

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESES 2015 TOU3 2108

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Mélanie GAGO

**ANTALGIQUES OPIOÏDES ET MEDICAMENTS DE LA DOULEUR
NEUROPATHIQUE: ETUDE SUR LA CONCORDANCE ENTRE LE DIAGNOSTIC DE
PHARMACODEPENDANCE ET LA PERCEPTION DU PATIENT. FACTEURS
POTENTIELLEMENT ASSOCIES A CETTE PHARMACODEPENDANCE**

Le 30 Novembre 2015

Directeur de thèse : Pr Anne ROUSSIN

JURY

Président :	Pr. Anne ROUSSIN
1er assesseur :	Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE
2ème assesseur :	Dr Vanessa ROUSSEAU
3ème assesseur:	Dr Nathalie CANTAGREL

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nominé au 1^{er} novembre 2015

Remerciements

Au président du jury

Professeur Anne Roussin

Maître de conférence, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Praticien Hospitalier, CEIP de Toulouse

Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir permis de participer à ce projet ambitieux. Merci pour votre disponibilité et votre patience et pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail.

Aux membres du jury

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Maître de conférence et Praticien hospitalier

Responsable du CEIP de Toulouse

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à mon travail.

Docteur Vanessa Rousseau

Biostatisticienne

Merci de m'avoir apporté votre aide indispensable à l'exploitation des résultats de cette étude et d'avoir accepté de venir juger ce travail.

Docteur Nathalie Cantagrel

Praticien Hospitalier, CHU Toulouse

Cette étude a pu être menée grâce à vous dans les CETD. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A toutes les personnes ayant participé à l'étude

Guillaume Roche qui a analysé et interprété les résultats d'une partie de l'étude.

Anne-Lise Vonsy et Kévin Condé dont les rapports de stage m'ont guidée.
Merci pour votre travail, base de la réalisation de cette étude.

Toutes les personnes ayant participé à l'élaboration des questionnaires, leur distribution et leur saisie informatique.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, Patrick et Valérie,

Merci pour votre aide qui m'a permis d'arriver au bout de ces longues années d'étude. Merci d'avoir cru en moi au prix de nombreux sacrifices. J'espère que vous êtes aujourd'hui aussi fiers de moi que je le suis de vous.

A mon frère Aurélien,

Désolée de t'avoir sûrement un peu trop délaissé toutes ces années. Nos chemins sont différents mais ont finalement fini par se réunir. Que ça dure toute la vie comme dirait maman. Merci pour tout.

A mes copines de fac,

Coralie,

Merci pour toutes ces années d'amitié. Elle a résisté à nos années de colocation pas toujours faciles mais dont je ne garde que de bons souvenirs.

Riana,

Merci ma binôme de m'avoir supportée pendant ces longues heures de TP. Merci pour ta gentillesse si sincère et ta bonne humeur constante.

Lucie,

La raisonnable de la bande. Merci de nous avoir souvent remis dans le droit chemin et de nous avoir montrer l'exemple.

Lucie,

Merci pour ton soutien, tes encouragements et tes conseils. Merci d'être toujours là. Loin des yeux, près du cœur.

A Mr Cahuzac, Mr Dardenne et leur équipe,

Vous êtes les premiers à m'avoir fait une place dans votre officine en tant que stagiaire. C'est avec vous que j'ai découvert et aimé ce métier, je vous en remercie.

A la Pharmacie du Floréal,

Je suis arrivée parmi vous en tant qu'étudiante en pharmacie, je suis partie quatre ans après en tant que pharmacienne.

Merci à Mr Tarzaali et Mme Hyrondelle de m'avoir laissée cette chance, de m'avoir fait confiance pendant toutes ces années et surtout de m'avoir formée.

Merci à vous les filles Aurélie, Véronique et Virginie. Merci pour votre patience, votre bonne humeur à toute épreuve et vos encouragements. Il y aujourd'hui une part de chacune d'entre vous dans la pharmacienne que je suis, je ne vous oublie pas.

A la Pharmacie Dangla,

Merci à ma patronne Stéphanie Dangla d'avoir patienté deux ans avant que je ne boucle enfin la boucle.

Merci à toute l'équipe, Isabelle, Audrey, Fanny et celles qui ne sont plus là Kathleen et Rebecca pour vous être intéressées à mon travail et m'avoir soutenue.

A mon mari, Alexis,

Ces quelques lignes ne suffiront pas à t'exprimer tout mon amour et ma gratitude. Tu es là depuis le début, tu es celui qui m'a remonté le moral dans mes moments de doutes, qui m'a redonné courage. Merci de m'avoir supportée pendant ces années. Nous avons maintenant toute la vie pour en profiter et pour continuer à s'amener toujours plus haut.

Table des matières

Index des illustrations.....	12
Index des tables.....	13
Index des annexes.....	14
Index des abréviations utilisées.....	15
Introduction.....	16
Partie 1 -La douleur et ses traitements médicamenteux.....	17
I La douleur.....	17
I.1 Définition.....	17
I.2 Modèle multidimensionnel de la douleur.....	18
I.3 Douleurs aiguës et douleurs chroniques.....	19
I.4 Bases physiologiques de la douleur.....	20
I.4.1 Activation des nocicepteurs.....	20
I.4.2 Transmission du message douloureux et intégration au niveau du système nerveux central.....	22
I.4.3 Contrôle de la transmission.....	27
I.4.3.1 Le système opioïdes endogènes.....	27
I.4.3.2 Le contrôle de la porte ou théorie du portillon.....	27
I.4.3.3 Contrôle central de la douleur.....	28
I.5 Les différents types de douleur.....	28
I.5.1 Les douleurs périphériques.....	29
I.5.2 Les douleurs neuropathiques.....	30
I.5.3 Les douleurs psychogènes.....	31
I.5.4 Les douleurs dysfonctionnelles.....	31
I.6 Évaluation de la douleur.....	32
II Prise en charge médicamenteuse de la douleur.....	35
II.1 Les antalgiques.....	36

II.1.1 Palier I.....	36
II.1.1.1 Paracétamol.....	37
II.1.1.2 Aspirine et autres AINS.....	37
II.1.1.3 Autres antalgiques de palier I.....	38
II.1.2 Antalgiques de palier II.....	38
II.1.3 Antalgiques de palier III.....	39
II.2 Antidépresseurs.....	42
II.2.1 Antidépresseurs tricycliques.....	42
II.2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	43
II.3 Antiépileptiques.....	43
Partie 2 -Pharmacodépendance.....	44
I Définitions des différents types d'usages problématiques des médicaments.....	44
II Définition de la pharmacodépendance.....	45
III Critères diagnostic de dépendance.....	47
III.1 DSM.....	47
III.2 CIM-10.....	48
IV Les facteurs de risques de la pharmacodépendance.....	49
IV.1 Facteurs de risques liés au produit.....	49
IV.2 Facteurs de risques liés à l'individu.....	49
IV.3 Facteurs de risques environnementaux.....	49
V Dépendance aux traitements antalgiques.....	50
V.1 Opioïdes.....	50
V.1.1 Mode d'action.....	50
V.1.2 Place des opioïdes dans la prise en charge des DCNC.....	51
V.1.3 Notion de pseudoaddiction.....	52
V.1.4 Facteurs de risque.....	54
V.1.5 Conduite à tenir.....	55

V.2 Traitements des douleurs neuropathiques : les antiépileptiques.....	56
Partie 3 -Patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses : comparaison entre le diagnostic de dépendance aux antalgiques effectué par le médecin et la perception du patient.....	59
I Introduction.....	59
II Méthode.....	60
II.1 Réalisation de l'étude.....	60
II.2 Les questionnaires.....	60
II.3 Critères d'inclusion.....	61
II.4 Analyses statistiques.....	62
III Résultats.....	62
III.1 Questionnaires inclus.....	62
III.2 Groupe des patients dépendants.....	62
III.2.1 Diagnostic de dépendance fait par le médecin.....	62
III.2.2 Perception de la dépendance par le patient.....	63
III.2.3 Groupe total des patients dépendants.....	63
III.3 Groupe des non-concordants.....	63
III.4 Caractéristiques socio-démographiques.....	64
III.4.1 Age.....	66
III.4.2 Sexe.....	66
III.4.3 Catégorie socio-professionnelle.....	66
III.5 Description des douleurs.....	67
III.5.1 Pathologie évolutive.....	69
III.5.2 Type de douleurs.....	69
III.5.3 Efficacité du traitement.....	70
III.6 Comparaison des antalgiques cités par les patients et les médecins.....	71
III.7 Description de la consommation d'antalgiques.....	74
III.7.1.1 Par substance active.....	76

III.7.1.2 Par classe ATC.....	77
III.7.1.3 Par classe antalgique.....	79
IV Discussion.....	82
Conclusion.....	84

Index des illustrations

Figure 1: Modèle multidimensionnel de la douleur	19
Figure 2: Comparaison douleurs aiguës/chroniques	20
Figure 3 : Les différents nocicepteurs cutanés et les fibres afférentes primaires correspondantes	21
Figure 4: Facteurs impliqués dans l'activation des nocicepteurs	22
Figure 5: Les différents types de fibres nerveuses afférentes primaires	23
Figure 6: Convergence des afférences en provenance de tissus d'origines différentes	24
Figure 7: Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle épinière	25
Figure 8: Faisceau spinothalamique.....	26
Figure 9: Système limbique	26
Figure 10 : Aires corticales S1 et S2	26
Figure 11: Théorie du portillon.....	28
Figure 12: Causes possibles de la douleur neuropathique	31
Figure 13: Exemple d'échelle visuelle analogique.....	33
Figure 14: Echelle numérique.....	33
Figure 15: Echelle verbale simple.....	34
Figure 16: Questionnaires DN4: outil d'aide au diagnostic d'une douleur neuropathique	34
Figure 17: Questionnaire FiRST.....	35
Figure 18: Mode d'action des principaux antalgiques.....	36
Figure 19: Principaux antalgiques de palier II.....	39
Figure 20: Principaux antalgiques de palier III.....	41
Figure 21 : Pharmacodépendance: interaction individu-substance-environnement...50	
Figure 22: Critères de pseudoaddiction.....	53
Figure 23: Opioid risk tool.....	55

Index des tables

Tableau 1: Diagnostic de dépendance par le médecin.....	62
Tableau 2: Perception de sa dépendance par le patient.....	63
Tableau 3: Groupe total des dépendants.....	63
Tableau 4: Proportion de concordance dans la population totale.....	64
Tableau 5 : Groupe des concordants.....	64
Tableau 6: Caractéristiques socio-démographiques des patients inclus.....	65
Tableau 7: Description des douleurs.....	68
Tableau 8: Comparaison des médicaments cités par classe ATC entre médecins et patients.....	72
Tableau 9: Comparaison des médicaments cités par classe antalgique entre médecins et patients.....	73
Tableau 10: Consommation d'antalgiques.....	75
Tableau 11: Consommation d'antalgiques par classe ATC en fonction de la dépendance.....	77
Tableau 12: Consommation d'antalgiques par classe ATC en fonction de la concordance.....	78
Tableau 13: Consommation d'antalgiques par classe antalgiques en fonction de la dépendance.....	80
Tableau 14: Consommation d'antalgiques par classe antalgique en fonction de la concordance.....	81

Index des annexes

Annexe 1:Règles de prescription et de délivrance des stupéfiants.....	86
Annexe 2:Questionnaire Patient.....	87
Annexe 3:Questionnaire médecin.....	90
Annexe 4:Questionnaires inclus.....	93
Annexe 5:Description de la consommation de médicaments par classe ATC et en fonction de la dépendance d'après les patients.....	94
Annexe 6:Description de la consommation de médicaments par classe antalgique et en fonction de la dépendance d'après les patients.....	95
Annexe 7:Description de la consommation de médicaments par classe ATC et en fonction de la concordance d'après les patients.....	96
Annexe 8:Description de la consommation de médicaments par classe antalgique et en fonction de la concordance d'après les patients.....	97

Index des abréviations utilisées

IASP	International Association for the Study of Pain
DCNC	Douleurs Chroniques Non Cancéreuses
TENS	Neurostimulation Electrique Transcutanée
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
SFETD	Société Français d'Etude et de Traitement de la Douleur
EVA	Echelle Visuelle Analogique
EN	Echelle Numérique
EVS	Echelle Visuelle Simple
FIRST	Fibromyalgia Rapid Screening Tool
AINS	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
IRSS	Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IMAO	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
CSP	Code de la Santé Publique
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
CIM	Classification Internationale des Maladies
IV	Intraveineuse
HTA	Hypertension Artérielle
Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
EMA	Agence Européenne du Médicament
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
PSUR	Periodic Safety Update Report
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible
DES	Diplôme d'Etudes Spécialisées
CETD	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
DCI	Dénomination Commune Internationale

Introduction

La douleur est le principal motif de consultation en médecine générale et les antalgiques sont les médicaments les plus consommés. [1], [2]

En ce qui concerne les opioïdes, leurs propriétés antalgiques sont connues depuis toujours. On a aussi vite compris qu'ils étaient susceptibles d'entraîner une dépendance. A cause de ce risque, leur utilisation a longtemps été limitée. C'est dans les années 70 que nous nous sommes rendus compte qu'ils apportaient un bénéfice supérieur à ce risque notamment dans le traitement des douleurs cancéreuses. Leur utilisation dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses reste cependant controversée car le risque de développer une dépendance dans ce cas-là est encore peu étudié. Cependant la prise en charge de la douleur est devenue une priorité de santé publique, ce qui amène les choses à changer.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules comme les antiépileptiques montrent leur efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques rebelles aux antalgiques opioïdes. Contrairement à ces derniers, leur potentiel à entraîner une dépendance est peu documenté mais leur utilisation croissante grâce à un meilleur diagnostic de ce type de douleur nous amène à nous poser de plus en plus la question.

Dans une première partie, nous définirons la douleur et ses mécanismes. Ce qui nous permettra ensuite d'aborder sa prise en charge thérapeutique.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les différents aspects de la pharmacodépendance. Nous nous attarderons sur la dépendance aux opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses et aux antiépileptiques.

En terme de dépendance, les études ont pour objectif de mettre en évidence des facteurs de risque de développer une dépendance. Dans une troisième partie de ce travail nous présenterons les résultats d'une étude originale visant à étudier la concordance entre le diagnostic de dépendance fait par le médecin et la perception qu'en a le patient.

Partie 1 - La douleur et ses traitements médicamenteux

I La douleur

I.1 Définition

La douleur est d'abord une fonction biologique qui a un rôle de signal d'alarme et donc de protection de l'organisme, c'est-à-dire qu'elle permet de détecter des stimulations susceptibles de nuire à l'intégrité physique.

Mais la douleur est aussi un phénomène complexe à définir. Nous retiendrons la définition majoritairement citée qui est celle de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) : « la douleur est une expérience *sensorielle* et *émotionnelle*, désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou *potentielle*, ou *décrite* en des termes impliquant une telle lésion. »

Le terme « *sensorielle* » laisse entendre qu'il existe un système de détection et de localisation de la douleur. En effet il s'agit du système de nociception. La nociception est un des mécanismes de la douleur. Il ne faut donc pas confondre douleur et nociception. Pour preuve, une lésion tissulaire ne sera pas forcément douloureuse et une douleur ne sera pas forcément due à une lésion tissulaire.

Le terme « *émotionnelle* » met en évidence la tonalité affective. La douleur est donc subjective.

La lésion peut être réelle ou « *potentielle* », c'est à dire que la douleur peut être la somatisation d'un trouble psychologique. Ceci est étroitement lié à la subjectivité de la douleur.

La douleur est « *décrite* » par le patient, elle existe donc dès lors qu'il affirme la ressentir, qu'une cause soit identifiée ou non.

Cette définition met en évidence que l'expérience douloureuse est un phénomène multidimensionnel complexe.

[3], [4]

1.2 Modèle multidimensionnel de la douleur

La perception de la douleur fait intervenir quatre composantes interactives :

- *Une composante sensori-discriminative* : c'est la nociception qui correspond à l'ensemble des mécanismes neurophysiologiques permettant de détecter la durée, l'intensité, la qualité et la localisation des stimuli nociceptifs. Contrairement à d'autres systèmes sensoriels comme la vision celui-ci n'est pas toujours fiable. Certaines affections comme un cancer par exemple peuvent débuter sans aucune douleur. Nous pouvons aussi citer l'exemple des douleurs viscérales qui sont difficiles à localiser. Cette composante est celle qui éveille l'individu et détourne ses ressources vers la douleur devenue alors prioritaire.
- *Une composante affectivo-émotionnelle* : la douleur présente une composante affective particulière qui lui confère sa tonalité désagréable, pénible. Elle renforce la motivation à l'action dans un objectif de protection de l'individu. Cette composante affective peut amener à des états émotionnels tels que l'anxiété voir même la dépression.
- *Une composante cognitive* : ce sont les processus mentaux qui vont influencer la perception de la douleur. En effet le passé du patient, le contexte actuel et ses attentes futures vont influencer sa perception de la douleur.
- *Une composante comportementale* : c'est l'ensemble des manifestations verbales ou non verbales observables chez le patient douloureux.

Ces composantes s'influencent mutuellement et sont elles-mêmes sous l'influence de facteurs environnementaux, professionnels, familiaux, sociaux et culturels.

La douleur est donc une expérience subjective qui justifie une prise en charge pluridisciplinaire.

[3], [5]

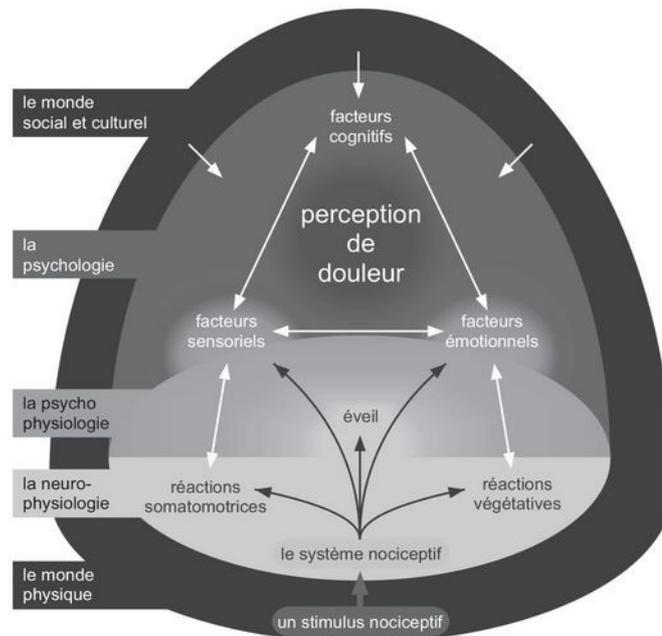


Figure 1: Modèle multidimensionnel de la douleur [3]

1.3 Douleurs aiguës et douleurs chroniques

La *douleur aiguë* est un symptôme. En effet, c'est elle qui joue le rôle de signal d'alarme déjà évoqué. Elle est donc utile et protectrice face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. Elle se caractérise par un début soudain et une durée limitée. C'est par exemple cette douleur qui provoque le réflexe de retirer la main si on se brûle.

Les *douleurs chroniques* sont des douleurs qui durent plus de 3 à 6 mois de façon continue ou intermittente. Elles sont en général rebelles aux traitements usuels. Ce type de douleur devient pathologique. La douleur chronique est alors un syndrome à part entière du fait d'un ensemble de répercussions sur l'humeur, la vie sociale, professionnelle et de loisir du patient. Par opposition aux douleurs aiguës, les douleurs chroniques sont inutiles et destructrices. Par la suite, nous n'aborderons pas la problématique des cancers et nous ne traiterons ici que des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC).

[3], [6]

	Douleur aiguë	Douleur chronique*
Durée	< 3 mois	> 3 à 6 mois
Étiologie	Signal d'alarme = symptôme d'une lésion sous-jacente	Douleur-maladie=pathologie <ul style="list-style-type: none"> • évolutive (notamment maligne**) • séquellaire, peu (ou pas) évolutive, non maligne : lésion post-traumatique, lombalgie, lésion nerveuse...
Finalité	Utile Protectrice	Perte de l'utilité Destructrice
Mécanisme	Souvent unifactoriel (nociceptif +++)	Souvent plurifactoriel
Composante affectivo-émotionnelle	Souvent associée à des signes d'anxiété	Souvent associée à des signes dépressifs

* La douleur qui persiste au-delà du délai habituel de cicatrisation, habituellement 3 mois ¹⁰
** Pour les douleurs chroniques cancéreuses, les problématiques, les objectifs et esprit de la prise en charge sont différents.

Figure 2: Comparaison douleurs aiguës/chroniques [12]

1.4 Bases physiologiques de la douleur

Nous avons vu que la nociception est un des mécanismes générateurs de douleur. Il s'agit de l'ensemble des phénomènes permettant la transmission et l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'activation des récepteurs à la douleur que sont les nocicepteurs.

Il y a d'abord activation des nocicepteurs en périphérie, puis transmission du message douloureux via la corne dorsale de la moelle épinière. Le message passe ensuite par le thalamus avant d'être intégré au niveau du cortex cérébral. Ce sont les voies ascendantes qui transmettent la douleur. Sur ce même chemin nous verrons qu'il existe aussi des voies descendantes inhibitrices qui bloquent la douleur.

1.4.1 Activation des nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des récepteurs sensoriels. On les retrouve dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans les parois des viscères.

Les nocicepteurs cutanés sont les mieux connus.

On sait qu'il existe des récepteurs *non différenciés* qui sont en fait des terminaisons libres de fibres nerveuses responsables de la transmission du message douloureux. Il s'agit des fibres C et A δ . Ce sont les nocicepteurs. On distingue parmi eux des nocicepteurs *unimodaux* activés par des stimulations mécaniques en relation avec les fibres A δ et des nocicepteurs *polymodaux*, plus nombreux, activés par des stimulations mécaniques, chimiques et thermiques en relation principalement avec les fibres C. Ces récepteurs peuvent être sensibilisés par la répétition d'un stimulus, ce qui entraîne un abaissement de leur seuil et une amplification de leur réponse.

Au contraire, il existe aussi des récepteurs *différenciés* tels que les corpuscules de Meissner, de Ruffini ou les disques de Merkel. Ces récepteurs sont connectés aux fibres A $\alpha\beta$ responsables de la transmission des sensations tactiles.

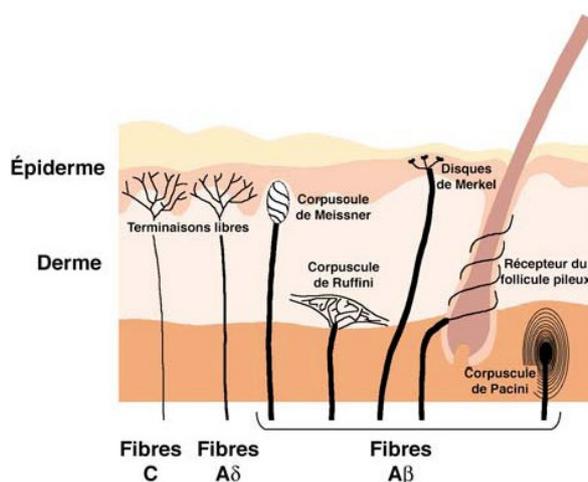


Figure 3 : Les différents nocicepteurs cutanés et les fibres afférentes primaires correspondantes [46]

Un stimulus nociceptif va produire une lésion tissulaire et entraîner un traumatisme membranaire. Cela va provoquer une réaction inflammatoire locale. Il y a alors libération de sérotonine par les plaquettes, de bradykinine par les cellules endothéliales des vaisseaux, d'histamine par les mastocytes et de prostaglandines par les polynucléaires qui vont entraîner l'activation et la sensibilisation des nocicepteurs. La substance P libérée par les nocicepteurs eux-mêmes joue aussi un

rôle. Les fibres nerveuses afférentes primaires vont alors générer un potentiel d'action qui va permettre la transmission du message douloureux.

[3], [4], [7]

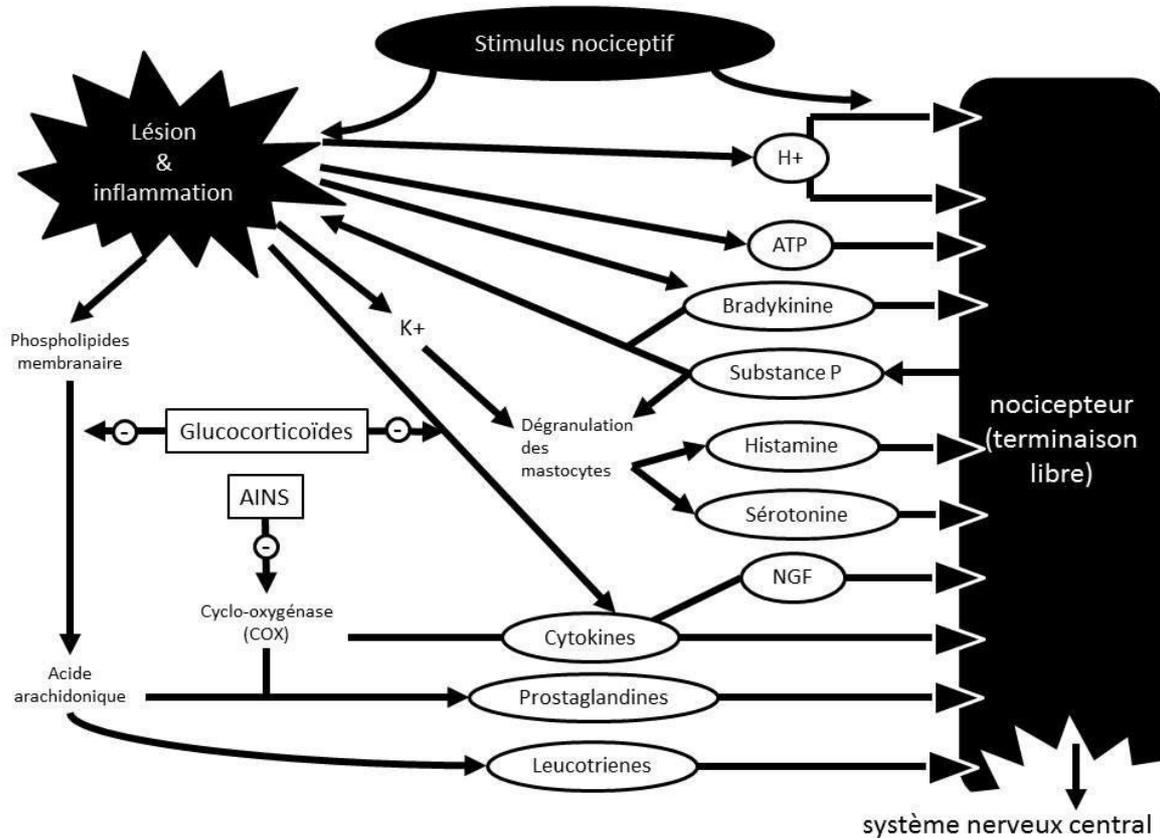


Figure 4: Facteurs impliqués dans l'activation des nocicepteurs [3]

1.4.2 Transmission du message douloureux et intégration au niveau du système nerveux central

Nous avons pu remarquer que plusieurs types de fibres nerveuses rentrent en jeu. En effet, elles sont de trois types :

- les fibres A δ sont fines et faiblement myélinisées. Elles ont une vitesse de conduction lente et demande une stimulation d'intensité moyenne. Elles jouent un rôle dans la transmission de sensations douloureuses brèves et tolérables.

- Les *fibres C* sont très fines et non myélinisées. Elles ont une vitesse de conduction très lente et demande une forte stimulation. Elles transmettent les sensations douloureuses intenses et diffuses.
- Les *fibres Aαβ* sont des fibres de gros diamètre myélinisées. Elles ont une vitesse de conduction rapide et sont responsables de la transmission des sensations tactiles non douloureuses.

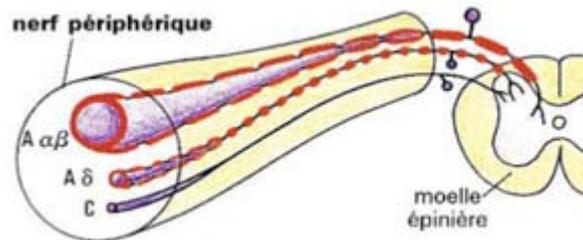


Figure 5: Les différents types de fibres nerveuses afférentes primaires [45]

Le neurone périphérique qui conduit le message douloureux est donc constitué :

- d'un *nocicepteur* et d'une *fibre périphérique* qui innerve le tissu concerné et transforme le stimulus nociceptif en potentiel d'action,
- d'un *axone* qui court dans un nerf et qui conduit le potentiel d'action de la périphérie au système nerveux central,
- d'un *corps cellulaire* situé dans le ganglion de la racine dorsale
- et enfin d'une *terminaison centrale* au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière où le message est transféré au neurone de second ordre.

Les fibres Aαβ se terminent dans les couches III et IV de la moelle épinière.

Les fibres C se distribuent plutôt dans la couche II et les fibres Aδ dans les couches I et V.

Les neurones de second ordre sont de deux types :

- les *neurones nociceptifs non spécifiques* situés dans la couche V peuvent recevoir des messages non nociceptifs et nociceptifs. Ils sont aussi appelés nocicepteurs convergents car ils peuvent recevoir des signaux d'origines différentes : cutanée, musculaire ou viscérale. Ce phénomène de convergence permet d'expliquer les douleurs projetées (par exemple, irradiation de la douleur dans le bras gauche lors d'un infarctus du myocarde).

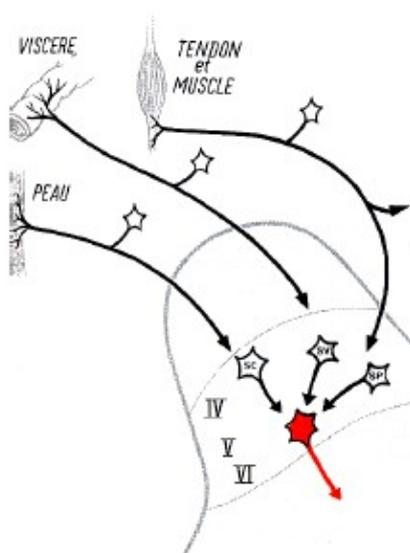


Figure 6: Convergence des afférences en provenance de tissus d'origines différentes

- les *neurones nociceptifs spécifiques* situés dans la couche I ne reçoivent que des messages nociceptifs.

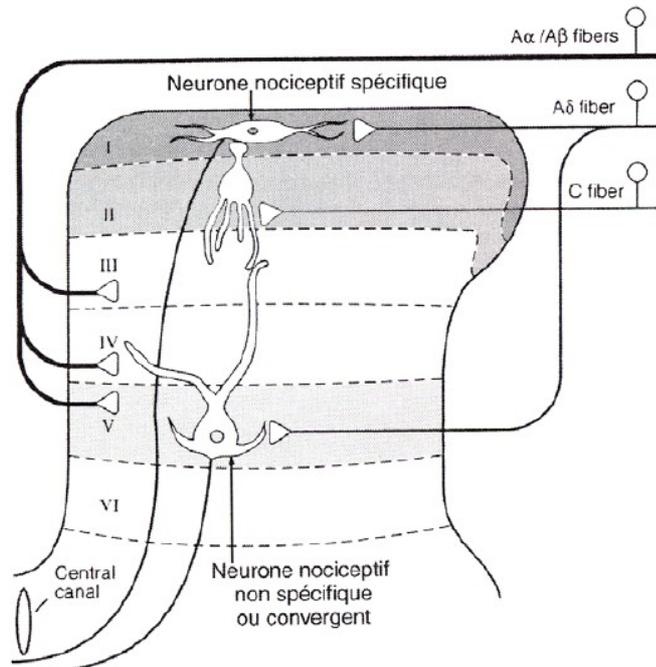


Figure 7: Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle épinière [3]

Au niveau de la moelle épinière, le principal neurotransmetteur impliqué est le glutamate. Il est libéré dans la fente synaptique par le neurone pré-synaptique. En effet, l'arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison centrale entraîne une entrée de calcium qui à son tour entraîne la libération du glutamate. Il va ensuite se fixer aux récepteurs post-synaptiques. Ces récepteurs sont de deux types. En cas de stimulation aiguë, le glutamate va se fixer aux récepteurs AMPA. En cas de stimulation chronique il se fixe aux récepteurs NMDA qui sont normalement inactivés par la présence d'ions magnésium. En cas de fortes concentrations de glutamate cette inhibition est levée, ce qui entraîne une hyperalgésie liée à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs centraux.

La substance P joue aussi un rôle. Elle est libérée comme le glutamate et se fixe aux récepteurs NK1 qui entraînent une activation supplémentaire des récepteurs NMDA.

Ces neurones de second ordre vont ensuite transmettre l'information au thalamus par l'intermédiaire de leur axone regroupés en faisceaux nerveux ascendants. Le faisceau spinothalamique est majoritaire, il regroupe 80 à 90% des fibres nociceptives.

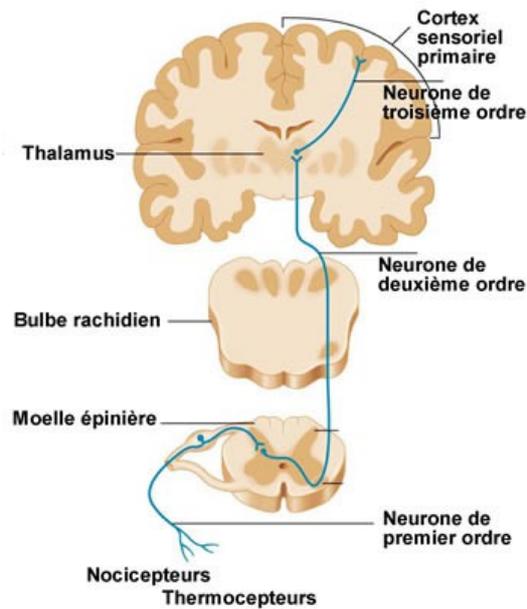


Figure 8: Faisceau spinothalamique [50]

Les neurones thalamiques se projettent ensuite au niveau cortical. Il n'existe pas de centre spécifique de la douleur, de nombreuses aires cérébrales sont impliquées dans les différentes composantes de la douleur. Par exemple, les aires S1 et S2 du cortex somesthésique sont impliquées dans la composante sensorielle discriminative alors que le système limbique est impliqué dans la composante affectivo-émotionnelle de la douleur.

[3], [4], [7], [8]

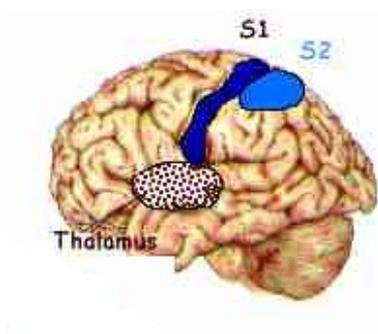


Figure 10 : Aires corticales S1 et S2 [49]

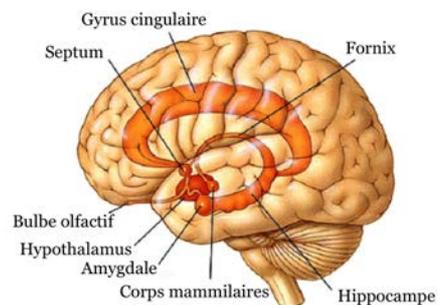


Figure 9: Système limbique [43]

1.4.3 Contrôle de la transmission

Plusieurs systèmes peuvent moduler la transmission du message douloureux.

1.4.3.1 Le système opioïdes endogènes.

Lorsque les opioïdes endogènes se fixent à leur récepteurs cela entraîne une diminution de la libération de glutamate et donc une diminution de la transmission de la douleur. Les récepteurs opioïdes sont de 3 types. On retrouve les récepteurs μ activés par les endorphines. Les récepteurs δ sont activés par les enképhalines. Enfin , les récepteurs κ sont activés par les dynorphines. On les retrouve dans tout le système nerveux central et périphérique. [8], [9]

1.4.3.2 Le contrôle de la porte ou théorie du portillon

A la manière d'un portillon, les cellules de la substance gélatineuse de la corne dorsale de la moelle épinière ou inter-neurones (Sg sur le schéma) permettent de réguler l'accès au système nerveux central des informations transmises par les fibres primaires.

En effet, ces fibres présentent soit une activité excitatrice, ce sont les fibres A δ et C, soit une activité inhibitrice, ce sont les fibres A $\alpha\beta$. Cette activité activatrice ou inhibitrice s'exerce par l'intermédiaire des inter-neurones qui eux ont toujours une action inhibitrice sur le neurone des faisceaux ascendants (T sur le schéma). Ces inter-neurones sont inhibés par les fibres nociceptives, la porte est donc ouverte, le message douloureux peut passer. A l'inverse, ils sont activés par les fibres non nociceptives, ils jouent alors leur rôle d'inhibiteurs par libération d'opioïdes et de GABA, la porte est fermée, le message douloureux ne peut plus passer.

Ce mécanisme explique l'effet hypoalgésique déclenché par des méthodes physiques de stimulation comme quand on se frotte le doigt après se l'être coincé dans une porte. C'est ce qui a permis de développer un traitement non médicamenteux de la douleur, il s'agit d'une technique de neurostimulation électrique périphérique (TENS). [4], [8], [10]

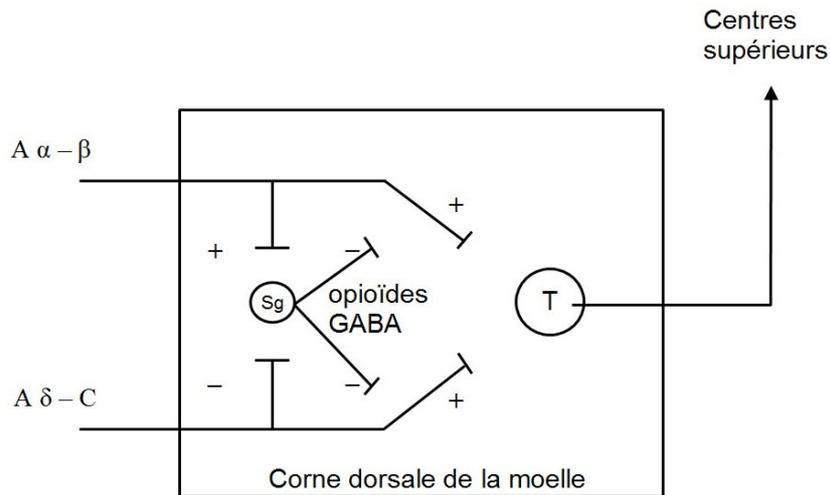


Figure 11: Théorie du portillon

1.4.3.3 Contrôle central de la douleur.

Lors de la transmission du message douloureux, il y a libération d'enképhalines au niveau central qui se fixent sur leurs récepteurs au niveau des neurones GABAergiques. Cela entraîne une diminution de la libération de GABA et donc une levée de l'inhibition induite par le GABA sur d'autres neurones notamment le neurone sérotoninergique du raphé magnus. Il y a alors libération de sérotonine qui va se fixer aux neurones enképhalinergiques de la moelle épinière et entraîner à son tour la libération d'enképhalines. Celles-ci vont inhiber le neurone des fibres ascendantes au niveau de la moelle épinière, faire diminuer la libération de glutamate et donc entraîner une diminution de la transmission du message nociceptif et de la douleur. Des neurones noradrénergiques semblent être aussi impliqués. [7], [10]

1.5 Les différents types de douleur

Parmi les douleurs non cancéreuses plusieurs types de mécanismes générateurs de douleur peuvent être distingués. Un patient douloureux peut présenter plusieurs de ces mécanismes qui sont souvent intriqués. Leur distinction

en trois grands types a toutefois un intérêt pratique pour l'évaluation et la prise en charge de la douleur.

1.5.1 Les douleurs périphériques

Elles sont aussi appelées douleurs par excès de nociception. Elles sont liées à une lésion tissulaire périphérique et font intervenir les systèmes nerveux central et périphérique.

Elles sont de deux types :

- *mécaniques* : elles sont provoquées par la mobilité et sont donc maximales en fin de journée. Elles sont calmées par le repos et ne réveillent pas la nuit. C'est par exemple le cas des douleurs postopératoires ou des douleurs dentaires.
- *inflammatoires* : elles sont à prédominance nocturne et se caractérise par une raideur matinale. On peut citer pour exemple les douleurs rhumatismales.

Il s'agit du mécanisme le plus souvent retrouvé dans les douleurs aiguës. Au stade chronique, il s'agira essentiellement de douleurs cancéreuses.

[3]

Les analgésiques agissent sur ce type de douleur.

Dans le cadre de douleurs aiguës, on appliquera la stratégie en palier établie par l'OMS. On utilisera les antalgiques de palier I en cas de douleurs faibles, les antalgiques de palier II en cas de douleurs modérées et les antalgiques de palier III en cas de douleurs sévères.

Dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses, cette stratégie ne s'applique qu'imparfaitement. En effet, l'utilisation des antalgiques de palier III est à discuter à cause du risque de dépendance.[11]

1.5.2 Les douleurs neuropathiques

Dans ce type de douleur la lésion se situe directement au niveau du système nerveux. Il peut s'agir du système nerveux central dans le cadre d'un AVC par exemple ou du système nerveux périphérique comme dans le cas de la neuropathie diabétique. Ces douleurs sont aussi principalement de deux types. Certaines douleurs sont la conséquence de la *compression d'un nerf* et mettent en jeu le système de transmission de la douleur alors que d'autres résultent d'un *dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur*.

Ces douleurs peuvent être spontanées ou provoquées. Elles sont en général chroniques et paroxystiques c'est à dire qu'elles se manifestent par crise. Elles sont ressenties sous forme de brûlures, de picotements, de fourmillements, de décharges électriques, de froid douloureux [11]. Elles peuvent être associées à des troubles de la sensibilité et aggravées par des facteurs psychoaffectifs. En effet, on retrouve souvent une allodynie, c'est-à-dire une douleur causée par un stimulus qui ne produit normalement pas de douleur, ou une hyperalgésie qui est une sensibilité exagérée à un stimulus normalement nociceptif. [3], [13]

Ces douleurs sont mal diagnostiquées et mal traitées. Les douleurs neuropathiques sont sous-estimées car souvent non reconnues comme telles. Les plus connues sont notamment la névralgie post-herpétique, la neuropathie diabétique, la névralgie des trijumeaux ou encore la douleur fantôme. [13]

Causes Périphériques	Causes Centrales
* Troubles métaboliques: Diabète	* Post- AVC
* Trauma: chirurgie, amputation, compression du canal carpien	* Parkinson
* Infection: HIV, Herpes zoster	* Sclérose en plaques
* Toxines: alcool et chimiothérapie	* Lésions de la moelle épineuse
* Vasculaires: Lupus, Polyarthrites et angine réfractaire	
* Déficience nutritionnelle	
* Tumeurs	

Figure 12: Causes possibles de la douleur neuropathique [13]

La prise en charge de ce type de douleur demande une approche différente de celle utilisée dans le cadre des douleurs périphériques. En effet, les analgésiques classiques ne sont pas efficaces pour traiter ce type de douleur. On utilise plutôt certains antidépresseurs ou antiépileptiques. Cependant, leur efficacité est variable. [14] Certaines études ont démontré une efficacité des opioïdes notamment du tramadol. [15]

1.5.3 Les douleurs psychogènes

Ces douleurs sont d'origine psychologique. La douleur est bien réelle mais sans cause organique. C'est la manifestation somatique d'un trouble émotionnel (anxiété ou dépression) au niveau d'un membre ou d'un organe. [3]

Pour traiter ce type de douleur on utilise les analgésiques associés à une prise en charge psychothérapeutique. [11]

1.5.4 Les douleurs dysfonctionnelles

La douleur dysfonctionnelle est définie par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) comme une douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée. [16]

Une des douleurs dysfonctionnelle les plus connues est la fibromyalgie. Elle est définie comme un syndrome qui comporte des douleurs diffuses chroniques et des points douloureux multiples. Ces douleurs sont souvent associées à une fatigue intense, des troubles du sommeil et des troubles émotionnels.[17]

Parmi ce type de douleur, on retrouve aussi les céphalées de tension ou la colopathie fonctionnelle.

La prise en charge de ces douleurs passe essentiellement par des traitements non médicamenteux.

1.6 Évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur s'accompagne d'une caractérisation de la douleur. En effet, il est important de connaître aussi les circonstances de survenue ou d'exacerbation, son horaire, sa localisation, son type (brûlure, striction,...), son rythme et les éventuels signes associés afin d'adapter au mieux la prise en charge. [3], [11]

L'intensité de la douleur peut être évaluée grâce à différentes échelles simples utilisées directement par le patient pour décrire sa douleur. Ce sont des échelles d'auto-évaluation. Le patient est son propre témoin. Ces échelles permettent au patient de se situer par rapport à sa douleur et d'évaluer son évolution sur une période de temps ou en fonction des traitements proposés ou d'autres événements intercurrents. En aucun cas elles ne permettent de comparer les patients entre eux. Parmi ces échelles d'auto-évaluation il existe des échelles unidimensionnelles qui n'abordent qu'une dimension de la douleur, son intensité, et des échelles multidimensionnelles qui permettent en plus d'évaluer les répercussions affectives de la douleur. Ces dernières sont surtout utilisées en recherche mais pas tellement en pratique, c'est pourquoi elles ne seront pas abordées ici.

L'échelle de référence est l'*échelle visuelle analogique* (EVA). Il s'agit d'une ligne graduée de 100 millimètres. Une extrémité représente l'absence de douleur, l'autre la douleur maximale imaginable. Le patient définit sa douleur en traçant une croix sur cette ligne. On mesure au millimètre près la distance entre l'extrémité

correspondant à l'absence de douleur et cette croix. Ce chiffre est noté à chaque évaluation.

Cette échelle existe sous la forme d'une réglette et d'un curseur pour une utilisation pratique.

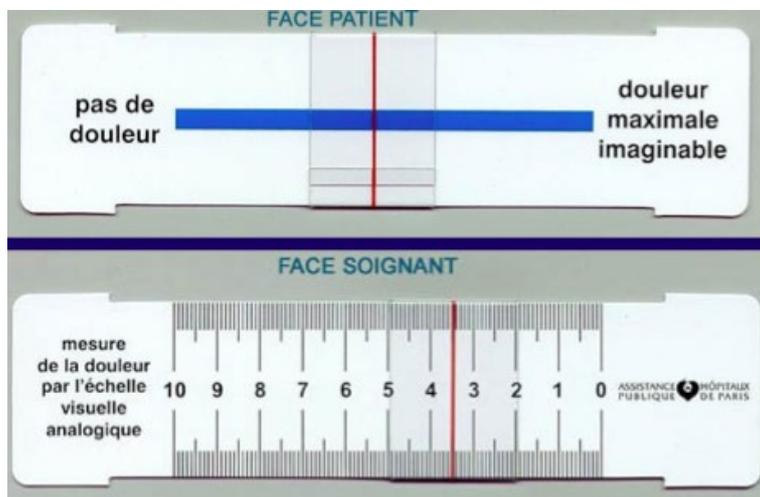


Figure 13: Exemple d'échelle visuelle analogique

Il existe aussi l'échelle *numérique* (EN). Cette échelle est moins abstraite pour le patient et ne nécessite pas d'équipements particuliers tels que du papier, une règle mais elle est aussi moins sensible. On utilise toujours une ligne mais cette fois elle est graduée de 0 à 10. 0 représente l'absence de douleur, 10 représente la douleur maximale imaginable. Le patient situe sa douleur sur cette échelle qui ne présente donc que onze degrés de douleur possible.

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Figure 14: Echelle numérique

L'échelle *verbale simple* (EVS) est la plus simple d'utilisation mais la moins sensible. Elle est constituée d'adjectifs permettant au patient de qualifier sa douleur sur une échelle de 0 à 5.

0	1	2	3	4
Absence	Faible	Modérée	Intense	Extrêmement intense

Figure 15: Echelle verbale simple

Il existe aussi des échelles d'hétéro-évaluation utilisées quand le contact verbal du patient n'est pas possible. C'est par exemple le cas des nourrissons. Dans ce cas, une tierce personne évalue la douleur du patient en se basant sur l'observation du patient et son expression corporelle. [3], [5], [6]

Il existe aussi des questionnaires afin de déterminer le type de douleur.

Le test DN4 est un questionnaire en 10 questions courtes qui permet de suspecter la nature neuropathique de la douleur pour un score supérieur ou égal à 4 sur 10.

Questionnaire DN4 (score positif si ≥ 4)		Oui	Non
Interrogatoire du patient			
Question 1	La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
	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 ?		
	4 Fourmillements		
	5 Picotements		
	6 Engourdissement		
	7 Démangeaisons		
Examen du patient			
Question 3	La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
	8 Une hypoesthésie au tact ?		
	9 Une hypoesthésie à la piqure ?		
Question 4	10 La douleur est-elle provoquée ou augmentée par le frottement ?		

Figure 16: Questionnaires DN4: outil d'aide au diagnostic d'une douleur neuropathique [12]

Le questionnaire FiRTS (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) est un auto-questionnaire en 6 questions permettant de dépister une fibromyalgie à partir de 5 réponses positives sur 6.

	Oui	Non
Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente		
Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales comme des fourmillements, des picotements ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres problèmes de santé comme des problèmes digestifs, des problèmes urinaires, des maux de tête, ou des impatiences dans les jambes		
Mes douleurs ont un retentissement important dans ma vie: en particulier, sur mon sommeil, ma capacité à me concentrer avec une impression de fonctionner au ralenti		

Figure 17: Questionnaire FiRST [44]

II Prise en charge médicamenteuse de la douleur

Tout malade qui dit souffrir doit être entendu, cru et soigné. En effet le Code de la Santé Publique (loi n°2002-303 du 04 mars 2002) et le code de Déontologie médicale (décret 95-1000 du 06 septembre 1995, articles 37 et 38) rendent obligatoire la prise en charge de la douleur.

Cette prise en charge a pour objectif de diminuer l'intensité de la douleur et de prévenir le passage à la chronicité afin d'améliorer la qualité de vie du patient, limiter les répercussions psychologiques et favoriser sa réinsertion professionnelle et sociale .

Nous n'aborderons que les traitements symptomatiques de la douleur mais parfois la cause de la douleur peut être identifiée à l'aide d'examens complémentaires et permet la mise en place d'un traitement étiologique. Par exemple, lors d'une douleur traumatique on utilisera un traitement antalgique associé à une immobilisation du membre.

Il faut aussi savoir qu'il existe des traitements non médicamenteux. Par exemple, nous avons vu que la douleur demande une prise en charge multidisciplinaire qui passe parfois par une prise en charge psychologique. Il existe aussi des traitements par électrostimulation.[11]

II.1 Les antalgiques

L'OMS classe les antalgiques en 3 paliers :

- les antalgiques de palier I utilisés contre les douleurs légères à modérées.
- Les antalgiques de palier II. Ce sont des opioïdes faibles utilisés dans le cadre de douleurs modérées à sévères.
- Les antalgiques de palier III. Ce sont des opioïdes forts utilisés contre les douleurs sévères.

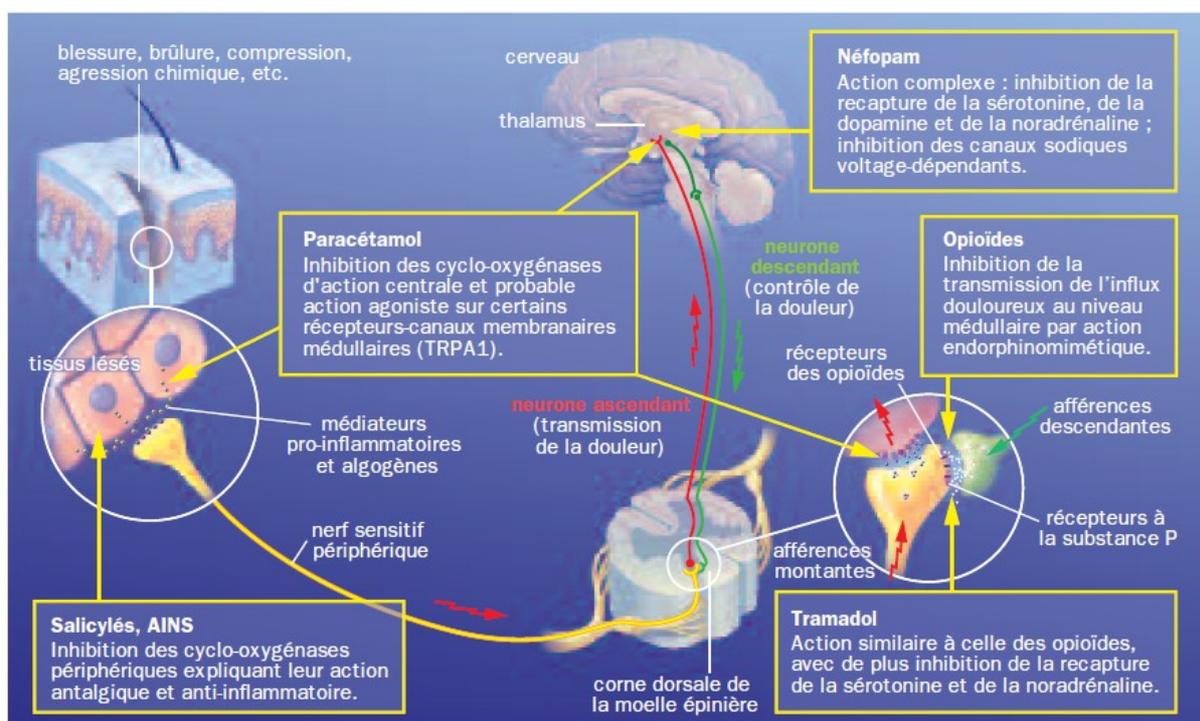


Figure 18: Mode d'action des principaux antalgiques[18]

II.1.1 Palier I

L'association d'antalgiques de palier I entre eux est possible tant qu'ils ne présentent pas le même mécanisme d'action. Les antalgiques de palier I peuvent être associés aux antalgiques de palier II et III.[18]

II.1.1.1 Paracétamol

Il s'agit de l'antalgique de référence en raison de son rapport bénéfice/risque favorable. Il a un effet *antalgique* et *antipyrétique*.

Il présente une bonne biodisponibilité de 80% par voie orale mais une faible liaison aux protéines plasmatiques ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses. L'élimination est majoritairement rénale. Sa demi-vie est de 2 heures.

En cas de surdosage, il existe un risque de cytolyse hépatique du fait de son métabolisme hépatique. L'antidote du paracétamol est la N-acétylcystéine.

Il en découle une contre-indication qui est l'insuffisance hépatique.

Le paracétamol est bien toléré et présente peu d'effets indésirables. Il existe de rares cas d'allergies cutanées et de thrombopénie.

[11], [18]

II.1.1.2 Aspirine et autres AINS

Ils ont des effets *antalgique*, *antipyrétique* et *anti-inflammatoire*.

Leur mécanisme d'action est bien connu. Ils inhibent les cyclo-oxygénases périphériques et centrales, ce qui entraîne la diminution de la synthèse de prostaglandines. Nous avons vu que les prostaglandines sont impliquées dans les mécanismes d'inflammation et de nociception. Leur diminution est à l'origine de l'effet anti-inflammatoire et antalgique. Les prostaglandines jouent aussi un rôle protecteur au niveau de l'estomac et dans la fonction rénale. Ceci explique les effets indésirables des anti-inflammatoires que sont les *troubles rénaux*, le *risque d'ulcère*. L'inhibition des cyclo-oxygénases entraîne aussi une diminution de la synthèse de thromboxane A₂, ce qui explique le *risque hémorragique*. L'inhibition de la synthèse de prostaglandines favorise la synthèse de leucotriènes qui sont bronchoconstricteurs d'où le risque de *bronchospasme* chez les asthmatiques.

Les contre-indications sont donc les suivantes: antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale, d'asthme, de dispositif intra-utérin, de goutte et grossesse.

Interactions médicamenteuses : AINS entre eux et avec l'aspirine, anticoagulants, corticoïdes, sels de lithium, méthotrexate, cisplatine.

- *Salicylés* . Le chef de file est l'aspirine ou acide acétylsalicylique
- *AINS* : dérivés propioniques tels que ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac et acide méfénamique

Ces molécules présentent un effet antalgique à partir de faibles doses. Pour obtenir l'effet anti-inflammatoire, il faudrait des doses deux à trois fois supérieures mais on augmente considérablement le risque d'effets indésirables.

[11], [18], [19]

II.1.1.3 Autres antalgiques de palier I

Ce sont des antalgiques purs, ils ne présentent qu'un effet *antalgique*.

- *Floctafénine (Idarac®)*: il n'est pas utilisé en 1ère intention à cause du risque de réaction allergique. L'arrêt de sa commercialisation est prévue très prochainement.
- *Néfopam (Acupan®)*: action centrale.

Il présente des effets indésirables atropiniques : mydriase, bouche sèche, nausées, constipation, difficulté à uriner, confusion, agitation...

Il est contre-indiqué en cas d'épilepsie, glaucome, hypertrophie de la prostate, insuffisance coronarienne.

[11], [18]

II.1.2 Antalgiques de palier II

Ce sont des opioïdes faibles. Ils sont le plus souvent associés au paracétamol.

- *Codéine et dihydrocodéine* sont transformées en morphine et dihydromorphine respectivement au niveau hépatique par le CYP450 2D6. La codéine est donc peu efficace chez les métaboliseurs lents, au contraire elle

présente un risque toxique chez les métaboliseurs rapides. Leur demi-vie est de 5 heures pour la codéine et de 12 heures pour la dihydrocodéine.

- **Tramadol** : action centrale. Il a un effet opioïde faible associé à un effet monoaminergique par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est donc contre-indiqué avec les IRSS et IRSNa et les IMAO. Le tramadol pouvant être à l'origine de convulsions est contre-indiqué chez les épileptiques. [19]

DCI + spécialités	Interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables	A retenir*
ANTALGIQUES DE PALIER II			
Opiïdes agonistes			
Poudre d'opium titrée/paracétamol/ caféine Lamaline (gél., suppo)	Contre-indiqué : agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Effets indésirables liés à la caféine : excitation, insomnie, palpitations ▶ Effets indésirables liés à l'opium : constipation 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Posologie : 3 à 5 gélules/j à raison de 1 à 2 gélules/prise, sans dépasser 10 gélules/j (réservé à l'adulte) ▶ Liste II
Codéine Claradol, Codenfan (sirop), Dafalgan codéine, Codoliprane (+ paracétamol) Sédaspir (+ aspirine)	Déconseillé : antagonistes opiacés (naltrexone), agonistes-antagonistes opiacés	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sédation, somnolence, nausées et vomissements ▶ Myosis ▶ Constipation ▶ Dépression respiratoire, bronchospasme ▶ Dysurie et rétention urinaire ▶ Prurit et rougeurs de la peau 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Posologie : ne pas dépasser 180 mg de codéine /j ▶ Liste I (exonéré pour les formes solides jusqu'à 20 mg/prise et 300 mg/boîte)
Dihydrocodéine Dicodin LP	Contre-indiqué : traitement par IMAO Déconseillé : antagonistes opiacés (naltrexone), agonistes-antagonistes opiacés	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sédation, somnolence, nausées et vomissements ▶ Constipation ▶ Dépression respiratoire, bronchospasme ▶ Dysurie et rétention urinaire ▶ Réactions cutanées allergiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Posologie : 1 cp/12 h sans dépasser 2 cp/j (réservé à l'adulte) ▶ Liste I ▶ Ne pas croquer le comprimé
Tramadol ⊕ Contramal, Topalgic, etc. Ixprim, Zaldiar (+ paracétamol)	Contre-indiqué : traitement par IMAO, carbamazépine Déconseillé : antagonistes opiacés (naltrexone), agonistes-antagonistes opiacés	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sueur ▶ Fatigue ▶ Nausées, constipation, sécheresse buccale ▶ Vertiges, céphalées, somnolence, convulsions, hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Posologie : 50 à 200 mg x 2/j ▶ Liste I

Sources : Dictionnaire « Vidal », édition 2012 / ⊕ : substituable / Liste non exhaustive / * Posologies indiquées pour l'adulte, dans la seule indication d'antalgique, par voie orale, sauf exceptions signalées.

Figure 19: Principaux antalgiques de palier II[18]

II.1.3 Antalgiques de palier III

Ce sont des opioïdes forts. Ils sont de trois types :

- **agonistes purs** : la morphine est l'agoniste opioïde fort de référence.

Elle présente une mauvaise biodisponibilité par voie orale ; ce qui fait qu'il existe aussi des formes sous-cutanées et intraveineuse. Sa demi-vie est de 4 heures.

La morphine renforce l'effet anti-nociceptif du système opioïde endogène en tant qu'agoniste des récepteurs μ . Cette activité sur les récepteurs centraux peut être à l'origine d'effets indésirables tels qu'une euphorie ou au contraire une somnolence. Le risque majeur est la *dépression respiratoire*. Il existe un antidote qui est la naloxone. L'autre effet indésirable majeur des opioïdes qui lui est systématiquement retrouvé et doit donc être systématiquement prévenu est la *constipation*. A l'instauration du traitement on peut retrouver des troubles digestifs types nausées/vomissements, un prurit mais ces effets sont transitoires.

La posologie individuelle est déterminée par titration afin d'obtenir un effet antalgique optimal en minimisant les effets indésirables. On utilise pour cela de la morphine à libération immédiate. La dose initiale est de 10 mg toutes les 4 heures puis on augmente progressivement jusqu'au soulagement de la douleur. Lorsque l'effet est stable sur 2 à 3 jours, on passe à la forme à libération prolongée. Par voie sous-cutanée la posologie est égale à la moitié de la posologie orale, par voie intraveineuse elle est égale au tiers de la posologie orale. [11]

On retrouve d'autres molécules telles que le fentanyl, 100 fois plus puissant que la morphine. Il est utilisé sous forme transdermique avec une libération sur 72 heures ou par voie transmuqueuse dans le cadre des douleurs cancéreuses. L'hydromorphone et l'oxycodone sont aussi utilisées mais l'hydromorphone est réservée aux douleurs d'origine cancéreuse. [11]

- *agonistes partiels* : c'est le cas de la buprénorphine qui est 30 fois plus puissante que la morphine. La buprénorphine a une meilleure affinité pour les récepteurs μ que la morphine donc si elles sont administrées ensemble il va se produire un phénomène de compétition et la buprénorphine va diminuer l'effet antalgique de la morphine. C'est pour cela que l'association d'un agoniste pur et d'un agoniste partiel est contre-indiquée. La buprénorphine n'est pas utilisée dans la prise en charge des DCNC. [11]

- *agonistes-antagonistes* : c'est la nalbuphine qui est un agoniste des récepteurs κ et δ mais un antagoniste des récepteurs μ . Son utilisation est aussi contre-indiquée en association avec les agonistes purs. Sa durée d'action est de 2 à 4 heures, elle est utilisée dans le traitement de douleurs aiguës. [11]

ANTALGIQUES DE PALIER III	
Opioides agonistes purs	
Morphine	Libération prolongée : Moscontin, Skenan LP Libération immédiate : Actiskenan, Oramorph, Sévredol Présentations injectables
Fentanyl [Ⓢ]	Transdermique : Durogesic (patches) Transmuqueux : Abstral, Actiq, Effentora, Instanyl, Pecfent
Hydromorphone	Sophidone LP
Oxycodone	Libération prolongée : Oxycontin LP Libération immédiate : Oxynorm
Péthidine [Ⓢ]	Péthidine Renaudin
Opioides agonistes/antagonistes	
Nalbuphine [Ⓢ]	Nalbuphine
Buprénorphine*	Temgésic

Ⓢ : substituable / Liste non exhaustive. / * La buprénorphine est parfois classée en palier 2 fort.

Sources : dictionnaire Vidal, édition 2012

Figure 20: Principaux antalgiques de palier III[18]

Avec tous les opioïdes il existe un phénomène de tolérance, c'est-à-dire qu'au cours d'une utilisation chronique l'effet diminue progressivement. Il faudra donc augmenter les doses pour obtenir le même effet initial. Ceci peut entraîner des problèmes de dépendance qui seront développés en seconde partie. L'arrêt du traitement doit se faire par une diminution progressive des doses au risque de voir apparaître un syndrome de sevrage : hyperventilation, hyperthermie, mydriase, diarrhée, anxiété...

Les antalgiques de palier III sont classés sur la liste des stupéfiants et sont donc soumis aux règles de prescription et de délivrance des stupéfiants: rédaction en toutes lettres sur ordonnance sécurisée mentionnant la posologie par prise, le nombre de prises quotidiennes et la durée du traitement qui est de 28 jours au maximum. La délivrance des formes orales peut se faire pour 28 jours, pour les formes transdermiques ou injectables la délivrance doit être fractionnée tous les 7 jours. [20] ([Annexe 1](#))

II.2 Antidépresseurs

Certains antidépresseurs sont utilisés à des fins antalgiques dans le cadre des douleurs neuropathiques.

II.2.1 Antidépresseurs tricycliques

Leur mécanisme d'action dans le soulagement de la douleur est mal connu. On sait cependant que l'effet analgésique se manifeste plus rapidement que l'effet antidépresseur et à dose moins élevée. On sait aussi que l'effet analgésique est indépendant de l'effet antidépresseur. Les antidépresseurs soulagent la douleur aussi bien chez les patients douloureux souffrant de dépression que chez les patients douloureux n'en souffrant pas [14], [21]. Leur utilisation est pourtant limitée à cause de leurs effets indésirables. En effet, ils présentent des effets anticholinergiques précédemment cités.

Il faut souligner que leur efficacité est variable. Des études ont démontré que les antidépresseurs tricycliques, et en particulier l'amitryptiline, sont efficaces dans la prise en charge des névralgies post-herpétique, des neuropathies diabétiques ou encore des douleurs neuropathiques post-opératoires notamment dans le cadre d'un cancer du sein. Mais elles ont aussi montré que par contre ils sont moins efficaces pour traiter les douleurs neuropathiques liées au VIH, les douleurs liées à une lésion de la moelle épinière ou encore les douleurs liées à une amputation. [14], [22], [23]

Les molécules utilisées sont l'amitryptiline (Laroxyl®), la clomipramine (Anafranil®) et l'imipramine (Tofranil®).

II.2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Comme les tricycliques ils présentent un effet antalgique indépendant de l'effet antidépresseur mais ils sont mieux tolérés. Les molécules utilisées sont la duloxétine (Cymbalta®) et la venlafaxine (Effexor®) indiquées dans la neuropathie diabétique. [14], [21]. Des études sur l'utilisation de duloxétine et venlafaxine dans le traitement de la fibromyalgie ont montré qu'ils étaient plus efficaces que le placebo mais pas seulement sur la douleur. En effet, ils améliorent l'état général du patient notamment en diminuant le stress et la fatigue. [21]

Il semblerait que l'effet antalgique des antidépresseurs soit lié à la double inhibition de la recapture des deux monoamines que sont la sérotonine et la noradrénaline impliquées dans les mécanismes de modulation de la douleur. Cette double inhibition serait une condition nécessaire mais pas suffisante. Le blocage de canaux sodiques est aussi évoqué notamment pour les tricycliques.[4]

II.3 Antiépileptiques

Ils présentent un intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques. On peut utiliser la gabapentine (Neurontin®), la prégabaline (Lyrica®) majoritairement ou encore la carbamazépine (Tegretol®) qui est le traitement de référence de la névralgie faciale.[4]

Gabapentine et prégabaline sont utilisées en première intention. Il n'a pas été mis en évidence une meilleure efficacité de l'un ou de l'autre [18]. La gabapentine a cependant été la première molécule pour laquelle des effets antalgiques ont été rapportés, elle a ensuite fait l'objet de nombreuses études qui ont démontré son efficacité.

Le mécanisme d'action des antiépileptiques reste mal connu mais semble reposer sur une réduction de l'excitabilité neuronale par action sur la synapse GABAergique, par une réduction de la transmission glutamaergique ou encore par blocage des canaux ioniques voltage-dépendants.[4], [24]

Partie 2 - Pharmacodépendance

I Définitions des différents types d'usages problématiques des médicaments

Il existe plusieurs degrés de consommation problématique des médicaments.

D'abord le *mésusage* qui est une utilisation non conforme aux RCP du médicament. C'est-à-dire que l'utilisateur utilise une autre voie d'administration que celle recommandée ou encore qu'il dépasse les doses et/ou durée de traitement recommandées. Par exemple, le Subutex® se présente sous la forme de comprimés sublinguaux. Son utilisation sous forme d'injection constitue un mésusage.

Il ne faut pas confondre cette notion avec celle de l'*usage détourné* qui est une utilisation volontaire à des fins autres que médicales. Le médicament est alors utilisé à des fins récréatives, en vue d'améliorer les performances intellectuelles et physiques, à des fins frauduleuses ou lucratives (revente) ou même à des fins criminelles (soumission chimique).[25]

On parle d'*abus* lorsque la quantité consommée est supérieure à la posologie maximale recommandée et/ou lorsque que le médicament est pris sur une période plus longue que celle requise. La différence avec le mésusage est que dans le cadre d'un abus, cette consommation problématique du médicament est répétée et a des conséquences néfastes sur la santé du patient, sur sa vie sociale et professionnelle. Il peut entraîner des problèmes judiciaires. L'abus de médicament se définit donc comme un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives. [25]

L'abus peut se compliquer et amener le patient vers un état de *pharmacodépendance*.

II Définition de la pharmacodépendance

La pharmacodépendance est définie en 1969 par l'OMS comme « un état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits ». [26]

Le Code de la Santé Publique (Article R5219-1) définit la pharmacodépendance comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique. » [27]

La définition de l'OMS fait apparaître la notion de *tolérance* : une administration répétée entraîne une diminution de l'efficacité, avec nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet initial. La notion de *syndrome de sevrage* apparaît sous le terme « malaise de privation » .

L'OMS définit une « pulsion à prendre le médicament », le CSP parle d'un « désir obsessionnel de prendre la substance ». Ceci définit le *craving*, c'est-à-dire le désir impérieux de consommer la substance. Il y a une perte de contrôle vis à vis de la consommation de cette substance et ce malgré la connaissance de ses conséquences néfastes.

La pharmacodépendance correspond donc à la *perte de liberté de s'abstenir* directement liée :

- à une escalade des doses pouvant être due au phénomène de tolérance,
- aux signes physiques dus au syndrome de sevrage
- au craving.

Il apparaît alors une autre notion importante. La pharmacodépendance englobe deux composantes : la dépendance physique et la dépendance psychologique.

- Dépendance physique

La dépendance physique est une réaction physiologique de l'organisme à l'absence du produit. C'est un état de manque qui s'accompagne de symptômes physiques incommodants appelés syndrome de sevrage. Elle est directement liée à l'action pharmacologique du médicament. Suivant leur mode d'action tous les médicaments n'entraînent pas forcément une dépendance physique.

Le phénomène de tolérance est aussi une manifestation de la dépendance physique.

- Dépendance psychique

C'est ce qu'on entend par addiction, il s'agit de la composante psychologique et comportementale de la dépendance. La consommation de la substance produit un sentiment de satisfaction qui exige l'administration répétée pour retrouver ce sentiment. C'est le renforcement positif. La composante comportementale se retrouve dans la motivation à se procurer la substance.

Tous les médicaments peuvent potentiellement entraîner une dépendance psychique.

La dépendance psychique est la composante de la pharmacodépendance contre laquelle il est le plus difficile de lutter.

Il est souvent difficile de bien différencier les deux.

III Critères diagnostic de dépendance

La définition de la dépendance permet de comprendre la problématique mais n'aide pas à poser un diagnostic. Pour cela, il existe deux grandes classifications internationales. Le DSM est établi par l'association américaine de psychiatrie. La CIM-10 est établie par l'OMS.

III.1 DSM

D'après le DSM, la dépendance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la *présence de trois (ou plus)* des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une *période continue de 12 mois* :

- 1-**Tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a) Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.
- 2-**Sevrage** caractérisé, par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) Syndrome de sevrage caractérisé de la substance
 - b) La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- 3-La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue.
- 4-Il y a désir persistant ou effort infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5-Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets.
- 6-Des activités importantes, sociales, professionnelles ou de loisir, sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

- 7-L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance

L'avantage du DSM est qu'il permet de préciser s'il existe une dépendance physique si les items 1 ou 2 sont présents.

J'ai présenté ici le DSM-IV qui était encore la version en vigueur au moment de l'élaboration de l'étude. C'est maintenant le DSM-V qui est utilisé. Il regroupe les notions d'abus et de dépendance et fait apparaître la notion de craving.

III.2 CIM-10

La CIM-10 regroupe les 7 critères du DSM-IV en 5.

Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- b) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- d) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- e) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser que le sujet

était au courant ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

IV Les facteurs de risques de la pharmacodépendance

IV.1 Facteurs de risques liés au produit

La substance consommée est elle-même un facteur de risque. Nous avons déjà évoqué que suivant ses propriétés pharmacologiques elle peut entraîner une dépendance physique ou non.

Suivant la voie d'administration de la substance le risque est plus ou moins important. Par exemple, les voies IV et par inhalation agissent plus rapidement et sont donc plus à risque.

La pureté, le coût, la disponibilité et la réglementation en vigueur sont autant de facteurs qui peuvent influencer la mise en place d'une dépendance.

IV.2 Facteurs de risques liés à l'individu

Tous les usagers d'une même substance ne deviennent pas dépendant, ce qui laisse penser qu'il existe des facteurs de risque propre à chacun tels que le sexe, l'âge, la personnalité, des comorbidités psychiatriques. Il semblerait qu'il existe aussi des facteurs génétiques.[28]

IV.3 Facteurs de risques environnementaux

L'environnement de l'individu est un facteur de risque. Le stress, un milieu familial défavorable, un contexte socio-économique précaire ou encore l'effet de groupe peuvent entraîner l'individu vers une dépendance.

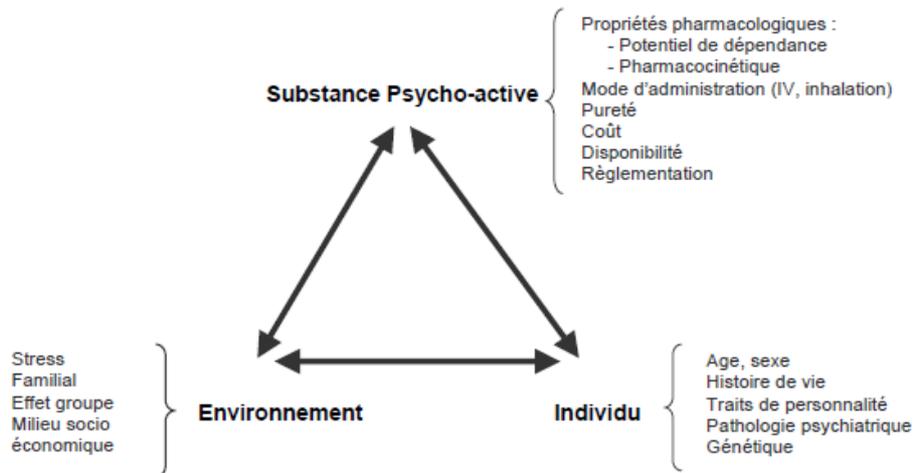


Figure 21 : Pharmacodépendance: interaction individu-substance-environnement[48]

V Dépendance aux traitements antalgiques

V.1 Opioïdes

V.1.1 Mode d'action

Lors d'un traitement par opioïdes les phénomènes de tolérance et de sevrage, c'est à dire la dépendance physique est connue et attendue puisque liée à la pharmacologie du médicament. En effet, nous avons vu que le système opioïdes endogène est impliqué dans le contrôle de la transmission de la douleur. Cependant, les récepteurs aux opioïdes sont très présents au niveau central et sont mis en jeu dans un grand nombre de mécanismes notamment celui de la dépendance. En se fixant à leurs récepteurs, essentiellement les récepteurs μ , dans le système limbique, les opiacés augmentent la libération de dopamine par inhibition des neurones GABAergiques qui inhibent normalement eux-mêmes les neurones dopaminergiques. Cette augmentation de dopamine est à l'origine des effets euphorisants des opioïdes qui ont alors un effet de renforcement positif. [9]

Un arrêt brutal de la consommation du médicament entraîne alors un syndrome de sevrage. On retrouve les signes cliniques suivants :

- anxiété, transpiration, larmoiement
- mydriase, tremblements, frissons, douleurs musculaires
- fièvre, agitation, insomnie, HTA
- vomissements et diarrhées.

V.1.2 Place des opioïdes dans la prise en charge des DCNC

Il a déjà été évoqué que l'utilisation des opioïdes dans la prise en charge des DCNC est controversée. On a longtemps pensé que les opioïdes entraînaient forcément une dépendance, leur usage était donc très limité. On s'est finalement aperçu dans les années 1980 que l'usage des opioïdes chez les douloureux chroniques n'impliquait pas forcément une dépendance. Depuis, certaines études ont démontré l'efficacité des opioïdes dans les DCNC et leur utilisation a fortement augmenté sans que le risque de dépendance ait réellement été étudié. [29] En effet, aux États-Unis l'usage des opioïdes forts a été multiplié par 6 dans le traitement de la douleur aiguë et par 4 dans le traitement de la douleur chronique. Parallèlement, ils ont noté une augmentation des overdoses sous opioïdes, ce qui peut amener à se poser des questions quant aux bénéfices qu'apporte l'utilisation au long cours de ces opioïdes.[30]

Une première méta-analyse a essayé d'étudier ces effets. Les études devaient porter sur au moins 6 mois. Cependant, il n'y a pas encore d'études qui ont été menées pour comparer l'usage des opioïdes à des antalgiques non opioïdes ou un placebo sur le long terme.[30]

Une autre revue systématique des études portant sur des patients atteints de mal de dos chronique avait pour objectif d'établir la prévalence des traitements par opioïdes chez ces patients, évaluer l'efficacité de ces opioïdes dans la prise en charge des lombalgies chroniques et enfin évaluer la prévalence des usages problématiques des opioïdes. Ici les études ont été menées sur 16 semaines au maximum.

La prévalence de l'utilisation des opioïdes varie de 3 à 66%.

L'analyse des études comparant l'efficacité des opioïdes avec des non opioïdes ou un placebo n'a pas mis en évidence une meilleure efficacité des opioïdes qui permettraient une diminution de la douleur moindre que les molécules de comparaison.

La prévalence des usages problématiques du traitement varie de 5 à 24%.

[31]

V.1.3 Notion de pseudoaddiction

Dans le cadre d'un traitement par opioïdes on voit apparaître une nouvelle notion qui est celle de pseudoaddiction. C'est un syndrome au cours duquel un patient douloureux insuffisamment soulagé va tenter d'obtenir une meilleure analgésie par différents moyens qui pourront être perçus comme l'expression d'une dépendance. Cette confusion peut compromettre la prise en charge du patient et n'est donc pas souhaitable. Elle s'explique pourtant facilement car on retrouve les mêmes critères que pour le diagnostic de la dépendance. Il a donc été proposé de reprendre les sept critères du DSM-IV mais en différenciant s'il existe un lien avec la douleur ou non. Les 2 premiers critères ne sont pas pris en compte puisqu'il concerne la dépendance physique qui est normalement attendue. Si au moins 3 des 5 autres critères sont relatifs à la douleur le patient est considéré comme atteint de pseudoaddiction.[32]

Critères DSM-IV	Relatif à la douleur	Non relatif à la douleur
Tolérance	Doses plus fréquentes ou plus importantes nécessaires pour contrôler une douleur évolutive	Doses plus fréquentes ou plus importantes pour obtenir euphorie, relaxation ou un effet autre que le soulagement de la douleur
Sevrage	Retour ou intensification de la douleur à l'arrêt de l'analgésique	Syndrome de sevrage classique ou utilisation de l'analgésique pour éviter ou traiter ce syndrome de sevrage
Usage supérieur à celui prévu	En raison d'une douleur plus sévère ou plus prolongée qu'habituellement	En raison de la recherche d'une euphorie, d'une relaxation ou changement d'humeur
Tentative d'abandon ou de réduction de l'usage	En raison de préoccupations concernant l'efficacité des opioïdes pour contrôler la douleur	En raison de préoccupations concernant le risque d'addiction ou les conséquences d'un usage à visée non analgésique
Importance du temps passé en rapport avec la substance	Lié à la douleur ou aux tentatives de la réduire	En l'absence de douleur ou dans le but d'obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur
Répercussions sociales ou professionnelles	Lié à la prise d'analgésiques pour calmer la douleur	Lié à la prise d'analgésiques pour obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur
Usage en dépit de conséquences néfastes	Dans le but de calmer la douleur	Dans le but autre que le contrôle de la douleur
Craving (critère additionnel)	Désir de prendre des analgésiques motivé par un désir de soulagement de la douleur	Désir de prendre des analgésiques pour obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur

Figure 22: Critères de pseudoaddiction[32]

D'autres considèrent que ces critères, comme ceux de la CIM-10 surévaluent la prévalence de l'addiction aux opioïdes et préfèrent utiliser les critères de Portenoy [33] selon lesquels l'addiction est un syndrome psychologique et comportemental caractérisé par :

1. Un intense désir du produit et une préoccupation importante concernant sa disponibilité continue (dépendance psychique)
2. Des preuves d'un usage compulsif caractérisé par exemple par :
 - a) l'augmentation non autorisée des doses

- b) la poursuite de la prise malgré des effets indésirables importants
 - c) l'utilisation de la substance pour traiter des symptômes non ciblés par la thérapie, ou
 - d) l'usage non autorisé pendant des périodes sans symptômes et/ou,
3. Des preuves d'un groupe de comportements associés comprenant :
- a) la manipulation du médecin dans le but d'obtenir plus de produit
 - b) l'acquisition de substances via d'autres sources, médicales ou non
 - c) la mise en réserve ou la revente
 - d) l'usage non autorisé d'autres substances.

Il n'existe par encore de consensus.[34]

V.1.4 Facteurs de risque

Il semble donc primordial d'établir un outil permettant d'évaluer le risque de développer une dépendance au traitement en fonction de chaque patient.

Les facteurs de risque liés à l'individu ou son environnement de développer une addiction aux opioïdes sont :

- jeunes adultes,
- antécédents personnels ou familiaux de dépendance à des substances psychoactives,
- troubles psychiatriques
- abus sexuels dans l'enfance

Un outil est déjà en cours de développement. Il s'agit du « Opioid Risk Tool », il reprend les facteurs précédemment cités. Cependant il n'a pas été validé par des études de grandes ampleurs sur des échantillons représentatifs. [35]

Facteurs de risque	Homme	Femme
<i>Antécédents familiaux de dépendance à :</i>		
- alcool	3 points	1 points
- drogues illicites	3 points	2 points
- médicaments	4 points	4 points
<i>Antécédents personnels de dépendance à :</i>		
- alcool	3 points	3 points
- drogues illicites	4 points	4 points
- médicaments	5 points	5 points
<i>Age compris entre 16 et 45 ans</i>	1 points	1 points
<i>Abus sexuels dans l'enfance</i>	0 points	3 points
<i>Troubles psychiatriques :</i>		
- TOC, troubles bipolaires, schizophrénie	2 points	2 points
- Dépression	1 points	1 points

0-3 points : risque faible

4-7 points : risque modéré

Au dessus de 8 points : risque élevé

Figure 23: Opioid risk tool[35], [47]

Il semblerait que le risque de développer une dépendance soit plus important avec l'oxycodone qu'avec la morphine.[35]

V.1.5 Conduite à tenir

On manque donc encore de données quant aux bénéfices des opioïdes dans le traitement des DCNC. Leur prescription demande donc une évaluation précise du rapport bénéfice/risque en raison de ce risque de dépendance. En 2004 , l'Afssaps (maintenant ANSM) rappelle ces 6 points importants :

- la prise en charge des DCNC doit être globale,
- la stratégie en palier de l'OMS ne s'applique qu'imparfaitement aux DCNC,
- les douleurs neuropathiques peuvent réagir de façon imprévisible aux opioïdes qui représentent alors un traitement de dernière intention, cependant certaines études tendent à montrer qu'ils peuvent être efficaces [24],
- les opioïdes ne sont pas indiqués dans le traitement des douleurs dont on ne connaît pas le mécanisme générateur,

- le patient doit préférentiellement être pris en charge dans une structure spécialisée dans la prise en charge de la douleur,
- évaluer les risques liés aux effets indésirables et à la dépendance.

Toute instauration de traitement par un opioïde fort doit faire l'objet d'un contrat établi au préalable entre le patient et le médecin. Il précise que le but du traitement est de soulager significativement la douleur et de permettre une reprise des activités sociales et professionnelles afin d'améliorer la qualité de vie. Le patient s'engage à respecter les doses et horaires de la prescription et s'adressera de préférence au même pharmacien. Si le contrat n'est pas respecté ou le traitement pas assez efficace il faudra songer à l'interrompre. [36]

V.2 Traitements des douleurs neuropathiques : les antiépileptiques

La prégabaline et la gabapentine sont considérées par l'EMA comme des molécules à faible potentiel de dépendance. On manque donc de données car peu d'études sont menées pour évaluer le risque d'abus voir de dépendance. Elles sont commercialisées depuis une dizaine d'années, on commence donc tout juste à obtenir des données de pharmacovigilance.

Il semble que la prégabaline puisse présenter des effets psychoactifs. En effet, une dose de 450 mg provoquerait les mêmes effets que 30 mg de diazépam. Une autre étude a de plus montré que 12% des patients traités par prégabaline ressentent une euphorie contre seulement 1% des patients traités par placebo. Une étude en ligne a montré que les usagers de drogues utilisaient la prégabaline à des fins récréatives notamment pour retrouver un sentiment d'euphorie. Cependant, ces effets sont transitoires et ne perdurent pas lors d'un traitement continu. Ce qui laisse penser que la prégabaline a un potentiel d'abus mais que le risque de dépendance est plus faible que pour les benzodiazépines par exemple. [37], [38]

Il a aussi été observé qu'un arrêt brutal du traitement pouvait entraîner des symptômes tels que nausées , insomnie ou diarrhées laissant penser à un syndrome de sevrage. Cette notion a d'ailleurs été rajouté dans le RCP en 2006.

Les premiers cas rapportés notamment aux États-Unis ou en Allemagne ont mis en évidence que la prégabaline présente un potentiel d'abus ou de dépendance chez des individus ayant des antécédents d'abus. Cette notion a elle aussi été rajoutée dans le RCP en 2010.[37]–[39]

En Europe, les premiers cas d'abus ou dépendance ont été recensés à partir de 2006 et depuis le rapport de cas ne cesse d'augmenter. En parallèle, on observe aussi une augmentation de la consommation de prégabaline notamment dans les populations à risque (patients sous traitement substitutif aux opiacés ou avec des antécédents d'abus).

En Allemagne, une étude a recensé 55 cas d'abus ou dépendance à la prégabaline. Elle met en évidence que la moyenne d'âge est de 36 ans, que les hommes sont plus touchés et les facteurs de risque suivants : polytoxicomanie présente ou passée, troubles psychiatriques.

[37], [38], [40]

En 2010, l'OEDT rajoute la prégabaline aux molécules signalées suite à de premiers cas rapportés en Finlande, Suède et Grande-Bretagne.

Le PSUR couvrant la période du 1er août 2010 au 31 janvier 2011 rapporte 13 cas d'abus et dépendance en Allemagne, 10 en Suède, 5 en Norvège, 4 aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Le premier cas d'abus a été déclaré en France en 2011 et depuis le nombre de cas rapportés reste faible.

Entre mars 2013 et juin 2014, 10 cas d'abus ont été rapportés aux CEIP. L'analyse de ces cas met en évidence qu'il s'agit plus fréquemment d'hommes âgés en moyenne de 39 ans. Ce qui concorde avec l'étude allemande.

En 2013, les notifications à propos de la prégabaline dans l'enquête OSIAP ont augmenté, ce qui laisse penser à un possible détournement qui reste donc à surveiller.

[39], [41]

Pour l'instant, le potentiel d'abus et de dépendance de la prégabaline reste difficile à préciser. Le prégabaline reste donc sous surveillance en France au vu des résultats obtenus dans d'autres pays Européens.

Partie 3 - Patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses : comparaison entre le diagnostic de dépendance aux antalgiques effectué par le médecin et la perception du patient

I Introduction

Nous avons vu que certains traitements antalgiques exposent les patients traités pour des douleurs chroniques non cancéreuses à un risque de développer une dépendance à ces médicaments.

Le succès de la prise en charge de ces patients, en terme d'analgésie et de pharmacodépendance dépend du fait que le patient puisse reconnaître son usage problématique du médicament.

J'ai participé à la réalisation d'une étude pilote qui avait pour objectif principal d'évaluer la concordance entre le diagnostic de pharmacodépendance aux médicaments antalgiques établi par le médecin et la perception qu'en a le patient et de mettre en évidence les facteurs associés à une non-concordance entre les deux. Ce travail a été effectué par Guillaume Roche dans le cadre de sa thèse d'exercice et de mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière [40]. Les résultats ont montré que la concordance entre le diagnostic du médecin et la perception du patient est faible. La recherche de facteurs associés à cette non-concordance par régression logistique multivariée a mis en évidence un seul facteur qui est la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III (OR=4,97 [1.59-15.53] p=0,006) . On constate que chez les patients consommant des antalgiques opioïdes de palier III la non-concordance est due à une sous-estimation de la dépendance par les patients alors que, chez les patients n'en consommant pas, la non-concordance est due à une sous-estimation de la dépendance par les médecins.

Cette étude a aussi permis de mettre en évidence les facteurs associés au développement d'une addiction que sont la présence d'antécédents psychiatriques, d'antécédents traumatiques et la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III.

L'objectif de mon travail a consisté à rechercher l'existence potentielle d'un profil socio-démographique type chez les patients dépendants et chez les patients dont le diagnostic de dépendance ne concorde pas avec celui du médecin. De plus, pour chacun de ces deux groupes de patients, des caractéristiques spécifiques en terme de types de douleur et d'exposition aux médicaments ont été recherchées. Ce travail a été mené dans la perspective clinique de pouvoir cibler les patients les plus à risque et adapter leur prise en charge.

II Méthode

II.1 Réalisation de l'étude

Une étude descriptive transversale multicentrique a été menée dans les Centres régionaux d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) de Midi-Pyrénées entre le 2 et le 13 juillet 2012. Elle était basée sur le remplissage de deux questionnaires, l'un devant être complété par le patient, l'autre par le médecin. Le patient remplissait d'abord son questionnaire seul dans la salle d'attente de façon anonyme puis le médecin remplissait le sien en fin de consultation. En pratique, il se trouve que les médecins ont fréquemment rempli le questionnaire en présence des patients.

II.2 Les questionnaires

Le questionnaire patient ([Annexe 1](#)) s'intéressait d'abord à des données socio-démographiques tels que l'âge, le sexe, la situation personnelle et socio-professionnelle afin de pouvoir décrire la population étudiée.

Patients et médecins devaient ensuite décrire le traitement antalgique. Seules les données sur le nom du traitement (DCI et classe pharmacologique) ont été exploitées. Les questionnaires permettaient aussi de connaître le dosage, la forme pharmaceutique, la posologie, la fréquence de traitement et depuis combien de temps il était en place.

Les deux questionnaires comportaient une question sur l'efficacité du traitement décrit. Un manque d'efficacité du traitement peut expliquer une augmentation des doses par le patient. Le médecin était en plus interrogé sur le type de douleur et leur potentielle évolutivité. En effet, si le patient présente une pathologie évolutive cela peut expliquer une augmentation des douleurs et donc une augmentation de la consommation d'antalgiques.

Dans le questionnaire du médecin ([Annexe 2](#)) deux questions permettaient d'évaluer son diagnostic de dépendance. D'une part, une question directe, la question 7 : « selon vous, le patient présente-t-il un comportement problématique vis-à-vis d'un de ces médicaments ? Si oui quel type de comportement : mésusage, usage détourné, abus ou dépendance ? ». D'autre part, une question indirecte, la question 8 qui reprenait les sept critères de diagnostic de dépendance du DSM-IV.

La perception de sa dépendance par le patient était évaluée uniquement par une question directe, la question 11 de son questionnaire : « Ces médicaments peuvent parfois générer des problèmes de dépendance au médicament, avez-vous eu ce type d'effets indésirables ? ».

Le questionnaire médecin comportait une question reprenant les critères de Portenoy afin de différencier dépendance et pseudo-addiction.

Enfin, les deux questionnaires comportaient des questions portant sur les éventuels facteurs de risque tels que la consommation actuelle ou passée de tabac, alcool ou autres substances psychoactives, des facteurs environnementaux et psychiatriques et la présence d'antécédents personnels ou familiaux de dépendance.

II.3 Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir plus de 16 ans, être atteints de douleurs chroniques non cancéreuses et être traité par au moins un antalgique.

II.4 Analyses statistiques

Les données ont été enregistrées dans un fichier Excel. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Chi2 ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5.

III Résultats

III.1 Questionnaires inclus

130 questionnaires sur 166 reçus ont été inclus ([Annexe 3](#)).

III.2 Groupe des patients dépendants

III.2.1 Diagnostic de dépendance fait par le médecin

Dépendance selon question directe	Dépendance selon DSM-IV		
	Non	Oui	Total
Valeur manquante	5	1	6
Non	97	3	100
Oui	10	14	24
Total	112	18	130

Tableau 1: Diagnostic de dépendance par le médecin

*10+14+3+1=28

Les patients sont considérés comme diagnostiqués dépendants par le médecin du moment qu'une dépendance est établie via la question directe et/ou via la question relative aux critères du DSM-IV.

Au total 28 patients* (soit 21,5%) ont été diagnostiqués dépendants par les médecins.

III.2.2 Perception de la dépendance par le patient

Les patients sont considérés comme se percevant dépendant du moment qu'ils répondent « oui » à la question 11.

	Problèmes de dépendance	
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>
<i>N</i>	33	97
<i>%</i>	25,38%	74,62%

Tableau 2: Perception de sa dépendance par le patient

33 patients (25,38%) se perçoivent dépendants.

III.2.3 Groupe total des patients dépendants

Dépendance d'après patients	Dépendance d'après médecins		
	<i>Non</i>	<i>Oui</i>	<i>Total</i>
<i>Non</i>	83	14	97
<i>Oui</i>	19	14	33
<i>Total</i>	102	28	130

Tableau 3: Groupe total des dépendants *19+14+14=47

Les patients dépendants sont ceux diagnostiqués par les médecins et/ou par eux-mêmes. Au total 47 patients* (36,2%) sur 130 sont donc dépendants.

III.3 Groupe des non-concordants

Dans le groupe des patients dépendants il faut distinguer ceux pour lesquels médecins et patients sont d'accord pour établir un diagnostic de dépendance et ceux

pour lesquels la dépendance n'apparaît que selon le médecin ou que selon le patient.

Dépendance d'après le patient	Dépendance d'après le médecin		
	Non	Oui	Total
Non	83	14	97
Oui	19	14	33
Total	102	28	130

Tableau 5 : Groupe des concordants *19+14=33

	N	%
Concordants	97	74,62%
Non concordants	33	25,38%
Total	130	100,00%

Tableau 4: Proportion de concordance dans la population totale

Le groupe des non-concordants est constitué de 33 patients* soit 25,38% de la population générale de l'étude.

III.4 Caractéristiques socio-démographiques

J'ai exploité les réponses obtenues d'après les questionnaires patients afin de dresser leur profil socio-démographique.

	Population totale		Non dépendants		Dépendants		Concordants		Non concordants	
	(N=130)		(N=83)		(N=47)		(N=97)		(N=33)	
Age										
Moyenne (Ecart-type)	53,3 (13,8)		54,6 (14,8)		51,0 (11,6)		54 (14,4)		51,3 (12,0)	
Médiane	53		55		51,5		54,5		52	
Min-Max	16-85		16-85		22-74		16-85		22-74	
VM	1		0		1		1		0	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexe										
Homme	42	32,31%	28	33,73%	14	29,79%	34	35,05%	8	24,24%
Femme	88	67,69%	55	66,27%	33	70,21%	63	64,95%	25	75,76%
VM	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Catégorie socio-professionnelle										
Exploitant agricole	5	3,85%	4	4,82%	1	2,13%	4	4,12%	1	3,03%
Commerçant	1	0,77%	1	1,20%	0	0,00%	1	1,03%	0	0,00%
Cadre	10	7,69%	3	3,61%	7	14,89%	7	7,22%	3	9,09%
Profession intermédiaire	11	8,46%	8	9,64%	3	6,38%	10	10,31%	1	3,03%
Employé	23	17,69%	15	18,07%	8	17,02%	17	17,53%	6	18,18%
Ouvrier	3	2,31%	2	2,41%	1	2,13%	2	2,06%	1	3,03%
Inactif	29	22,31%	18	21,69%	11	23,40%	21	21,65%	8	24,24%
Retraité	38	29,23%	28	33,73%	10	21,28%	30	30,93%	8	24,24%
Etudiant	1	0,77%	1	1,20%	0	0,00%	1	1,03%	0	0,00%
Autres	6	4,62%	2	2,41%	4	8,51%	2	2,06%	4	12,12%
VM	3	2,31%	1	1,20%	2	4,26%	2	2,06%	1	3,03%

Tableau 6: Caractéristiques socio-démographiques des patients inclus

III.4.1 Age

La moyenne d'âge des patients est de 53,3 ans +/- 13,8 ans. Les patients ayant rempli les questionnaires avaient entre 16 et 85 ans.

On retrouve les mêmes caractéristiques dans le groupe des dépendants avec une moyenne d'âge de 51,0 ans +/- 11,6 ans.

La moyenne d'âge dans le groupe des non concordants est de 51,3 ans +/- 12 ans.

Il semble que l'âge ne soit ni un facteur de dépendance ni de non-concordance.

III.4.2 Sexe

La majorité des patients ayant participé à l'étude sont des femmes. En effet, 32,31% des questionnaires ont été remplis par des hommes (42 patients) et 67,69% par des femmes (88 patientes) soit deux-tiers du nombre de patient total.

Le fait d'être un homme ou une femme ne semble pas avoir d'incidence sur le risque de dépendance.

Il n'existe pas de lien significatif entre le sexe du patient et la concordance ou non de son diagnostic de dépendance avec celui du médecin.

III.4.3 Catégorie socio-professionnelle

Dans la population totale, comme dans chacun des groupes étudiés, les retraités et les personnes sans activité professionnelle sont les catégories les plus fréquemment retrouvées.

Parmi les cadres, la proportion de dépendants est significativement plus élevée que de non-dépendants (14,89% des dépendants sont des cadres versus 3,61% des non dépendants, $p = 0,004$).

Exercer une profession de cadre pourrait représenter un facteur de risque de développer une dépendance à son traitement antalgique.

III.5 Description des douleurs

Dans cette partie, j'ai choisi d'exploiter les réponses des questionnaires médecins puisque ces questions ne figuraient pas sur le questionnaire patient.

	Population totale		Non dépendants		Dépendants		Concordants		Non concordants	
	(N=130)		(N=83)		(N=47)		(N=97)		(N=33)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pathologie évolutive										
Oui	29	22,31%	14	16,87%	15	31,91%	19	19,59%	10	30,30%
Non	96	73,85%	67	80,72%	29	61,70%	75	77,32%	21	63,64%
VM	5	3,85%	2	2,41%	3	6,38%	3	3,09%	2	6,06%
Type de douleurs (n=206)										
	Type de douleurs (n=130)		Type de douleurs (n=76)		Type de douleurs (n=158)		Type de douleurs (n=48)			
Douleurs neuropathiques	56	27,18%	36	27,69%	20	26,32%	40	25,32%	16	33,33%
Lombalgie	49	23,79%	29	22,31%	20	26,32%	37	23,42%	12	25,00%
Arthrose	27	13,11%	17	13,08%	10	13,16%	20	12,66%	7	14,58%
Fibromyalgie	26	12,62%	18	13,85%	8	10,53%	21	13,29%	5	10,42%
Céphalées/Migraines	8	3,88%	5	3,85%	3	3,95%	7	4,43%	1	2,08%
Algodystrophie	7	3,40%	5	3,85%	2	2,63%	7	4,43%	0	0,00%
Autres	27	13,11%	18	13,85%	9	11,84%	21	13,29%	6	12,50%
Douleurs pelviennes	3	1,46%	2	1,54%	1	1,32%	3	1,90%	0	0,00%
Douleurs abdominales	3	1,46%	0	0,00%	3	3,95%	2	1,27%	1	2,08%
Nombre de douleurs par patients										
1	74	56,92%	48	57,83%	25	53,19%	56	57,73%	18	54,55%
2	40	30,77%	26	31,33%	15	31,91%	28	28,87%	12	36,36%
3	8	6,15%	5	6,02%	3	6,38%	6	6,19%	2	6,06%
4	4	3,08%	3	3,61%	1	2,13%	4	4,12%	0	0,00%
5	1	0,77%	1	1,20%	0	0,00%	1	1,03%	0	0,00%
6	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
8	1	0,77%	0	0,00%	1	2,13%	1	1,03%	0	0,00%
VM	2	1,54%	0	0,00%	2	4,26%	1	1,03%	1	3,03%
Moyenne (Ecart-type)	1,6 (1,0)		1,6 (0,9)		1,6 (1,2)		1,6 (1,1)		1,5 (0,7)	
Médiane	1		1		1		1		1	
Min-Max	1-8		1-5		1-8		1-8		1-3	
Efficacité du traitement										
Oui	52	40,00%	35	42,17%	17	36,17%	42	43,30%	10	30,30%
Non	70	53,85%	41	49,40%	29	61,70%	47	48,45%	23	69,70%
Partiellement	3	2,31%	3	3,61%	0	0,00%	3	3,09%	0	0,00%
VM	5	3,85%	4	4,82%	1	2,13%	5	5,15%	0	0,00%

Tableau 7: Description des douleurs

III.5.1 Pathologie évolutive

D'après les médecins, pour une grande majorité des patients la pathologie n'est pas évolutive (73,85% soit 96 patients).

C'est aussi le cas dans le groupe des patients dépendants. Cependant, la proportion de personnes ayant une pathologie évolutive parmi les dépendants est deux fois plus élevée que dans le groupe des non dépendants (31,91% vs 16,81%, $p=0,007$).

Présenter une pathologie évolutive pourrait favoriser le développement d'une dépendance à son traitement antalgique mais ne semble pas avoir d'influence sur la concordance entre médecin et patient sur le diagnostic de dépendance.

III.5.2 Type de douleurs

Les douleurs neuropathiques sont le plus souvent citées par les médecins (27,18%), suivies des lombalgies (23,79%), de l'arthrose (13,11%) puis des fibromyalgies (12,62%). Les autres types de douleurs (13,11%) cités étaient par exemple une dorsalgie post-spondylodiscite, une douleur de la jambe suite à une plaie du talon, des douleurs liées à une polyarthrite rhumatoïde ou des rhumatismes inflammatoires ou encore un syndrome de Gougerot-Sjogren.

Plusieurs types de douleur pouvaient être cités pour un même patient. La majorité des patients (56,92%) présente un seul type de douleur. Le nombre de type de douleur pour un patient varie de 1 à 8. En moyenne 1,6 types de douleur +/- 1 étaient cités par patient.

- Parmi les dépendants les types de douleurs qui apparaissent le plus sont toujours les douleurs neuropathiques et les lombalgies (26,32%).

Le nombre moyen de douleurs citées est toujours de 1,6 chez les dépendants (+/- 1,2) et chez les non dépendants (+/- 0,9) . On aurait pu penser qu'un patient souffrant de plusieurs types de douleurs serait plus à risque de développer une dépendance à son traitement antalgique qui est probablement plus lourd mais cela ne semble pas être le cas.

- Les douleurs neuropathiques et les lombalgies sont toujours les types de douleurs les plus cités chez les non-concordants (respectivement 33,33% et 25,00%). Le nombre moyen de douleurs est de 1,5 +/- 0,7.

On n'observe pas de caractéristiques spécifiques en terme de type de douleur parmi les populations de dépendants ou de non-concordants.

Les patients dépendants et les patients non-concordants ne présentent pas plus de douleurs que les non dépendants ou les concordants.

III.5.3 Efficacité du traitement

Plus de la moitié des médecins pensent que les traitements ne sont pas efficaces (53,85%) ou pas assez (2,31%). Par manque d'efficacité du traitement, un patient peut être amené à vouloir augmenter les doses ou la fréquence des prises, ce qui peut biaiser notre interprétation à propos de la dépendance. En effet, il s'agit plutôt dans ces cas-là d'une pseudo-addiction.

- Pour une majorité de patients dépendants, leur médecin pense que le traitement n'est pas efficace (61,70%). C'est aussi le cas chez les non-dépendants mais dans une moindre mesure (seulement 49,40%). La différence de proportion n'est toutefois pas significative.
- Chez les non concordants la proportion de médecins (69,70%) pensant que le traitement n'est pas efficace est plus importante que chez les concordants (48,45%) et cette différence est statistiquement significative ($p=0,025$).

En conclusion, nous avons mis en évidence qu'une pathologie évolutive pourrait représenter un facteur de risque potentiel de dépendance mais pas de non-concordance. Les patients dépendants comme les non-concordants ne présentent pas de caractéristiques spécifiques en terme de type de douleurs. Enfin, il ne semble pas que le manque d'efficacité du traitement constitue un facteur de risque de dépendance mais il pourrait toutefois représenter un facteur de risque de non concordance.

III.6 Comparaison des antalgiques cités par les patients et les médecins

Pour commencer j'ai vérifié si patients et médecins citaient les mêmes traitements. J'ai fait ces comparaisons en fonction des classes ATC puis des classes antalgiques qui ressortent en fonction des substances actives citées.

Sur les 130 questionnaires, 123 patients et 126 médecins ont répondu à la question 5 qui leur demandait de décrire le traitement antalgique. En tout, 321 médicaments différents ont été cités mais certains n'étaient pas des antalgiques. Seuls les médicaments ayant l'indication dans le traitement de la douleur ont été retenus.

Il en ressort principalement 4 classes ATC : les analgésiques N02, les antiepileptiques N03, les psychoanaleptiques N06 et les anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux M01.

		N02 cités par les médecins		
N02 cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		20	7	27
Oui		3	100	103
Total		23	107	130

		N03 cités par les médecins		
N03 cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		83	6	89
Oui		6	35	41
Total		89	41	130

		N06 cités par les médecins		
N06 cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		95	2	97
Oui		4	29	33
Total		99	31	130

		M01 cités par les médecins		
M01 cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		107	0	107
Oui		8	15	23
Total		115	15	130

Tableau 8: Comparaison des médicaments cités par classe ATC entre médecins et patients

Prenons pour exemple les N02. On observe que sur 130 questionnaires reçus, les médicaments de classe N02 sont cités sur 100 questionnaires à la fois par les patients et les médecins. Sur 20 questionnaires ils ne sont cités ni par le patient ni par le médecin. Au final il y a seulement 3 patients qui citent un N02 alors que le médecin non et 7 médecins alors que le patient non. Parmi les 130 questionnaires seulement 10 soit 7,69% sont donc discordants à propos de la consommation de N02 alors que 92,31% citent la même chose.

Dans le cas des N03, patients et médecins sont d'accord dans 90,77% des cas, pour les N06, ils le sont à 95,38% et enfin pour les M01 à 93,85%. Dans une très large majorité des cas, médecins et patients citent les mêmes traitements.

J'ai fait les mêmes comparaisons mais en fonction des classes antalgiques.

		Antalgiques non opioïdes cités par les médecins		
Antalgiques non opioïdes cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		66	5	71
Oui		11	48	59
Total		77	53	130

		Antalgiques opioïdes palier II cités par les médecins		
Antalgiques opioïdes palier II cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		70	5	75
Oui		2	53	55
Total		72	58	130

		Antalgiques opioïdes palier III cités par les médecins		
Antalgiques opioïdes palier III cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		101	1	102
Oui		1	27	28
Total		102	28	130

		Antiépileptiques antalgiques cités par les médecins		
Antiépileptiques antalgiques cités par les patients		Non	Oui	Total
Non		86	4	90
Oui		6	34	40
Total		92	38	130

Tableau 9: Comparaison des médicaments cités par classe antalgique entre médecins et patients

De même, on observe que parmi les 130 questionnaires, les antalgiques non opioïdes sont cités à la fois par les médecins et les patients dans 48 questionnaires et ils ne sont cités ni par l'un ni par l'autre dans 66 questionnaires. C'est donc 114 questionnaires soit 87,69% qui concordent. Dans les cas des antalgiques opioïdes de palier II, 94,62% sont concordants. 98,46% le sont pour les antalgiques opioïdes de palier III, 92,31% pour les antiépileptiques antalgiques et 98,46% pour les antidépresseurs antalgiques. Là aussi on se rend compte que médecins et patients citent les mêmes traitements.

Dans la majorité des cas, ce sont les patients qui citent un traitement alors que les médecins non. Ceci peut être lié à l'automédication, les patients prennent des traitements en plus sans que le médecin soit au courant. L'exemple le plus marquant concerne les M01 donc les anti-inflammatoires qui, pour certains, sont disponibles sans ordonnance en officine. 8 patients déclarent en consommer alors que le médecin non et aucun médecin n'en cite sans que le patient n'en cite aussi.

C'est pourquoi j'ai choisi de garder les réponses obtenues d'après les questionnaires patients pour présenter les résultats en ce qui concerne la consommation d'antalgiques.

III.7 Description de la consommation d'antalgiques

	Antalgiques dans la population totale		Antalgiques chez les non dépendants		Antalgiques chez les dépendants		Antalgiques chez les concordants		Antalgiques chez les non concordants	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Substances actives										
paracétamol	48	14,95%	33	18,86%	15	10,27%	36	16,82%	12	11,21%
prégabaline	31	9,66%	17	9,71%	14	9,59%	19	8,88%	12	11,21%
tramadol	29	9,03%	14	8,00%	15	10,27%	19	8,88%	10	9,35%
oxycodone	23	7,17%	6	3,43%	17	11,64%	10	4,67%	13	12,15%
morphine	22	6,85%	11	6,29%	11	7,53%	17	7,94%	5	4,67%
paracétamol + codéine	18	5,61%	12	6,86%	6	4,11%	16	7,48%	2	1,87%
amitriptyline	16	4,98%	8	4,57%	8	5,48%	9	4,21%	7	6,54%
paracétamol + tramadol	14	4,36%	8	4,57%	6	4,11%	9	4,21%	5	4,67%
kétoprofène	10	3,12%	4	2,29%	6	4,11%	7	3,27%	3	2,80%
paracétamol + opium + caféine	9	2,80%	4	2,29%	5	3,42%	7	3,27%	2	1,87%
fentanyl	9	2,80%	1	0,57%	8	5,48%	5	2,34%	4	3,74%
Classe ATC										
N02	178	55,45%	93	53,14%	85	58,22%	123	57,48%	55	51,40%
N03	46	14,33%	29	16,57%	17	11,64%	31	14,49%	15	14,02%
N06	38	11,84%	18	10,29%	20	13,70%	23	10,75%	15	14,02%
M01	23	7,17%	15	8,57%	8	5,48%	16	7,48%	7	6,54%
Classe antalgiques										
Antalgiques non opioïde	78	24,30%	53	30,29%	25	17,12%	57	26,64%	21	19,63%
Antalgiques opioïdes de palier II	71	22,12%	40	22,86%	31	21,23%	52	24,30%	19	17,76%
Antalgiques opioïdes de palier III	54	16,82%	18	10,29%	36	24,66%	32	14,95%	22	20,56%
Antiépileptiques antalgiques	40	12,46%	25	14,29%	15	10,27%	27	12,62%	13	12,15%
Antidépresseurs antalgiques	24	7,48%	12	6,86%	12	8,22%	14	6,54%	10	9,35%

Tableau 10: Consommation d'antalgiques

III.7.1.1 Par substance active

Ici les résultats sont exprimés en nombre de citations, c'est-à-dire combien de fois le médicament a été cité et non en nombre de patient. En effet, plusieurs médicaments ont pu être cités par les patients et les médecins. Nous avons donc choisi de présenter les résultats sous cette forme afin de mettre en évidence les médicaments les plus cités et donc les plus consommés.

Le paracétamol est le plus cité. Il représente 14,95% des médicaments cités par les patients.

- Par rapport à la population totale, on voit que l'oxycodone est passée de la quatrième à la première position chez les dépendants. Chez tous les patients elle représente 7,17% des médicaments cités alors que chez les patients dépendants elle en représente 11,64% contre 3,43% chez les non dépendants. L'oxycodone est citée à 23 reprises par 13 patients. Parmi eux, 9 sont dépendants et 4 non dépendants. Ainsi, 19,15% des dépendants consomment de l'oxycodone versus 4,82% des non dépendants. La différence est statistiquement significative ($p=0,014$).

Le fentanyl est cité 9 fois par 6 patients. Parmi eux, 5 sont dépendants et 1 non dépendant. Ainsi, 10,64% des dépendants utilisent le fentanyl contre 1,2% des non dépendants. La différence est statistiquement significative ($p=0,023$).

- L'oxycodone apparaît de nouveau en première position dans le groupe des patients non concordants. Elle représente 12,15% des médicaments cités. L'oxycodone est citée par 7 patients du groupe des non concordants et par 6 patients du groupe des concordants. La différence est statistiquement significative ($p= 0,02$).

Parmi les antalgiques cités, seuls l'oxycodone et le fentanyl sont significativement plus fréquemment retrouvés chez les patients dépendants

que non dépendants. De plus, l'oxycodone est plus fréquemment citée par le groupe des non concordants que le groupe des concordants.

III.7.1.2 Par classe ATC

La classe des analgésiques (N02) représente la part la plus élevée des analgésiques cités (55,45%). On retrouve ensuite les antiépileptiques (N03) et les psychoanaleptiques (N06). Les anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux (M01) apparaissent en quatrième position, ils représentent 7,17% des médicaments cités par les patients.

- Chez les dépendants, les psychoanaleptiques (N06) sont plus cités (13,7%) que les antiépileptiques (N03) (11,64%). Les analgésiques (N02) restent les plus cités.

Nous avons étudié pour chaque classe ATC s'il existait un lien entre la consommation de ces substances et une dépendance.

Cette fois les résultats sont exprimés en nombre de patients. ([Annexe 5](#))

	Groupe des dépendants	
	N	%
N02 cités par les patients		
Non	5	10,64%
Oui	42	89,36%
Total	47	100,00%
N06 cités par les patients		
Non	31	65,96%
Oui	16	34,04%
Total	47	100,00%
N03 cités par les patients		
Non	30	63,83%
Oui	17	36,17%
Total	47	100,00%

Tableau 11: Consommation d'antalgiques par classe ATC en fonction de la dépendance

Le nombre d'usagers de médicaments de la classe ATC NO2 est significativement plus élevé dans le groupe des patients dépendants que dans celui des non dépendants.

- Chez les non-concordants on retrouve les mêmes médicaments les plus consommés que dans la population générale et dans les mêmes proportions. On ne s'attend pas à retrouver une différence significative entre les groupes.

Afin de comparer, on obtient le tableau suivant d'après les résultats exprimés en nombre de patients ([Annexe 7](#)) :

	N	%
Concordance	N02	
Oui	74	71,84%
Non	29	28,16%
Total	103	100,00%
Concordance	N03	
Oui	26	63,41%
Non	15	36,59%
Total	41	100,00%
Concordance	N06	
Oui	21	63,64%
Non	12	36,36%
Total	33	100,00%
Concordance	M01	
Oui	16	69,57%
Non	7	30,43%
Total	23	100,00%

Tableau 12: Consommation d'antalgiques par classe ATC en fonction de la concordance

Dans le groupe des non concordants, la proportion des patients utilisant au moins un médicament de la classe ATC NO3 est plus élevée que dans le groupe des concordants. La différence est toutefois en limite de significativité (p=0,046).

L'antiépileptique le plus cité est la prégabaline, ces résultats peuvent amener à s'interroger sur la consommation de ce médicament.

III.7.1.3 Par classe antalgique

Les résultats sont cohérents avec ceux obtenus en distinguant les médicaments cités en fonction de leur classe ATC. Au sein des antalgiques, les antalgiques non opioïdes sont majoritairement cités suivis des opioïdes de palier II, puis de palier III. On retrouve ensuite les antiépileptiques puis les antidépresseurs.

- L'ordre d'apparition est totalement inversé chez les patients dépendants. En effet, les antalgiques opioïdes de palier III sont les plus cités avec 24,66% de citations chez les patients dépendants contre 16,82% dans la population générale. On retrouve ensuite les opioïdes de palier II puis les non opioïdes. Comme nous avons pu le remarquer avec l'oxycodone et le fentanyl, il semblerait donc que l'on puisse établir un lien entre consommation d'opioïdes de palier III et dépendance.

	N	%
Dépendants	Consommation d'antalgiques opioïdes de palier III	
Oui	18	64,29%
Non	10	35,71%
Total	28	100,00%
Dépendants	Consommation d'antalgiques opioïdes de palier II	
Oui	24	41,38%
Non	34	58,62%
Total	58	100,00%
Dépendants	Consommation d'antalgiques non opioïdes	
Oui	16	30,19%
Non	37	69,81%
Total	53	100,00%
Dépendants	Consommation d'antiépileptiques antalgiques	
Oui	15	39,47%
Non	23	60,53%
Total	38	100,00%
Dépendants	Consommation d'antidépresseurs antalgiques	
Oui	7	46,67%
Non	8	53,33%
Total	15	100,00%

Tableau 13: Consommation d'antalgiques par classe antalgiques en fonction de la dépendance

On observe que le nombre de dépendants est majoritaire seulement dans le cas de la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III.

Les patients dépendants sont plus nombreux à utiliser un antalgique opioïde de palier III que les non dépendants ($p=0,0005$).

Pour les opioïdes de palier II et les non opioïdes il n'existe pas de lien significatif entre leur consommation et une dépendance. Il n'y a pas non plus de relation entre la consommation d'antiépileptiques antalgiques ou d'antidépresseurs antalgiques et une dépendance.

- Dans le groupe des non-concordants les antalgiques opioïdes de palier III sont majoritairement cités (20,56%). Par rapport au groupe des dépendants l'ordre d'apparition des antalgiques non opioïdes et des antalgiques opioïdes de palier II est inversé. Ces derniers n'apparaissent qu'en troisième position.

A partir des résultats exprimés en nombre de patients on obtient le tableau suivant afin d'examiner s'il est possible d'établir un lien entre la consommation de ces antalgiques et une non concordance.

	N	%
Concordance	Consommation d'antalgiques opioïdes de palier III	
Oui	17	60,71%
Non	11	39,29%
Total	28	100,00%
Concordance	Consommation d'antalgiques opioïdes de palier II	
Oui	41	70,69%
Non	17	29,31%
Total	58	100,00%
Concordance	Consommation d'antalgiques non opioïdes	
Oui	40	75,47%
Non	13	24,53%
Total	53	100,00%
Concordance	Consommation d'antiépileptiques antalgiques	
Oui	25	65,79%
Non	13	34,21%
Total	38	100,00%
Concordance	Consommation d'antidépresseurs antalgiques	
Oui	9	60,00%
Non	6	40,00%
Total	15	100,00%

Tableau 14: Consommation d'antalgiques par classe antalgique en fonction de la concordance

Quelle que soit la classe d'antalgique, pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude (n=130), il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le nombre de patients utilisateurs d'au moins 1 médicament d'une de ces classes chez les patients du groupe des concordants par rapport à ceux du groupe des non concordants.

En conclusion, nous avons observé dans cette étude que la consommation d'antalgiques (classe ATC N02) et plus précisément les antalgiques opioïdes de palier III sont plus à risque d'entraîner une dépendance.

Il apparaît aussi que la consommation d'antiépileptiques (classe ATC N03) sans distinction des substances pourrait être un facteur de risque de non-concordance entre les diagnostics de dépendance fait par le médecin et le patient.

IV Discussion

Notre population semble représentative de la population générale. En effet, l'étude STOPNET qui s'est déroulée en France en 2004 [42] a mis en évidence que la prévalence de la douleur chronique est plus élevée chez les femmes (35,0% (34,4-35,6)) que chez les hommes (28,2% [27,6-28,7]). Dans cette étude les retraités semblaient aussi être les plus touchés (46,3% [45,6-46,9]).

L'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 par l'ANSM montre que les antalgiques restent les médicaments les plus consommés. On retrouve toujours en tête de liste le paracétamol suivi de l'ibuprofène, puis de la codéine et du tramadol. Dans notre étude le paracétamol et le tramadol apparaissent aussi parmi les molécules les plus consommées (respectivement 14,95 et 9,03%). Notre étude a été menée dans des centres anti-douleur qui reçoivent des patients en échec de traitement antalgique par leur médecin traitant. Cela pourrait expliquer que dans notre étude la prégabaline, l'oxycodone ou la morphine apparaissent parmi les antalgiques les plus consommés.[2]

Bien que limite sur le plan de la significativité ($p= 0,046$), nos résultats tendent à montrer que la consommation d'antiépileptiques N03 d'après la classification ATC pourrait représenter un facteur de non-concordance. Cette tendance n'est toutefois pas retrouvée lorsque l'on restreint les molécules de cette classe aux seuls antiépileptiques ayant l'AMM comme médicaments de la douleur neuropathique . L'antiépileptique le plus cité est la prégabaline. Or il a déjà été évoqué que cette

molécule présente un potentiel d'abus et de dépendance. Ce résultat nous confirme donc que c'est une molécule qui reste à surveiller.

La prégabaline n'apparaît pas comme un facteur associé à la dépendance. On pourrait expliquer ceci du fait que les critères de dépendance aux antiépileptiques puissent être différents de ceux aux opioïdes.

La consommation d'antalgiques N02 avec les NO2A (antalgiques opioïdes de palier III) apparaît comme un facteur de risque de dépendance mais pas de non-concordance. Le sujet est bien documenté, il semble donc que les patients soient conscients d'un éventuel usage problématique et que les médecins puissent le détecter. Toutefois, l'analyse effectuée par molécule du palier III fait ressortir que l'oxycodone et le fentanyl seraient des facteurs de risque de dépendance et de plus, l'oxycodone pourrait représenter un facteur de risque de non concordance.

Dans notre groupe de non concordants, 19 sont diagnostiqués dépendants uniquement par le patient et 14 uniquement par le médecin. C'est donc chez les médecins qu'il y a une sous-estimation du diagnostic de dépendance. Cela montre les limites du DSM-IV. En effet, le médecin n'est pas forcément au courant de toutes les conséquences néfastes du traitement antalgique et en particulier sur les activités sociales et professionnelles.

Conclusion

La dépendance aux antalgiques opioïdes est un vaste sujet auquel se rajoute maintenant le risque de dépendance aux autres traitements antalgiques tels que les antiépileptiques.

D'après les données de cette étude pilote menée dans les Centres d'Évaluation et de Traitement de la Douleur de Midi-Pyrénées, le taux de concordance entre le diagnostic du médecin et la perception du patient est faible. Cette mauvaise concordance est surtout due à une sous-estimation de la dépendance par les médecins ce qui montre l'intérêt de mettre en place des outils d'identification de cette dépendance, le DSM-IV ayant montré ses limites chez les douloureux chroniques non cancéreux. On se rend compte aussi que les outils actuels ne sont peut-être pas adaptés à l'identification d'une addiction aux traitements non opioïdes tels que les antiépileptiques.

Sur le plan socio-démographique, nous avons observé dans ce travail que les cadres sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe des dépendants que des non dépendants à leur traitement antalgique.

Par ailleurs, alors qu'un manque d'efficacité du traitement ne semble pas constituer un risque de dépendance, être atteint d'une pathologie évolutive pourrait favoriser le développement d'une telle dépendance. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'augmentation de la posologie des antalgiques et/ou le recours à des antalgiques opioïdes plus forts lors de l'augmentation de l'intensité de la douleur au décours de l'évolution de la maladie.

Le manque de consensus sur l'identification d'une pharmacodépendance à son traitement antalgique entre le patient et son médecin algologue a été retrouvé dans ce travail pour l'oxycodone qui est pourtant un antalgique opioïde fort.

Enfin, nos résultats ont montré qu'un manque d'efficacité du traitement antalgique pourrait être associé à un risque de discordance entre le diagnostic de pharmacodépendance par le médecin et la perception qu'a le patient d'être dépendant à son traitement pharmacologique. Ainsi, la persistance de la douleur pourrait jouer un rôle pivot dans l'identification d'une pharmacodépendance au traitement antalgique. Toutefois, l'origine de cette douleur pourrait ne pas être liée à

l'aggravation de la pathologie mais à d'autres facteurs tels que, par exemple, l'hyperalgésie induite par les médicaments antalgiques eux-mêmes.

Annexe 1: Règles de prescription et de délivrance des stupéfiants

MÉDICAMENTS À SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Août 2010

Règles de délivrance et de prise en charge

		Médicaments des LISTES I et II	Médicaments STUPÉFIANTS (ordonnance sécurisée) et médicaments de la LISTE I soumis en partie ou totalité à la réglementation des stupéfiants
Durée maximale de traitement pouvant être délivrée	Durée de la prescription	12 mois maximum sauf : • anxiolytiques (12 semaines) • hypnotiques (4 semaines) • isotrétinoïne (4 semaines pour les femmes en âge de procréer)	28 jours maximum sauf : • chlorhydrate de morphine injectable (7 jours) • méthadone (METHADONE®) (14 jours) • flunitrazépam (ROHYPNOL®) (14 jours)
	Principe général Respect de la durée totale prescrite et économie dans le choix des conditionnements	28 jours (ou 30 jours selon conditionnement) sauf : • patient bien stabilisé dans son traitement (pour certaines pathologies) : 84 jours en grand conditionnement (ou 90 jours) si ces conditionnements existent • contraceptifs : 12 semaines	Fractionnement sauf mention du prescripteur • fentanyl (DUROGESIC®) : par 14 jours • fentanyl (ABSTRAL®, ACTIO®, EFFENTORA®) : par 7 jours • buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®) : par 7 jours • flunitrazépam (ROHYPNOL®) : par 7 jours • méthadone (METHADONE®) : par 7 jours
	Cas particuliers	Après délivrance, apposer sur l'ordonnance le cachet de l'officine, la date de la délivrance et les quantités délivrées, le n° d'enregistrement + informations complémentaires si substitution	
	Traitement chronique Contraceptifs*	Au-delà de la durée de prescription d'au moins 3 mois, 1 boîte maximum supplémentaire • à délivrer dans le plus petit conditionnement possible (une seule boîte par ligne d'ordonnance) • sous réserve : - d'informer le médecin - d'apposer sur l'ordonnance le cachet de l'officine, la date de la délivrance et la mention « délivrance par la procédure exceptionnelle d'1 boîte supplémentaire de....., le..... » Procédure valable une seule fois par ordonnance, non autorisée pour les médicaments à durée de prescription limitée	
		Au-delà de la durée de prescription de moins de 1 an, 6 mois supplémentaires non renouvelables	

* Liste prévue au JO du 1/06/2010

Septembre 2010 - SSO/DRM/Chg. 1/09-2/10



MÉDICAMENTS À SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Août 2010

Règles de délivrance et de prise en charge

		Médicaments des LISTES I et II	Médicaments STUPÉFIANTS (ordonnance sécurisée) et médicaments de la LISTE I soumis en partie ou totalité à la réglementation des stupéfiants
Rédaction de la prescription		Posologie Durée de traitement ou Nombre d'unités de conditionnement	En toutes lettres : dosage, nombre d'unités par prise, nombre de prises et durée de traitement
	Cas particulier des médicaments à prescription restreinte : • hospitalière (PH) • initiale hospitalière (PIH) • réservée à des médecins spécialistes (PRS) • nécessitant une surveillance particulière	Le pharmacien s'assure : - de l'habilitation du prescripteur (PH-PIH ou PRS), - le cas échéant, de la présentation simultanée de l'ordonnance initiale par rapport à laquelle le renouvellement de ville doit être identique (sauf si nécessité pour les posologies et durées de traitement) et sa durée de validité (PH-PIH ou PRS). Selon le cas (prévu dans l'AMM), si surveillance particulière, le médecin indique : - si des examens ont été effectués et à quelle date, - les mentions attestant de l'information du patient.	
Délai de première délivrance		3 mois au plus tard après la date de la prescription	3 jours au plus tard après la date de la prescription (ou suivant la fin de la fraction précédente) pour une exécution totale. Au-delà, délivrance pour la durée restant à courir.
Renouvellements pris en charge par l'Assurance Maladie		Le nombre de renouvellements ou la durée de traitement doivent être précisés par le prescripteur dans la limite de la durée maximale de prescription**	Aucun, renouvellement interdit

**Selon le Code de Santé Publique, la délivrance d'un médicament relevant de la liste I peut être renouvelée uniquement sur indication écrite du prescripteur. La délivrance d'un médicament relevant de la liste II peut être renouvelée lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit. Dans ce cas, il n'y a pas de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Septembre 2010 - SSO/DRM/Chg. 1/09-2/10



Annexe 2: Questionnaire Patient

N° anonymat patient :

date :

QUESTIONNAIRE PATIENT

Dans le but d'améliorer la prise en charge de la douleur chronique ce questionnaire porte sur les modalités de prise de médicaments analgésiques en fonction des caractéristiques des patients. Ce questionnaire est totalement anonyme. Les réponses seront analysées par le laboratoire de recherche en pharmacoépidémiologie de la faculté de médecine de Toulouse.

1- Votre sexe : M F

2- Votre âge : ans

3- Votre situation personnelle :

1. seul(e) 2. en couple 3. entouré(e)

4. nombre d'enfants à charge :

4- Votre catégorie socioprofessionnelle

- | | |
|---|---|
| 1. exploitant agricole <input type="checkbox"/> | 5. employé <input type="checkbox"/> |
| 2. artisan, commerçant, chef d'entreprise <input type="checkbox"/> | 6. ouvrier <input type="checkbox"/> |
| 3. cadres, professions libérales, professions intellectuelles et artistiques <input type="checkbox"/> | 7. sans emploi <input type="checkbox"/> |
| 4. professions intermédiaires (enseignement, santé, technicien, commercial, administratif) <input type="checkbox"/> | 8. retraité <input type="checkbox"/> |
| | 9. étudiant <input type="checkbox"/> |

5- Quel(s) médicament(s) contre la douleur prenez vous ?

Nom	Dosage	Forme	Posologie	Fréquence *	Depuis...
<i>Ex : Doliprane</i>	<i>500 mg</i>	<i>Gélule.</i>	<i>3/j</i>	<i>B</i>	<i>6 mois</i>

* fréquence :

- A : tous les jours
 B : une ou plusieurs fois par semaine
 C : une ou plusieurs fois par mois

6- Estimez-vous que ce(s) médicament(s) soulage(nt) efficacement vos douleurs ?

Oui Non

7- Ressentez-vous un effet de tolérance vis-à-vis de votre (vos) médicament(s) (besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir le même effet qu'en début du traitement) ?

Oui Non

Si oui, précisez le(s) médicament(s) concernés, les doses... :

.....

8- Prenez-vous, parfois, une quantité plus importante de ce(s) médicament(s) (ou à intervalles plus rapprochés) qu'il n'était prévu (ou prescrit) ?

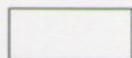
Oui Non

Si oui, précisez :

- le(s) médicament(s) concerné(s) :
- la fréquence : souvent de temps en temps exceptionnellement
- la(les) raison(s) (par exemple : soulagement de la douleur, recherche de bien-être/apaisement, amélioration de l'humeur, effet stimulant...) :

Tournez SVP

1/3



9- Avez-vous (ou avez-vous eu) des effets indésirables de ce(s) médicament(s) sur votre santé?

Oui Non

Précisez :

10- Votre traitement antalgique a-t-il eu un retentissement sur vos activités sociales et professionnelles?

Oui Non

Précisez :

11- Ce(s) médicament(s) peuvent parfois générer des problèmes de dépendance au médicament, avez-vous eu ce type d'effet indésirable ?

Oui Non

Précisez :

12- Si on proposait de vous prescrire un autre médicament analgésique, réputé plus efficace et avec moins d'effets indésirables, seriez-vous prêt à arrêter celui (ceux) que vous prenez actuellement ?

Oui Non

Si « Non », précisez :

13- S'il existait un moyen de soulager efficacement vos douleurs sans médicament, seriez-vous prêt à l'envisager comme traitement de remplacement à celui que vous prenez actuellement ?

Oui Non

Si « Non », précisez :

14- Avez-vous des antécédents de type dépression, anxiété, etc... ?

Oui Non

Précisez :

15- Consommez-vous actuellement du tabac ?

Oui Non

Si « Oui », précisez la quantité : cigarettes / jour ou cigarettes / semaine

16- Consommez-vous actuellement de l'alcool ?

Oui Non

Si « Oui », précisez la quantité : verres / jour ou verres / semaine

17- Consommez-vous actuellement d'autres substances psychoactives ? (médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...)

Oui Non

Si « Oui », précisez quelle(s) substance(s), à quelle fréquence (tous les jours ? toutes les semaines ?), et depuis combien de temps:

.....

.....

18- Avez-vous consommé des substances psychoactives (alcool, tabac, médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...) dans le passé (il y a plus de 1 an) ?

Oui Non

Si « Oui », précisez lesquelles, à quelle fréquence (tous les jours ? toutes les semaines ?) et pendant combien de temps:

.....

.....



19- Y a-t-il, ou y a-t-il eu, des usages problématiques de substances psychoactives (alcool, tabac, médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...) dans votre famille ?

▪ Parents "ascendants" (parents, grands parents...):

Oui Non

Si « Oui », précisez les substances et la fréquence :

▪ Famille sauf parents ascendant (frère, conjoint, enfant...):

Oui Non

Si « Oui », précisez les substances et la fréquence :

Y'a-t-il des questions que vous n'avez pas bien comprises ? Oui Non

Si oui, précisez :

.....
.....

NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PARTICIPATION

Annexe 3: Questionnaire médecin

date :

N° anonymat patient :

QUESTIONNAIRE MEDECIN

Ce questionnaire a pour objectif d'évaluer l'addiction aux analgésiques chez le patient douloureux chronique.

1- Sexe du patient : M F 2- Age du patient : ans

3- Type de douleurs :

- Arthrose
- Lombalgie
- Douleurs neuropathiques périphériques
- Douleurs neuropathiques centrales
- Céphalées / migraine
- Douleurs pelviennes
- Douleurs abdominales
- Fibromyalgie
- Algodystrophie
- Autre :

4- Cette pathologie est-elle évolutive (expliquant une éventuelle évolution des douleurs du patient) ?
 Oui Non
 Commentaire :

5- Quels sont les analgésiques pris par le patient ?

Nom	Dosage	Forme	Posologie	Fréquence *	Depuis...

* fréquence :
 A : tous les jours
 B : une ou plusieurs fois par semaine
 C : une ou plusieurs fois par mois

6- Pensez-vous que le traitement soulage efficacement les douleurs de ce patient ?
 Oui Non Ne sait pas
 Commentaire :

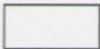
7- Selon vous, le patient présente-t-il un comportement problématique vis-à-vis d'un de ces médicaments ?
 Oui Non Ne sait pas

*Si « Oui », quel type de comportement ?

- Mésusage (utilisation non-conforme aux recommandations : dose, durée, voie d'administration)
- Usage détourné (utilisation volontaire à des fins autres que l'antalgie : recherche de bien-être, apaisement, amélioration de l'humeur, effet stimulant...)
- Abus (augmentation des doses ou des durées de traitement entraînant des conséquences néfastes sur la santé)
- Dépendance

Précisez (médicaments, etc...) :

Tournez SVP 1/3



8- Le patient présente-t-il un ou plusieurs des critères suivants ? (Critères de dépendance DSM-IV)

- a. *Tolérance (besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir le même effet qu'en début du traitement)*
Oui Non Ne sait pas
- b. *Syndrome de sevrage, OU prise de la substance (ou d'une substance apparentée) pour éviter ou soulager ce syndrome de sevrage*
Oui Non Ne sait pas
- c. *Prise de la substance en quantité plus importante OU pendant une période plus prolongée que prévu*
Oui Non Ne sait pas
Si oui, pour quelle(s) raison(s) :
- d. *Désir persistant OU efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance*
Oui Non Ne sait pas
- e. *Beaucoup de temps passé à utiliser la substance, se la procurer, ou à récupérer de ses effets*
Oui Non Ne sait pas
- f. *Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou de loisir du à l'usage de la substance*
Oui Non Ne sait pas
- g. *Poursuite de l'utilisation malgré la connaissance des risques pour la santé*
Oui Non Ne sait pas

9- Le patient a-t-il présenté l'un des comportements suivants ? (Critères de Portenoy - Pseudoaddiction)

- a. *Demande insistante d'analgésiques et/ou préoccupations importantes concernant la pérennité de leur obtention :*
Oui Non Ne sait pas
- b. *Augmentation des doses sans avis médical :*
Oui Non Ne sait pas
- c. *Poursuite de la prise du médicament malgré des effets indésirables importants :*
Oui Non Ne sait pas
- d. *Utilisation des analgésiques pour traiter des symptômes autres que la douleur :*
Oui Non Ne sait pas
- e. *Prise du médicament même les jours où la douleur n'est pas ressentie :*
Oui Non Ne sait pas
- f. *Manipulation du médecin ou d'autres membres de l'équipe médicale dans le but d'obtenir plus de médicaments (exagération ou simulation de la douleur, falsification d'ordonnance...) :*
Oui Non Ne sait pas
- g. *Utilisation non autorisée d'autres substances durant le traitement par opioïdes (dont l'alcool et les sédatifs/hypnotiques) :*
Oui Non Ne sait pas

Préciser :

10- À votre connaissance, le patient présente-t-il :

- *Des antécédents psychiatriques (anxiété, dépression, troubles bipolaires, troubles psychotiques, schizophrénie...) ? :*
Oui Non Ne sait pas

Préciser :

- *Des troubles de la personnalité ?*

Oui Non Ne sait pas

Préciser :

▪ *Des antécédents personnels traumatiques (physiques ou psychiques) ?*

Oui

Non

Ne sait pas

Préciser :

▪ *Environnement (familial, personnel, professionnel...) particulièrement stressant ou anxiogène ? :*

Oui

Non

Ne sait pas

Préciser :

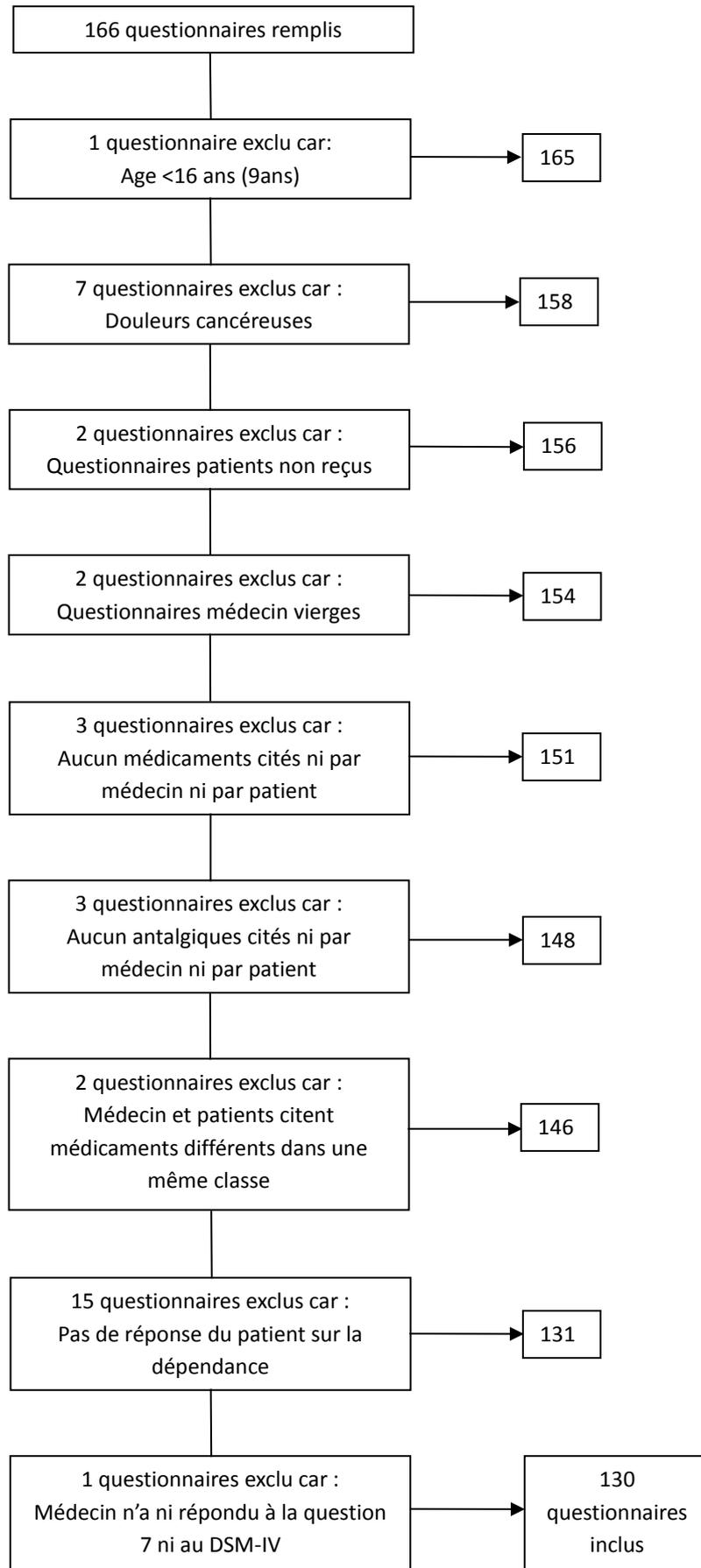
Commentaires :

.....
.....

NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PARTICIPATION

Cachet ou nom du médecin

Annexe 4: Questionnaires inclus



Annexe 5: Description de la consommation de médicaments par classe ATC et en fonction de la dépendance d'après les patients

classeN02_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance								
	Non			Oui			Tout		
	% N		% colonne	% N		% colonne	% N		% colonne
	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	
N02 (Q patients)									
0	22	81.5	26.5	5	18.5	10.6	27	100	20.8
1	61	59.2	73.5	42	40.8	89.4	103	100	79.2
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

classeN03_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance								
	non			oui			Tout		
	% N		% colonne	% N		% colonne	% N		% colonne
	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	
N03 (Q patients)									
0	59	66.3	71.1	30	33.7	63.8	89	100	68.5
1	24	58.5	28.9	17	41.5	36.2	41	100	31.5
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeN02_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv	Conclusion	Chi2	Pv	Conclusion
				Chi2	Fisher	Fisher	Fisher	Fisher
N02 (Q patients)	130	4.591	1	.032	Liaison	.042	Liaison	

Test du Chi2 d'indépendance de classeN03_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv	Conclusion	Chi2	Pv	Conclusion
				Chi2	Fisher	Fisher	Chi2	Fisher
N03 (Q patients)	130	.7314	1	.392	Indépendance	.435	Indépendance	

classeN06_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance								
	non			oui			Tout		
	% N		% colonne	% N		% colonne	% N		% colonne
	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	
N06 (Q patients)									
0	66	68.0	79.5	31	32.0	66.0	97	100	74.6
1	17	51.5	20.5	16	48.5	34.0	33	100	25.4
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeN06_pat versus conclusion_dpdance

Test du Chi2 d'indépendance de classeN06_med versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv	Conclusion	Chi2	Pv	Conclusion
				Chi2	Fisher	Fisher	Chi2	Fisher
classeN06_med	130	2.639	1	.104	Indépendance	.134	Indépendance	

classeM01_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance								
	non			oui			Tout		
	% N		% colonne	% N		% colonne	% N		% colonne
	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	ligne	colonne	
M01 (Q patients)									
0	68	63.6	81.9	39	36.4	83.0	107	100	82.3
1	15	65.2	18.1	8	34.8	17.0	23	100	17.7
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeM01_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv	Conclusion	Chi2	Pv	Conclusion
				Chi2	Fisher	Fisher	Chi2	Fisher
M01 (Q patients)	130	.0228	1	.880	Indépendance	1.000	Indépendance	

Annexe 6: Description de la consommation de médicaments par classe antalgique et en fonction de la dépendance d'après les patients

classeAOP2_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance (Patient + Médecin)								
	non			oui			Tout		
	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne
classeAOP2_pat									
0	49	68.1	59.0	23	31.9	48.9	72	100	55.4
1	34	58.6	41.0	24	41.4	51.1	58	100	44.6
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAOP2_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	PvConclusion Fisher
classeAOP2_pat	130	1.239	1	.2657	Indépendance	.2773

classeAOP3_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance (Patient + Médecin)								
	non			oui			Tout		
	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne
classeAOP3_pat									
0	73	71.6	88.0	29	28.4	61.7	102	100	78.5
1	10	35.7	12.0	18	64.3	38.3	28	100	21.5
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAOP3_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	PvConclusion Fisher
classeAOP3_pat	130	12.24	1	.0005	Liaison	.0008

classeANO_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance (Patient + Médecin)								
	non			oui			Tout		
	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne
classeANO_pat									
0	46	59.7	55.4	31	40.3	66.0	77	100	59.2
1	37	69.8	44.6	16	30.2	34.0	53	100	40.8
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeANO_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	PvConclusion Fisher
classeANO_pat	130	1.379	1	.2402	Indépendance	.2691

classeAntiE_pat / conclusion_dpdance

	Dépendance (Patient + Médecin)								
	non			oui			Tout		
	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne
classeAntiE_pat									
0	60	65.2	72.3	32	34.8	68.1	92	100	70.8
1	23	60.5	27.7	15	39.5	31.9	38	100	29.2
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAntiE_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	PvConclusion Fisher
classeAntiE_pat	130	.2564	1	.6126	Indépendance	.6893

**classeAntiD_pat / conclusion_dpdance
classeAntiD_med / conclusion_dpdance**

	Dépendance (Patient + Médecin)								
	non			oui			Tout		
	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne	N	% ligne	% colonne
classeAntiD_pat	75	65.2	90.4	40	34.8	85.1	115	100	88.5
1	8	53.3	9.6	7	46.7	14.9	15	100	11.5
Tout	83	63.8	100	47	36.2	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAntiD_pat versus conclusion_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	PvConclusion Fisher
classeAntiD_pat	130	.8119	1	.3676	Indépendance	.4003

Annexe 7: Description de la consommation de médicaments par classe ATC et en fonction de la concordance d'après les patients

classeN02_pat / concord_dpdance

	Concordance dépendance entre patient et médecin								
	non			oui			Tout		
	%	%	%	%	%	%	%		
	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne
classeN02_pat	4	14.8	12.1	23	85.2	23.7	27	100	20.8
1	29	28.2	87.9	74	71.8	76.3	103	100	79.2
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeN02_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv		PvConclusion	
				Chi2	Conclusion	Chi2	Fisher
classeN02_pat	130	2.010	1	.1563	Indépendance	.2154	Indépendance

classeN03_pat / concord_dpdance

	Concordance dépendance entre patient et médecin								
	non			oui			Tout		
	%	%	%	%	%	%	%		
	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne
classeN03_pat	18	20.2	54.5	71	79.8	73.2	89	100	68.5
1	15	36.6	45.5	26	63.4	26.8	41	100	31.5
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeN03_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv		PvConclusion	
				Chi2	Conclusion	Chi2	Fisher
classeN03_pat	130	3.967	1	.0464	Liaison	.0537	Indépendance

classeN06_pat / concord_dpdance

	Concordance dépendance entre patient et médecin								
	non			oui			Tout		
	%	%	%	%	%	%	%		
	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne
classeN06_pat	21	21.6	63.6	76	78.4	78.4	97	100	74.6
1	12	36.4	36.4	21	63.6	21.6	33	100	25.4
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeN06_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv		PvConclusion	
				Chi2	Conclusion	Chi2	Fisher
classeN06_pat	130	2.815	1	.0934	Indépendance	.1081	Indépendance

classeM01_pat / concord_dpdance

	Concordance dépendance entre patient et médecin								
	non			oui			Tout		
	%	%	%	%	%	%	%		
	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne	N	ligne	colonne
classeM01_pat	26	24.3	78.8	81	75.7	83.5	107	100	82.3
1	7	30.4	21.2	16	69.6	16.5	23	100	17.7
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeM01_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv		PvConclusion	
				Chi2	Conclusion	Chi2	Fisher
classeM01_pat	130	.3763	1	.5396	Indépendance	.5994	Indépendance

Annexe 8: Description de la consommation de médicaments par classe antalgique et en fonction de la concordance d'après les patients

classeAOP3_pat / concord_dpdance

classeAOP2_pat / concord_dpdance

Concordance dépendance entre patient et médecin

	non		oui		Tout				
	%	%	%	%	%	%			
	N	colonne	N	colonne	N	colonne			
<i>classeAOP2_pat</i>									
0	16	22.2	48.5	56	77.8	57.7	72	100	55.4
1	17	29.3	51.5	41	70.7	42.3	58	100	44.6
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Concordance dépendance entre patient et médecin

	non		oui		Tout				
	%	%	%	%	%	%			
	N	colonne	N	colonne	N	colonne			
<i>classeAOP3_pat</i>									
0	22	21.6	66.7	80	78.4	82.5	102	100	78.5
1	11	39.3	33.3	17	60.7	17.5	28	100	21.5
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAOP2_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	Chi2	Pv Fisher	Conclusion
classeAOP2_pat	130	.8521	1	.3560	Indépendance	.4193	Indépendance	

Test du Chi2 d'indépendance de classeAOP3_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	Chi2	Pv Fisher	Conclusion
classeAOP3_pat	130	3.641	1	.0564	Indépendance	.0842	Indépendance	

classeANO_pat / concord_dpdance

Concordance dépendance entre patient et médecin

	non		oui		Tout				
	%	%	%	%	%	%			
	N	colonne	N	colonne	N	colonne			
<i>classeANO_pat</i>									
0	20	26.0	60.6	57	74.0	58.8	77	100	59.2
1	13	24.5	39.4	40	75.5	41.2	53	100	40.8
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

classeAntiE_pat / concord_dpdance

Concordance dépendance entre patient et médecin

	non		oui		Tout				
	%	%	%	%	%	%			
	N	colonne	N	colonne	N	colonne			
<i>classeAntiE_pat</i>									
0	20	21.7	60.6	72	78.3	74.2	92	100	70.8
1	13	34.2	39.4	25	65.8	25.8	38	100	29.2
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeANO_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	Chi2	Pv Fisher	Conclusion
classeANO_pat	130	.0346	1	.8523	Indépendance	1.000	Indépendance	

Test du Chi2 d'indépendance de classeAntiE_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	Chi2	Pv Fisher	Conclusion
classeAntiE_pat	130	2.208	1	.1373	Indépendance	.1832	Indépendance	

classeAntiD_pat / concord_dpdance

Concordance dépendance entre patient et médecin

	non		oui		Tout				
	%	%	%	%	%	%			
	N	colonne	N	colonne	N	colonne			
<i>classeAntiD_pat</i>									
0	27	23.5	81.8	88	76.5	90.7	115	100	88.5
1	6	40.0	18.2	9	60.0	9.3	15	100	11.5
Tout	33	25.4	100	97	74.6	100	130	100	100

Test du Chi2 d'indépendance de classeAntiD_pat versus concord_dpdance

question	N	Chi2	DDL	Pv Chi2	Conclusion	Chi2	Pv Fisher	Conclusion
classeAntiD_pat	130	1.912	1	.1667	Indépendance	.2071	Indépendance	

- [1]M. Pohl, "Douleur," Juillet-2011, <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>
- [2]ANSM, "Analyse des ventes de médicaments en France en 2013," Juin 2014.
- [3]F. Boureau, *Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs*. Paris: Med-Line éd., 2004.
- [4]D. Bouhassira and B. Calvino, *Douleurs physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Rueil-Malmaison: Arnette, 2009.
- [5]Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, and others, "Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire," *Paris ANAES*, 1999.
- [6]Haute Autorité de Santé, "Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient," *St.-Denis Plaine HAS*, 2008.
- [7]M. Chauvin, "Physiologie et pharmacologie de la douleur," *Essent.*, vol. 2006, pp. 323–334, 2006.
- [8]D. Le Bars and J.-C. Willer, "Physiologie de la douleur," *EMC-Anesth.-Réanimation*, vol. 1, no. 4, pp. 227–266, 2004.
- [9]R. Maldonado, "Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues," *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 68, no. 1, pp. 3–11, Jan. 2010.
- [10]B. Calvino and R. M. Grilo, "Le contrôle central de la douleur," *Rev. Rhum.*, vol. 73, no. 1, pp. 10–18, Jan. 2006.
- [11]C. Caulin and Vidal SA, *Vidal Recos: recommandations en pratique, 2012 : 165 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2011.
- [12]"Comment bien prescrire un opioïde fort dans les douleurs sévères? n°1," *Wolters Kluwer Fr. Ed. Médicales*.
- [13]C. Nehmé, "La douleur neuropathique: un défi pour les soignants," *J. Assoc. FSI-USJ*, 2006.
- [14]"An update on the drug treatment of neuropathic pain. Part 1: antidepressants," *Drug Ther. Bull.*, vol. 50, no. 10, pp. 114–117, Oct. 2012.
- [15]R. Baron, A. Binder, and G. Wasner, "Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 8, pp. 807–819, Aug. 2010.
- [16]"La douleur dysfonctionnelle." [Online]. Available: <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-dysfonctionnelle>. [Accessed: 19-May-2015].
- [17]"Fibromyalgie," *Société Française de Rhumatologie*. [Online]. Available: <http://www.rhumatologie.asso.fr>. [Accessed: 19-May-2015].

- [18]“Les antalgiques,” *Cah. Form. Monit. Pharm.*, no. 2977, Mar. 2013.
- [19]H. Vuillet-A-Ciles, J. Buxeraud, and Y. Nouaille, “Les antalgiques en pratique courante,” *Actual. Pharm.*, vol. 52, no. 527, pp. 35–38, 2013.
- [20]“<http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>.” .
- [21]P. Dharmshaktu, V. Tayal, and B. S. Kalra, “Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 52, no. 1, pp. 6–17, Jan. 2012.
- [22]N. B. Finnerup, S. H. Sindrup, and T. S. Jensen, “The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain,” *Pain*, vol. 150, no. 3, pp. 573–581, Sep. 2010.
- [23]J. A. Micó, D. Ardid, E. Berrocoso, and A. Eschalier, “Antidepressants and pain,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 27, no. 7, pp. 348–354, juillet 2006.
- [24]“An update on the drug treatment of neuropathic pain. Part 2: antiepileptics and other drugs,” *Drug Ther. Bull.*, vol. 50, no. 11, pp. 126–129, Nov. 2012.
- [25][Online]. Available: <http://www.sante.gouv.fr/consulter-les-termes-associes-au-medicament.html>. [Accessed: 14-May-2015].
- [26]W. E. C. on D. Dependence and W. H. Organization, “Comité OMS d’ experts de la pharmacodépendance [réuni à Genève du 1er au 7 octobre 1968],” 1969.
- [27]*Décret no 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 (deuxième partie : Décrets en Conseil d’Etat)*. 1999.
- [28]“Pharmacodépendance : facteurs génétiques et épigénétiques.” [Online]. Available: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=31>. [Accessed: 14-May-2015].
- [29]D. A. Fishbain, B. Cole, J. Lewis, H. L. Rosomoff, and R. S. Rosomoff, “What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review,” *Pain Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 444–459, May 2008.
- [30]E. A. Warner, “Opioids for the Treatment of Chronic Noncancer Pain,” *Am. J. Med.*, vol. 125, no. 12, pp. 1155–1161, Dec. 2012.
- [31]B. A. Martell, P. G. O’Connor, R. D. Kerns, W. C. Becker, K. H. Morales, T. R. Kosten, and D. A. Fiellin, “Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, no. 2, pp. 116–127, Jan. 2007.

- [32]J. Lusher, J. Elander, D. Bevan, P. Telfer, and B. Burton, "Analgesic addiction and pseudoaddiction in painful chronic illness," *Clin. J. Pain*, vol. 22, no. 3, pp. 316–324, Apr. 2006.
- [33]J. Højsted and P. Sjøgren, "Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review," *Eur. J. Pain*, vol. 11, no. 5, pp. 490–518, Jul. 2007.
- [34]J. C. Ballantyne and K. S. LaForge, "Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain," *Pain*, vol. 129, no. 3, pp. 235–255, Jun. 2007.
- [35]M. Kahan, A. Srivastava, L. Wilson, D. Gourlay, and D. Midmer, "Misuse of and dependence on opioids: study of chronic pain patients," *Can. Fam. Physician Médecin Fam. Can.*, vol. 52, no. 9, pp. 1081–1087, Sep. 2006.
- [36]A. française de sécurité sanitaire des produits de santé and others, "Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses," *St.-Denis AFSSAPS*, 2004.
- [37]F. A. Filipetto, C. P. Zipp, and J. S. Coren, "Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior," *J. Am. Osteopath. Assoc.*, vol. 110, no. 10, pp. 605–607, Oct. 2010.
- [38]M. Gahr, R. W. Freudenmann, C. Hiemke, M. A. Kölle, and C. Schönfeldt-Lecuona, "Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, no. 6, pp. 1335–1342, Jun. 2013.
- [39]"Comité technique des CEIP - CT022013023 du 11/07/13."
- [40]F. Schifano, "Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern?," *CNS Drugs*, vol. 28, no. 6, pp. 491–496, Jun. 2014.
- [41]"Comité technique des CEIP - CT022014053 du 18/11/14."
- [42]D. Bouhassira, M. Lantéri-Minet, N. Attal, B. Laurent, and C. Touboul, "Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population," *Pain*, vol. 136, no. 3, pp. 380–387, Jun. 2008.
- [43]*Système limbique*. <http://www.neuromedia.ca/le-systeme-limbique/>
- [44]"Echelle FiRST." [Online]. Available: <http://www.institut-upsa-douleur.org/iudtheque/outils-evaluation-de-la-douleur/echelles-adultes/echelle-first>.
- [45]"<http://www.medecine-des-arts.com/Douleur-et-pratiques-artistiques.html>." .
- [46]"<http://toucher92.e-monsite.com/pages/i-le-toucher-une-affaire-de-capteurs/2-sous-la-peau-des-recepteurs-somatosensoriels.html>." .
- [47]"Comment bien prescrire un opioïde fort dans les douleurs sévères? n°2," *Wolter KLuwer Fr. Ed. Médicales*.

[48]A. Goodman, "Addiction: definition and implications," *Br. J. Addict.*, vol. 85, no. 11, pp. 1403–1408, Nov. 1990.

TITLE : Opioids analgesics and drugs for neuropathic pain : study on the comparison between diagnosis of addiction and the perception of the patient. Factors potentially associated with this addiction.

ABSTRACT

Pain is a complex multidimensional phenomenon. There are different pharmacological treatment strategies according to the type of pain but some of these treatments, in particular opioid analgesics, are at risk of developing pharmacodependence. According to the results of a pilot cross-sectional study on nonmalignant chronic pain conducted in pain treatment centres of Midi-Pyrénées area, there is a poor agreement between the physician's diagnosis and the patient's perception of pharmacodependence. In the present manuscript, we discuss the socio-demographic characteristic differences between pharmacodependent and not dependent included patients. Differences between the characteristics of pain and analgesics used are also discussed. Those characteristics are also discussed according to the agreement of the diagnosis of pharmacodependence by the physicians with the perception of such a dependence of the patients. This work has been conducted with the perspective of identifying patients at risk of pharmacodependence and to adapt their clinical care.

KEY WORDS

Analgesics, opioids, antiepileptic, chronic noncancer pain, neuropathic pain, addiction, risk factors

AUTEUR : Mélanie GAGO

TITRE : Antalgiques opioïdes et médicaments de la douleur neuropathique : étude sur la concordance entre le diagnostic de pharmacodépendance et la perception du patient. Facteurs potentiellement associés à cette pharmacodépendance.

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Anne ROUSSIN

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, le 30 Novembre 2015

RESUME

La douleur est un phénomène multidimensionnel complexe. Il existe différentes stratégies de traitement pharmacologique suivant le type de douleur mais certains de ces traitements, notamment les antalgiques opioïdes, sont à risque d'entraîner une pharmacodépendance. D'après les résultats d'une étude transversale pilote portant sur la douleur chronique non cancéreuse et menée dans les Centres d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Midi-Pyrénées, la concordance entre le diagnostic de pharmacodépendance des médecins et la perception qu'en ont les patients est faible. Dans ce mémoire, sont discutées les différences de caractéristiques socio-démographiques entre les patients inclus qui présentent une dépendance à leur traitement antalgique et les patients qui ne sont pas pharmacodépendants. Sont également discutées les différences de caractéristiques des douleurs et de consommation d'antalgiques entre les deux groupes de patients. Ces caractéristiques sont également discutées en fonction de la concordance entre le diagnostic de pharmacodépendance des médecins et la perception qu'en ont les patients. Ce travail a été mené dans la perspective clinique de pouvoir cibler les patients les plus à risque de présenter une pharmacodépendance et adapter leur prise en charge.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES

Antalgiques, opioïdes, antiépileptiques, douleurs chroniques non cancéreuses, douleurs neuropathiques, pharmacodépendance, facteurs de risque.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Université Toulouse 3 – Faculté des sciences pharmaceutiques

35, chemins des Maraîchers

31400 Toulouse