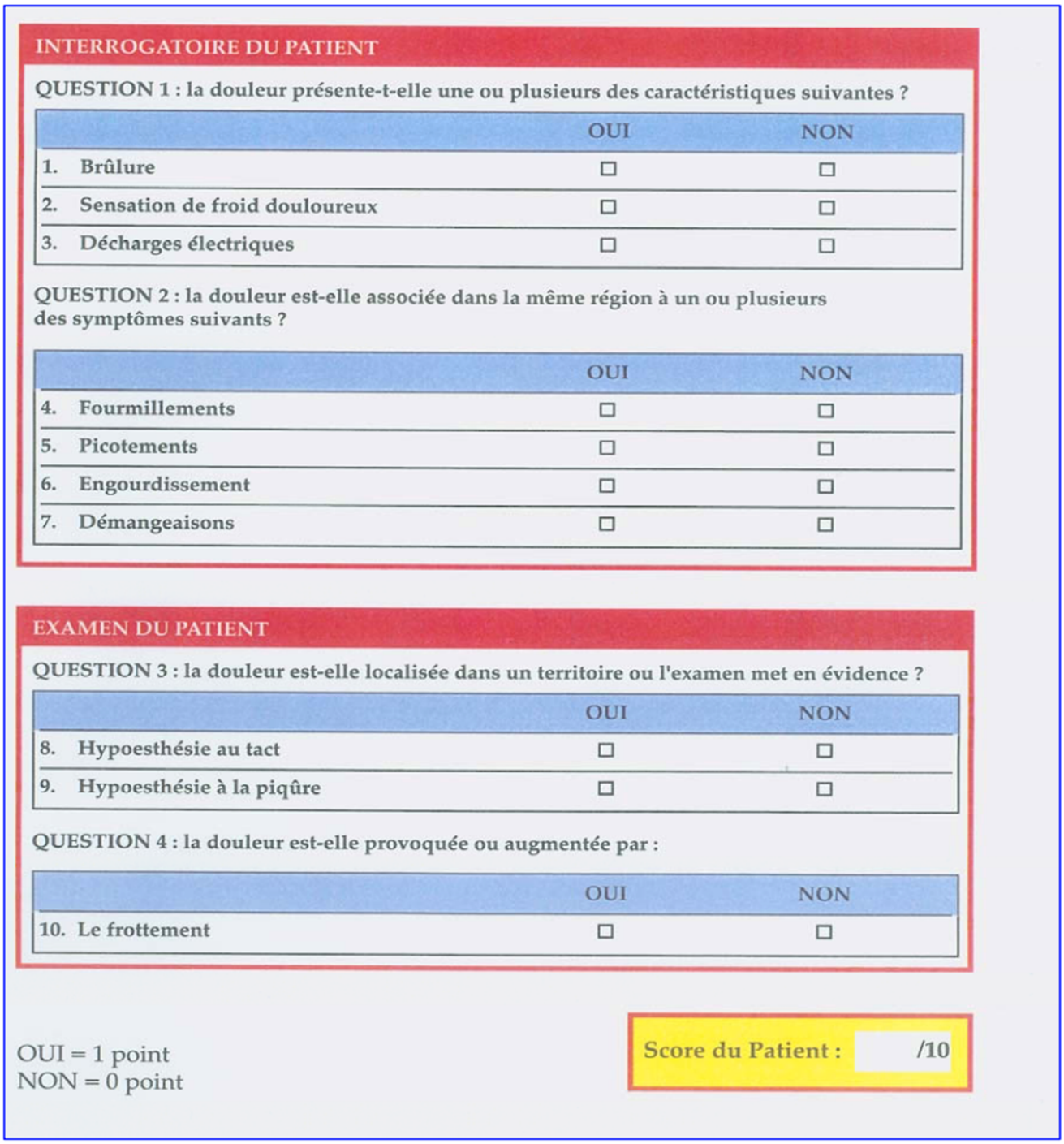
Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur	...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....		...../...../.....	
Heure	.....h		.....h		.....h		.....h		.....h		.....h	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « 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		☐/5		☐/5		☐/5		☐/5		☐/5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe		❑ Médecin ❑ IDE ❑ AS ❑ Autre Paraphe	

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 4 : Questionnaire DN4



INTERROGATOIRE DU PATIENT

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

	OUI	NON
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

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

	OUI	NON
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissement	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

EXAMEN DU PATIENT

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

	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

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

	OUI	NON
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point
NON = 0 point

Score du Patient : /10

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 5 – Les antalgiques opioïdes commercialisés en 2020 et conditions de prescription

SUBSTANCE / SPECIALITE	FORME PHARMACEUTIQUE	LISTE / STATUT	DUREE MAXIMALE DE PRESCRIPTION	DELIVRANCE FRACTIONNEE OBLIGATOIRE	VOIE D'ADMINISTRATION
BUPRENORPHINE					
Sevrage aux opiacés					
BUPRENORPHINE	Comprimé sublingual	Liste I	28 jours	7 jours	Sublinguale
BUPRENORPHINE/ NALOXONE	Comprimé sublingual	Liste I	28 jours	7 jours	Sublinguale
OROBUPRE	Lyophilisat oral	Liste I	28 jours	7 jours	Sublinguale
SUBOXONE	Comprimé sublingual	Liste I	28 jours	7 jours	Sublinguale
SUBUTEX	Comprimé sublingual	Liste I	28 jours	7 jours	Sublinguale
FENTANYL					
ABSTRAL	Comprimé sublingual	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Sublinguale
ACTIQ	Comprimé avec applicateur buccal	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Buccale transmuqueuse
BREAKYL	Film orodispersible	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Buccale
DUROGESIC	Dispositif transdermique	Stupéfiant	28 jours	14 jours	Transdermique
EFFENTORA	Comprimé gingival	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Buccale
FENTANYL	Dispositif transdermique	Stupéfiant	28 jours	14 jours	Transdermique
FENTANYL	Solution injectable	Stupéfiant	7 jours	non	Injectable
INSTANYL	Solution pour pulvérisation nasale	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Nasale
MATRIFEN Gé	Dispositif transdermique	Stupéfiant	28 jours	14 jours	Transdermique
PECFENT	Solution pour pulvérisation nasale	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Nasale
RECIVIT	Comprimé sublingual	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Sublinguale
HYDROMORPHONE					
SOPHIDONE	Gélule à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

KETAMINE					
KETAMINE	Solution injectable	Stupéfiant	28 jours	non	Injectable
METHADONE					
METHADONE	Gélule	Stupéfiant	28 jours	7 jours	Orale
METHADONE	Sirop	Stupéfiant	14 jours	7 jours	Orale
MORPHINE					
ACTISKENAN	Gélule	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
MORPHINE	Solution injectable	Stupéfiant	7 jours	non	Injectable
MOSCONTIN	Comprimé à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
ORAMORPH	Solution buvable	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
SEVREDOL	Comprimé	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
SKENAN LP	Gélule à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYCODONE					
OXSYNIA	Comprimé à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYCODONE	Solution injectable	Stupéfiant	7 jours	non	Injectable
OXYCODONE	Gélule	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYCODONE LP	Comprimé à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYCODONE	Solution buvable	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYCONTIN LP	Comprimé à libération prolongée	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYNORM	Solution injectable	Stupéfiant	7 jours	non	Injectable
OXYNORM	Gélule	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYNORM	Solution buvable	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
OXYNORMORO	Comprimé orodispersible	Stupéfiant	28 jours	non	Orale
PETHIDINE					
PETHIDINE	Solution injectable	Stupéfiant	7 jours	non	Injectable
TAPENTADOL					
PALEXIA	Comprimé	Stupéfiant	28 jours	non	Orale

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 6 - Les antalgiques opioïdes pouvant être utilisés chez l'enfant

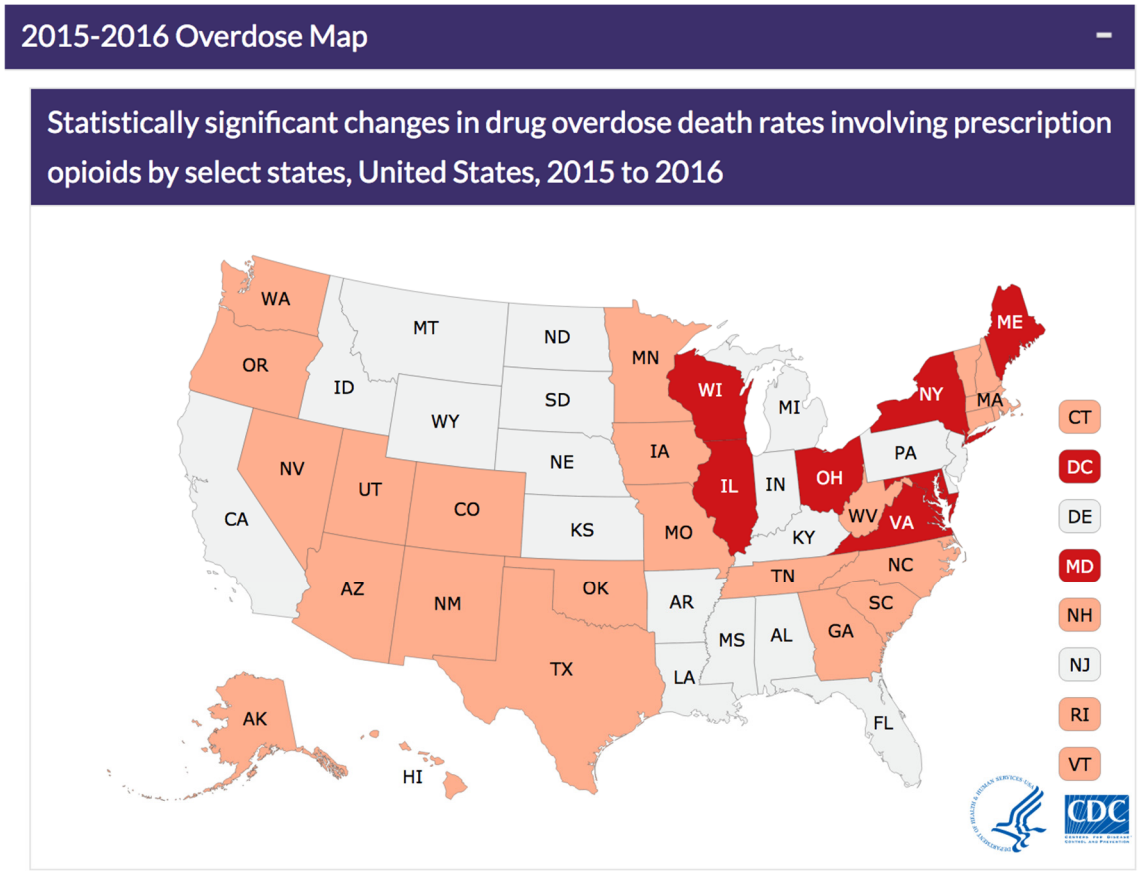
LES ANTALGIQUES OPIOÏDES POUVANT ÊTRE UTILISÉS CHEZ L'ENFANT

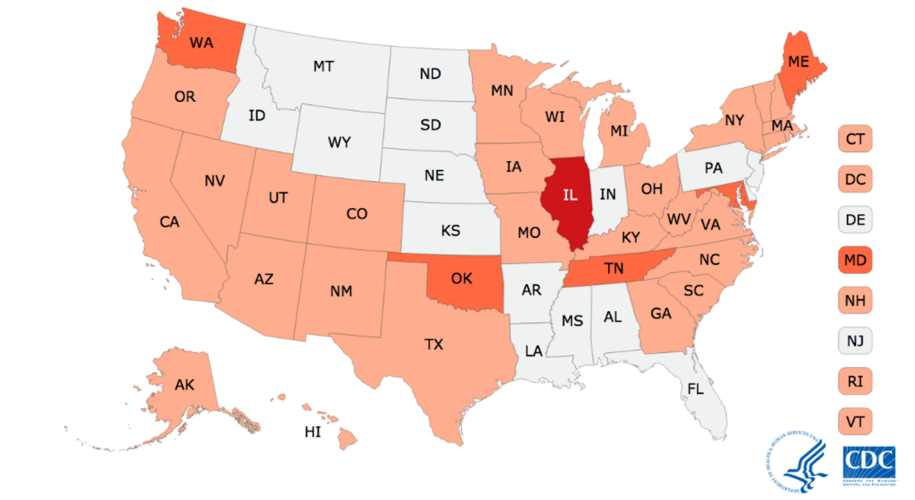
(Voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la Base de données publique des médicaments - http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

Forme orale	
Morphine	Enfant de plus de 6 mois pour les formes orales adaptées (solution buvable, gélule) Enfant de plus de 6 ans pour les formes orales non adaptées (comprimé)
Tramadol	À partir de 3 ans pour la solution buvable À partir de 12 ou 15 ans pour les autres formes orales
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Hydromorphone	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Codéine	À partir de 12 ans et contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans
Dihydrocodéine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Opium	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
Tapentadol	Réservé à l'adulte
Forme injectable	
Morphine	Dès la naissance
Péthidine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois
Nalbuphine	Pas de données suffisantes chez les enfants de moins de 18 mois
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Tramadol	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
Autres formes	
Fentanyl transdermique	À partir de 2 ans
Opium suppositoire (Lamaline)	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Fentanyl à action rapide	Réservé à l'adulte

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 7 : Comparaison des taux d'overdoses dans les différents états entre 2015-2016 et 2016-2017





About This Map

- did not meet inclusion criteria
- increase
- decrease
- stable - not significant

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

Annexe 8 : Ordonnances suspectes

	Tramadol	Codéine	Sulfate de morphine	Oxycodone	Poudre d'opium	Fentanyl
Nombre de citations entre 2010 et 2017	616	504	397	77	65	60
Taux des OSIAP en 2017	12,3 %	8,4 %	2,9 %	1 %	0,9 %	0,5 %
Caractéristiques entre 2010 et 2017						
Taux H/F[4]	**44,6 %** / 42,4 %	39,9 % / **44,4 %**	**58,2 %** / 22,6 %	**56,9 %** / 29,3 %	27,7 % / **54,4 %**	**45 %** / 21,6 %
Age moyen	39,9 ans	44,1 ans	35,3 ans	39,7 ans	51,7 ans	46,5 ans
Type d'ordonnance :						
• Simple	**69,5 %**	**72,9 %**	11,5 %	16,7 %	**71,4 %**	9,5 %
• Bizone	11,2 %	11,2 %	24,7 %	21,4 %	16,7 %	21,4 %
• Hospitalière	11,2 %	8,8 %	15 %	16,7 %	0	16,7 %
• Sécurisée	8,0 %	7,2 %	**48,9 %**	**45,2 %**	11,9 %	**52,4 %**
Indicateurs de détournement :						
• Modification	7,6 %	6,1 %	3,3 %	4,1 %	**12,3 %**	6 %
• Rajout	4,7 %	4,3 %	3,3 %	4,1 %	4,9 %	4,5 %
• Quantité inadéquate	1,5 %	2,2 %	4,4 %	4,1 %	2,5 %	4,5 %
• Faute d'orthographe	3,6 %	2,7 %	2,4 %	4,1 %	1,2 %	6 %
• Ecriture	6,7 %	6,1 %	4 %	2,7 %	9,9 %	9 %
• Prescription non conforme	1,6 %	1,3 %	9 %	5,5 %	7,4 %	11,9 %
• Incohérence	1,1 %	0,9 %	2 %	2,7 %	1,2 %	1,5 %
• Vol	3,2 %	3,3 %	**16,5 %**	9,6 %	0	**16,4 %**
• Falsification	**50 %**	**49,6 %**	**35,4 %**	**28,8 %**	**43,2 %**	**28,4 %**
• Chevauchement	4,6 %	4,7 %	8,8 %	**15,1 %**	4,9 %	3 %
• Contexte	**14,2 %**	**18,8 %**	11 %	**19,2 %**	**12,3 %**	9 %
Principales Spécialités citées en 2017	• DCI (53 %) • Ixprim (25,8 %) • Topalgic (10,7 %)	• Dafalgan codéiné (41,3 %) • Codoliprane (21 %) • Klipal codéiné (20 %)	• Skénan (70 %)	• Oxynorm (54 %) • Oxycotin (31 %)	• Lamaline • Izalgi (1 citation)	• Durogesic (2 citations)

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Informations sur l'overdose d'opioïdes. [En ligne]. Novembre 2014 [cité 31 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/

2. Brasseur L. Traitement de la douleur. Rueil Malmaison, France: Doin éditeurs; 1997. 278 p.

3. Beaulieu P. La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. Montréal, Canada: Maloine; 2013. 228 p.

4. Ministère des Solidarités et de la Santé. La douleur. [En ligne]. Septembre 2019 [Cité le 15 Juillet 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur

5. Couturier M. La douleur, place des antalgiques. Paris, France: L'interligne; 1992. 256 p.

6. Faculté de médecine de Strasbourg. Bases neurophysiologiques des douleurs. Composantes des douleurs. Strasbourg, France; 2003. 19 p. http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE06/document/Anesth%E9sie/ModMuller1.pdf?cidReq=MODULE06

7. Kanwaljeet J.S A, Kenneth D C. New perspectives on the definition of pain. 1996;(67):3-6.

8. Décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant sur le code de déontologie médicale - Article 37. JORF n°209 du 8 Septembre 1995

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

9. Ministère des affaires sociales et de la santé. Lutte contre la douleur [Internet]. Septembre 2018 [Cité le 19 Juillet 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_Lutte_contre_la_douleur1998_2000.pdf

10. Vassort E, Le Gall J. Douleur : Programme d'amélioration de la qualité : Mode d'emploi. Paris, France: Masson; 2003. 119 p.

11. Circulaire DGS/DH N°98/586 du 22 Septembre 1998 relative aux nouvelles mesures de prise en charge de la douleur. [En ligne]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-41/a0412644.htm

12. Code de la santé publique - Article L61473-3. [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006694589

13. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les structures spécialisées douleur chronique (SDC) [En ligne]. Septembre 2019 [Cité le 22 Juillet 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/les-structures-specialisees-douleur-chronique/article/les-structures-specialisees-douleur-chronique-sdc

14. Circulaire DGS/DH n° 98-47 du 4 février 1998 relative à l'identification des structures de lutte contre la douleur chronique rebelle. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/circulaire_dgs_1998_structures_douleur.pdf

15. Lothon-Demerliac C, Laurent-Beq A, Marec P. Évaluation du plan triennal de lutte contre la douleur. Société Française de Santé Publique; Octobre 2001. 17 p. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/evaluation_plan_triennal.pdf

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

16. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005. 36p. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_lutte_douleur_2002-2005.pdf

17. Code de la santé publique - Article L1110-12 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031919050&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128

18. Code de la santé publique - Article R4311-2 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913889&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808

19. Code de la santé publique - Article L4130-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031928438&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128

20. Code de la santé publique - Article L1112-4 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000021939987&dateTexte=20130323

21. Société française d'étude et de traitement de la douleur. Les CLUDs. [En ligne]. 2019 [Cité le 22 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/les-cluds/

22. Didier Bouhassira, Calvino B. Douleurs : physiopathologie, physiopathologie et pharmacologie. Rueil-Malmaison, France: Wolters Kluwer; 2009. 338 p.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

23. Ministère de la Santé et des Solidarité. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. Mars 2006. 36 p. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_amelioration_de_la_prise_en_charge_de_la_douleur_2006-2010_.pdf

24. Haut Conseil de la Santé Publique. Évaluation du plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. Evaluation ; Mars 2011. 95p. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/hcspr20110315_evaldouleur20062010.pdf

25. Société française d'étude et de traitement de la douleur. Plans Douleur. [En ligne]. 2019 [Cité le 22 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/

26. Garré P. Prise en charge de la douleur : médecins et patients appellent à en faire une priorité politique. Le Quotidien du médecin [En ligne]. 2019 [cité le 22 Juillet 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/prise-en-charge-de-la-douleur-medecins-et-patients-appellent-en-faire-une-priorite-politique?utm_campaign=Sociallymap&utm_medium=Sociallymap&utm_source=Sociallymap

27. Bertrand X. Ministre de la Santé et des Solidarités. Douleurs Evaluation - Diagnostique - Traitements. Avril 2006;7(2):3.

28. Ameli. Bien utiliser les antalgiques [Internet]. Janvier 2020 [cité le 28 juin 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/utiliser-medicaments/utiliser-antalgiques

29. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur [En ligne]. Site internet d'enseignement de la faculté de Médecine de Grenoble. Novembre 2002 [cité le 15 Juillet 2019]. Disponible sur : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm#

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

30. Rostaing-Rigatierri S, Bonnet F. Médecine de la douleur et médecine palliative. Paris, France: Flammarion Médecines-Sciences; 2009. 350 p.

31. De Broca A. Douleurs soins palliatifs deuil : module 6. 4ème édition. Issy-les-moulineaux, France: Elsevier Masson; 2002. 360 p.

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

33. Cailloce. Les voies de la douleur [En ligne]. Prépa IADE; 2009 [cité le 18 Juillet 2019]. Disponible sur : http://docsamu.info/doc/IADEdouleur.pdf

34. Dooloo, mieux vivre avec ma douleur. Quelles sont les composantes de la douleur chronique [En ligne]. 2018 [cité le 24 Juillet 2019]. Disponible sur: https://www.dooloo.fr/comprendre-ma-douleur/douleur-aigue-chronique/les-composantes-de-la-douleur-chronique

35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [En ligne]. 1999 [cité le24 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has(sante.fr/upload/docs/application/pdf/douleur1/pdf

36. Agres H, Iade R. Douleur : Les différentes composantes de la douleur [En ligne]. [Cité le 24 Juillet 2019]. Disponible sur : http://www.intercludvendee.fr/IFPS/texte-pdf/Composantes-douleur.pdf

37. Sol J-C, Chaynes P, Lazorthes Y. Chapitre 2 douleurs : Bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. Medecine ups-tlse. [Cité le 16 Juillet 2019] Disponible sur : http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

38. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. La douleur Aiguë [En ligne]. 2019 [cité 18 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-aigue

39. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. La douleur chronique [En ligne]. 2019[cité 18 Juillet 2019]. Disponible sur : http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-chronique

40. Brochet B. Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique. Rev Prat. 2005;8.

41. Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur [En ligne]. Institut UPSA de la douleur. Rueil Malmaison, France; 2006. 197 p. Disponible sur : https://www.fichier-pdf.fr/2014/04/04/pratique-douleur/pratique-douleur.pdf

42. Rafaa M, Tour A de la, Sigal M-L. Prise en charge de la douleur en dermatologie : aspects fondamentaux. Janvier 2011 [cité le 18 Juillet 2019]; Disponible sur : https://www.em-consulte.com/en/article/291911

43. Antalvite. L'échelle Visuelle Analogique (EVA) [En ligne]. 2017 [cité 18 Juillet 2019]. Disponible sur : http://www.antalvite.fr/pdf/echelle_visuelle_analogique.htm

44. Authier N, Batisse A, Bertin C, Bonnet N, Chenaf C, Daveluy A. Médicaments antalgiques opioïdes, ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire. Réseau de prévention des addictions. [En ligne]. 2018 [cité 3 Mars 2020]. Disponible sur : www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/livret-opioides-1.pdf

45. Haute Autorité de Santé. Liste d'échelles validées pour mesurer la douleur [En ligne]. 2019 [cité le 19 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

46. Ameli. Bien utiliser les antalgiques [Internet]. Janvier 2020 [cité le 28 Juin 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/utiliser-medicaments/utiliser-antalgiques

47. Etienne-Seloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier Masson. Issy-les-moulineaux, France ; 2015. 461 p.

48. VIDAL. Classification pharmacothérapeutique. [En ligne]. 2020 [cité le 23 Juillet 2020].. Disponible sur : https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:154/n:Antalgiques%2Bnon%2Bopio%25C3%25AFdes/

49. Monzon E. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Agence Nationale de sécurité du médicament ; Février 2019. 52p. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf

50. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Douleurs Évaluation - Diagnostic - Trait. Décembre 2004;5(6):324-6.

51. CHU de Toulouse. Recommandations pour l'utilisation de la morphine dans les douleurs chroniques non cancéreuses. [En ligne]. Comité de Lutte Contre la Douleur; [cité 26 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/clud_recommandations_limoges.pdf

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

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

53. Commission de la transparence. Avis de la commission [En ligne]. République Française; Novembre 2004 [cité le 26 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031657.pdf

54. Piguet V. Le syndrome de sevrage, est-ce grave ? [EN ligne]. Hôpitaux Universitaires Genève. Avril 2018 [cité le 29 Juillet 2019]. Disponible sur : https://www.atelierantalgie.com/blog/2018/04/30/le-syndrome-de-sevrage-est-ce-grave/

55. Hammond C, Ternaux J-P. Les substances chimiques qui contrôlent la douleur : les morphiniques [En ligne]. ENS-Lyon. Août 2001 [cité le 7 août 2019]. Disponible : http://access.ens)lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/morphine.htm

56. De Bailliencourt J. Bassi F. Berthelot-Leblanc B. Berthomieu AL. Blanchet F. Cesselin N et al. Stupéfiants en officine et PUI : les réponses à vos questions. Le journal de l'ordre des pharmaciens. Juin 2018, n°59 :8-9

57. Medeine.ups-tlse. Les antalgiques [En ligne]. [Cité le 07 Août 2019]. Disponible sur : http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf

58. Perus O. Pharmacologie des morphiniques [En ligne]. 2013; Nice, France. Disponible: https://extranet.chu-nice.fr/prod-iade/uploads/Prod_Iade/smartsection/1044_UE_2.4_Morphiniques_2013.pdf

59. Paulozzi LJ. Prescription drug overdoses: A review. J Safety Res. Septembre 2012;43(4):283-9.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

60. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). Pain Pract. Juillet 2008;8(4):287-313.

61. Roozekrans M, van der Schrier R, Aarts L, Sarton E, van Velzen M, Niesters M, et al. Benefit versus Severe Side Effects of Opioid Analgesia: Novel Utility Functions of Probability of Analgesia and Respiratory Depression. Anesthesiology. Mai 2018;128(5):932-42.

62. Pourquoi docteur ? Morphine et opioïdes forts – puissants contre les douleurs mais très addcitifs. [En ligne]. 2018 [cité le 9 août 2019]. Disponible sur : https://www.pourquoidocteur.fr/Traitement/6-Morphine-et-opioides-forts-tres-puissants-contre-les-douleurs-intenses/p-45-EFFETS-INDESIRABLES-Morphine-et-opioides-forts

63. Société Française d'Etude du Traitement de la Douleur. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées a intense [En ligne]. Mai 2019 [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf

64. Vital Durand C, Le Jeunne C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 39e éd. Normandie, France : Maloine; 20éà. 1944 p.

65. Base de données publique des médicaments. TRAMADOL MYLAN 50 mg, gélule – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Juillet 2019 [cité le 14 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69521824&typedoc=R

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

66. VIDAL - Codéine [En ligne]. 2019 [cité le 13 août 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/1039/codeine/

67. Heron J.F. La codéine [En ligne]. Juin 2011 [cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://www.oncoprof.net/Generale2000/g15_Palliatifs/index/Index_sp07.php

68. Base de données publique des médicaments. LAMALINE, gélule - Base de données publique des médicaments – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Juin 2019 [cité le 14 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62689634&typedoc=N

69. Base de données publique des médicaments. Oxycodone Mylan LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Juin 2019 [cité le 20 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67733508&typedoc=R

70. Base de données publique des médicaments. Sophidone L.P. 8 mg, gélule à libération prolongée – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Juin 2019 [cité le 20 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63771924&typedoc=R

71. Michenot N, Rostaing S, Baron L, Faure S, Jovenin N, Hubault P, et al. La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. 33 p.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

72. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Fentanyl [En ligne]. Janvier 2014 [cité 19 août 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66243024&typedoc=R&ref=R0234850.htm

73. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Fentanyl [En ligne]. Janvier 2014 [cité 19 août 2019]. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66243024&typedoc=R&ref=R0234850.htm

74. Krakowski I, Theobald S, Balp L, Bonnefoi M-P, Chvetzoff G, Collard O, et al. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Paris, France; 2002 sept. 15 p. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiques_adultesabrege.pdf

75. Base de données publique des médicaments. Morphine (Chlorhydrate) Lavoisier 20 mg/ml, solution injectable – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Octobre 2018 [cité le 20 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66590904&typedoc=R

76. Centre de toxicomanie et de santé mentale. La dépendance aux opioïdes. [En ligne]. CAMH [cité le 07 Juin 2020]. Disponible sur : https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-dependance-aux-opioides

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

77. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. Forensic Sci Int. Août 2018;289:207-14.

78. Boizat S, Der Sahakian G. Intoxication aux opiacés – Urgences. [En ligne]. 2019 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur : https://www.urgences-serveur.fr/intoxication-aux-opiaces,254.html

79. Base de données publique des médicaments. Naloxone Aguettant 0,4 mg/ml, solution injectable – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Février 2019 [cité le 20 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66883896&typedoc=R

80. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. AFSSAPS; Octobre 2011. 27p.

81. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge [En ligne]. Février 2020 [cité le 21 août 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge/

82. EurekaSanté par VIDAL. Buprénorphine. [En ligne]. Janvier 2020 [cité 2 août 2020]. Disponible sur : https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4164-BUPRENORPHINE-TEVA.html

83. Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B, Carli M, Pacini M, Maremmani AGI, et al. Non-Medical Use of Novel Synthetic Opioids: A New Challenge to Public Health. Int J Environ Res Public Health. 9 janv 2019;16(2):177.

84. VIDAL - Naloxone [En ligne]. Janvier 2020 [cité le 31 Juillet 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/8896/naloxone/

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

85. Laprevote V, Geoffroy PA, Rolland B, Leheup BF, Di Patrizio P, Cottencin O, et al. Gestion des traitements de substitution aux opiacés lorsqu'un antalgique est indiqué. Presse Médicale. Juillet 2013;42(7-8):1085-90.

86. Fédération française d'addictologie. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Presse Médicale. Octobre 2004;33(18):41-7.

87. Poulain P. Aknine X. Perise en charge de la douleur pour des patients recevant un MSO. [En ligne]. 2008 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur : https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/douleur_et_TSO_flyer_60.pdf

88. Gershman J. 4 controlled substance laws and regulations you should know. [En ligne]. PharmacyTimes. 2017. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur : https://www.pharmacytimes.com/contributor/jennifer-gershman-pharmd-cph/2017/07/4-controlled-substance-laws-and-regulations-you-should-know-

89. Code de la santé publique - Article R5132-10 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018042965&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080128

90. Diversion Control Division. Section V – Valid prescription requirements. [En ligne]. 2006 [cité 26 juin 2019]. Disponible sur : https://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/manuals/pract/section5.htm

91. Authier N. Compte rendu de la séance du 11 mai 2017 Journée d'échange partenarial sur l'usage des antalgiques opioïdes en France. [En ligne]. 2017 mai [cité 25 juin 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

92. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. Annu Rev Public Health. 18 mars 2015;36(1):559-74.

93. Obradovic I. La crise des opioïdes aux États-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë, Potoma Papers n°35, IFRI, Déc 2018;36p.

94. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: Problems and responses. Preventive Medicine. Nov 2015;80:5-9.

95. Hoots B, Xu L, Kariisa M, Nana OW, Schieber L, Seth P. 2018 Annual surveillance report of drug related risks and outcomes [En ligne]. United States: Centers for Disease Control and Prevention; Août 2018. 91 p. Disponible sur: https://www.cdc.gov/ drugoverdose/pdf/pubs/2018-cdc-drug-surveillance-report.pdf

96. R.Roehler D, E.Hoots B, Wilson NO, O.Olsen E, Kariisa M, A.rudd R, et al. Annual Surveillance Report Of Drug-related Risks And Outcomes. 2019 p. 128. Disponible sur : https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/prescribing-practices.html

97. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths, United States, 2013–2017. 2018;67:9.

98. Hancocks S. The opioid crisis in the USA. Br Dent J. Juin 2019; 226(11):815-815.

99. Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Opioid Data Drug Overdose. [En ligne]. 2018 [cité 27 juin 2019]. Disponible sur : https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing.html

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

100. Abbasi AB, Salisbury-Afshar E, Jovanov D, Berberet C, Arunkumar P, Aks SE, et al. Health Care Utilization of Opioid Overdose Decedents with No Opioid Analgesic Prescription History. Urban Health. Février 2019;96(1):38-48.

101. Chairman CC, Baker C, Cooper R, Kennedy PJ, Madras B. The president's commission on combating drug addiction and the opioid crisis. Novembre 2017. [Cité 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/Final_Report_Draft_11-15-2017.pdf

102. Couteron JP, Delile JM. L'addiction aux opioïdes en France : l'addict et son double. Elsevier. [En ligne]. Mars 2019. [Cité 7 Mars 2020]. Disponible sur : https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/laddiction-aux-opioides-en-france-laddict-et-son-double-

103. Institut International de recherche anti-contrefaçon de médicaments. Falsification sur internet [En ligne]. IRACM. [Cité 07 juin 2020]. Disponible sur : https://www.iracm.com/observatoire-thematique/falsification-sur-internet/

104. Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies. Drug Alcohol Depend. Février 2006;81(2):103-7.

105. Rebecca L. Haffajee JD. Friend or Folly in Addressing the Opioid-Overdose Crisis?. Prescription Drug Monitoring Programs. Août 2019;381(8):699-701.

106. Dowell D, M.Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. Mars 2016. 52 p. Disponible sur : https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

107. Rouillon J. Johnson & Johnson condamnée à verser 572 millions de dollars au procès des opioïdes [En ligne]. Usine nouvelle. Août 2019 [cité le 7 Juin 2020]. Disponible sur : https://www.usinenouvelle.com/article/johnson-johnson-condamne-a-verser-572-millions-de-dollars-au-proces-des-opioides.N877650

108. Gradt JM. Procès des opiacés : Purdue Pharma passe un premier accord amiable [En ligne]. Les Echos. Mars 2019 [cité le 7 Juin 2020]. Disponible sur : https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/proces-des-opiaces-purdue-pharma-passe-un-premier-accord-amiable-1004106

109. Moschetti J. Après les États-Unis, la crise des opioïdes menace la France [En ligne]. What's Up Doc. Février 2019 [cité le 2 Mars 2020]. Disponible sur : https://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/apres-les-etats-unis-la-crise-des-opioides-menace-la-france

110. Centre d'addictovigilance de Toulouse. En 2018, quels sont les médicaments présents sur les ordonnances suspectes de falsification ? Octobre 2019. Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance ; 2p. Disponible sur : http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2019/11/Bulletin-Addictovigilance-12-ordonnances-falsifi%C3%A9es-OSIAP-2018.pdf

111. Ministère des solidarités et de la santé. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022. [En ligne]. Juillet 2019 [cité 4 mars 2020]. 21 p. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

112. Mon pharmacien. Crise des opioïdes : le rôle du pharmacien dans la lutte contre ce fléau est capital [En ligne]. 2018 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur : https://www.monpharmacien.ca/crise-des-opioides-le-role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-ce-fleau-est-capital

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

113. SOS addictions. Lorsque l'officine côtoie l'addiction [En ligne]. 2014 [cité 3 aout 2020]. Disponible sur : http://sos-addictions.org/blogs-dexperts/espace-pharmacie/lorsque-lofficine-cotoie-laddiction

114. Authier N. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballement en France [En ligne]. OFMA. 2019 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur : http://www.ofma.fr/crise-des-opioides-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france/

115. I.Obradovic et M.Gandilhon, La légalisation du cannabis aux États-Unis. Les exemples du Colorado et de l'État de Washington. Potomac Papers, février 2018. n° 33, Ifri.

116. M. A. Bachhuber, B. Saloner, C. O. Cunningham et C. L. Barry. Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010. JAMA Internal Medicine, vol. 174, 2014, p. 1668-1673.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

ISPB FACULTE DE PHARMACIE

ISPB Lyon 1

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

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.

Date :
Signature de l'étudiant et du Président du jury

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

L’ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l’Université Claude Bernard Lyon 1 n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L’ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l’incitation à l’utilisation d’une méthode de recherche de similitudes.

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)

POIRIER Elisa
Prise en charge de la douleur et crises des opioïdes

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 148 p.

RESUME

Depuis 1998, en France, de nombreux plans d'action de lutte d'amélioration de la prise en charge de la douleur ont été mis en place. Afin d'améliorer cette prise en charge, une utilisation plus large des médicaments opioïdes dans le traitement de la douleur a été effectuée. Néanmoins, même si ces traitements sont, la plupart du temps, bien utilisés, ils font l'objet de mésusages associés à des dommages sanitaires importants de par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance.

Depuis 1996, l'Amérique du Nord vit une crise sanitaire de grande ampleur. Le manque de restrictions règlementaires au niveau du marketing pharmaceutique aux États-Unis et les prescriptions abusives ont probablement contribué à cette crise nommée « crise des des opioïdes ».

En France, bien qu'une progression comparable à celle des États-Unis a pu être observée quant à la consommation et aux décès liés aux opioïdes, l'ampleur reste tout de même très limitée. Les raisons de l'absence d'une crise en France par comparaison aux États-Unis tiennent à un système de santé national beaucoup plus solide. La réglementation relative aux campagnes de promotion des industries pharmaceutiques est très stricte : les actions commerciales de Purdue Pharma sur le continent américain n'auraient pu avoir lieu en Europe. Plus encore, les autorités sanitaires françaises ont développé de nombreuses mesures de prévention basées sur le recueil des données de prescription et de consommation. L'enjeu majeur, dans cette crise, n'est pas de restreindre l'accès aux soins mais de le sécuriser afin de le pérenniser. Le pharmacien, en association avec les autres membres de l'équipe multidisciplinaire de soins, peut établir un lien de confiance avec les patients traités par des opiacés et ainsi tenir un rôle essentiel dans le contrôle de cette croissance de consommation aux opioïdes.

MOTS CLES : Antalgiques - Opioïdes - Douleur - États-Unis - France

JURY

Mme SIRANYAN Valérie, Présidente, Professeure universitaire
Mr LOCHER François, Professeur Émérite
Mr BLONDEAU Marc, Docteur en Pharmacie
Mme DESSOLIN Natacha, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 30 Octobre 2020

ADRESSE DE L'AUTEUR : 17 montée de l'observance – 69009 Lyon

POIRIER
(CC BY-NC-ND 2.0)