

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

ANNEE : 2021

THESES 2021 TOU3 2041

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**MAILLARD Benjamin**

**PERCEPTION DU DEGRE DE PREJUDICE DES ANTALGIQUES  
D'APRES L'ECHELLE DE QUANTIFICATION DE LA  
CONSOMMATION DES MEDICAMENTS : UNE ENQUETE  
MENEES AUPRES DE PHARMACOLOGUES ET D'ETUDIANTS  
EN PHARMACIE DU PARCOURS OFFICINE**

Lundi 12 juillet 2021

Directrice de thèse : Mme ROUSSIN Anne

**JURY**

Président : Mme ROUSSIN Anne  
1er assesseur : Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse  
2ème assesseur : Mme DURRIEU Geneviève  
3ème assesseur : Mme PONTE Camille

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| Mme BARRE A.     | Biologie Cellulaire  |
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. GAIRIN J.E.   | Pharmacologie        |
| Mme NEPVEU F.    | Chimie analytique    |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire  |
| M. SALLES B.     | Toxicologie          |

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.          | Immunologie               |
| M. CESTAC P.           | Pharmacie Clinique        |
| M. CHATELUT E.         | Pharmacologie             |
| Mme DE MAS MANSAT V.   | Hématologie               |
| M. FAVRE G.            | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.          | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.           | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C.          | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.         | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.        | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.         | Parasitologie             |

**Universitaires**

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme BOUTET E.             | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| M. GUIARD B.              | Pharmacologie            |
| M. LETISSE F.             | Chimie pharmaceutique    |
| Mme MULLER-STAUMONT C.    | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K.   | Chimie analytique        |
| M. SEGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| Mme SIXOU S.              | Biochimie                |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie Thérapeutique     |

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N.           | Biochimie            |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUCH L.             | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C.   | Pharmacie Clinique   |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie            |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        |

### Universitaires

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*)              | Biophysique               |
| M. BOUJILA J. (*)           | Chimie analytique         |
| M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
| Mme CABOU C.                | Physiologie               |
| Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
| Mme CHAPUY-REGAUD S.        | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C.             | Immunologie               |
| Mme COSTE A. (*)            | Parasitologie             |
| Mme DERA EVE C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme ECHINARD-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 GADEA A.                | Pharmacognosie            |
| 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. LE NAOUR A.              | Toxicologie               |
| M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
| M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
| Mme MONFERRAN S.            | Biochimie                 |
| M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
| M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
| M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
| Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
| Mme TOURRETTE-DIALLO 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 LARGEAUD L.   | Immunologie          |
| M. LE LOUEDEC F.  | Pharmacologie        |
| M. MOUMENI A.     | Biochimie            |
| M. PAGES A.       | Pharmacie Clinique   |
| Mme SALABERT A.S  | Biophysique          |
| Mme TRIBAUDEAU L. | Droit Pharmaceutique |

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| M. François-Xavier TOUBLET | Chimie Thérapeutique |
|----------------------------|----------------------|

# Table des matières

|   |    |
|---|----|
| 1. Introduction.....  | 3  |
| a. Présentation des molécules antalgiques .....   | 4  |
| • Antalgiques non opioïdes .....  | 4  |
| • Antalgiques de palier II .....  | 6  |
| • Antalgiques de palier III .....   | 7  |
| • Antidépresseurs .....   | 9  |
| • Gabapentinoïdes .....   | 10 |
| • Antalgiques locaux .....  | 10 |
| b. Risques des antalgiques.....   | 12 |
| c. Part de subjectivité des professionnels de santé dans la perception du risque lié aux médicaments .....  | 14 |
| d. Présentation de la <i>Medication Quantification Scale</i> .....  | 16 |
| e. Objectifs de l'étude « Comparaison de la perception du degré de préjudice des antalgiques entre des pharmacologues expérimentés et des étudiants en pharmacie de la filière officine, en 5 <sup>ème</sup> année d'études » ..... | 19 |
| 2. Matériel et Méthode .....  | 20 |
| a. Questionnaire .....  | 20 |
| b. Procédure.....   | 20 |
| c. Participants .....   | 21 |
| d. Analyse statistique.....   | 21 |
| 3. Résultats .....  | 22 |
| a. Résultats des pharmacologues.....  | 22 |
| i. Résultats par classe pharmacologique .....   | 22 |
| ii. Résultats par molécule.....   | 24 |
| b. Résultats des étudiants en pharmacie .....   | 28 |
| i. Résultats par classe pharmacologique .....   | 28 |
| ii. Résultats par molécule.....   | 30 |
| c. Comparaison des résultats entre les deux groupes .....   | 33 |
| i. Comparaison des résultats par classe pharmacologique.....  | 33 |
| ii. Comparaison des résultats par molécule .....  | 34 |
| d. Comparaison des résultats avec les scores de Degré de Préjudice de la <i>Medication Quatification Scale</i> .....  | 36 |
| 4. Discussion .....   | 39 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| a.    | Au regard de la bibliographie.....   | 39 |
| b.    | Comparaison des résultats avec les scores de Degré de Préjudice de la <i>Medication Quantification Scale</i> ..... | 40 |
| c.    | Limites de l'étude.....  | 41 |
| 5.    | Conclusion .....   | 42 |
| 6.    | Bibliographie.....   | 44 |
| 7.    | Annexes.....   | 52 |
| a.    | Résultats détaillés.....   | 52 |
| i.    | Résultats des pharmacologues .....   | 52 |
| ii.   | Données statistiques détaillées par molécule.....  | 53 |
| iii.  | Données statistiques détaillées par classe pharmacologique .....   | 54 |
| iv.   | Résultats des étudiants en pharmacie.....  | 54 |
| v.    | Données statistiques détaillées par molécule.....  | 58 |
| vi.   | Données statistiques détaillées par classe pharmacologique .....   | 58 |
| vii.  | Comparaison des moyennes entre les groupes par molécule.....   | 59 |
| viii. | Comparaison des moyennes entre les groupes par classe.....   | 59 |
| b.    | Questionnaire .....  | 60 |

## Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CETD : Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur

EI : Effet Indésirable

MQS : Medication Quantification Scale

DdP : Degré de Préjudice

IMAO : Mono-Amine Oxydase

IRSNA : Inhibiteur mixte de Recapture de Sérotonine et de Noradrénaline

QCM : Quantification de la Consommation de Médicaments

## 1. Introduction

L'évaluation du risque médicamenteux est un processus inclus dans la procédure de mise sur le marché d'un nouveau produit de santé [1] mais aussi après commercialisation avec l'évaluation régulière de la balance entre les bénéfices et les risques que le médicament engendre. Par risque médicamenteux, comprenons les effets indésirables, mais également les risques d'abus, de dépendance, ou de toute autre effet susceptible d'altérer significativement la qualité de vie des patients.

La perception du préjudice d'une molécule est fortement subjective : de précédentes études ont mis en évidence que la vision du risque lié à des classes thérapeutiques variait à la fois entre des professionnels de santé et le grand public [2] et entre plusieurs spécialités médicales pour une même classe pharmacologique [3]. Plusieurs facteurs mis en évidence dans la littérature semblent entrer en jeu dans la vision du risque, en premier lieu l'expérience professionnelle et personnelle du répondant [4], [5].

La consommation de médicaments pour traiter la douleur a augmenté en France depuis plusieurs années [6]. La douleur constitue un des principaux motifs de consultation chez un généraliste [7], justifié par son importante prévalence : une enquête de 2014 menée sur 2006 personnes révèle que 92% des répondants avaient souffert d'une douleur au cours des 12 derniers mois, et 52% en souffraient encore [8]. Ainsi, la perception des risques liés aux médicaments revêt un impact particulier chez les professionnels de Santé impliqué dans les prescription et la dispensation de ces médicaments. Les pharmaciens d'officine sont particulièrement concernés de par leur rôle essentiel dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Pour un patient donné, l'évaluation des risques des médicaments qui lui sont prescrits est à la base de l'analyse critique des ordonnances par le pharmacien et des conseils qu'il prodigue au patient. Elle est fondée en premier lieu sur la connaissance des effets pharmacologiques des médicaments.

La première partie de ce manuscrit présentera les principales caractéristiques pharmacologiques des médicaments de la douleur nociceptive et de la douleur neuropathique, ainsi que des différents types de risques associés aux classes pharmacologiques utilisées. Dans un deuxième temps, nous présenterons une synthèse de la littérature existante sur la perception globale du risque médicamenteux en mettant en exergue la subjectivité de cette perception et sa variation au sein même des différentes spécialités médicales. Sur la base de ces données de la littérature

et de l'existence d'une échelle de quantification du risque associé à la consommation de médicaments antalgiques des patients (la *MQS*), nous avons mené une enquête auprès de pharmacologues cliniciens spécialisés dans l'évaluation du risque médicamenteux et d'étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie se destinant au métier de pharmacien d'officine. L'objectif de cette étude observationnelle était de comparer entre ces deux groupes la perception du préjudice induit par les médicaments des douleurs nociceptives et neuropathiques.

#### a. Présentation des molécules antalgiques

En France, une vingtaine de molécules ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication de la douleur, aiguë ou chronique [9]. Deux grands groupes se distinguent : les antalgiques classiques, prescrits pour les douleurs nociceptives [10], et les médicaments de la douleur neuropathique [11], qui comprennent des molécules issues d'autres classes thérapeutiques comme les antidépresseurs ou les anticonvulsivants.

- Antalgiques non opioïdes
  - Paracétamol et néfopam

Molécule parmi les plus prescrites et utilisées au monde, le paracétamol présente des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Son mécanisme d'action, encore non complètement élucidé, s'exerce au niveau central : potentialisation des neurones sérotoninergiques ayant un effet inhibiteur sur la nociception, et diminution des prostaglandines par inhibition faible des Cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) [12] [13] [14].

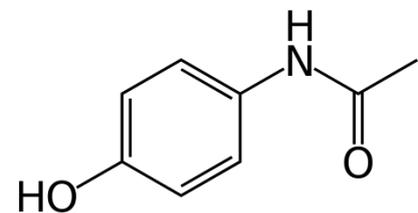


Figure 1 : Structure du paracétamol

Il semblerait qu'une action des métabolites du paracétamol puisse être responsable de son effet antalgique : après une hydrolyse hépatique, le métabolite du paracétamol serait couplé à l'acide arachidonique dans le cerveau [15]. Cette nouvelle molécule, appelée AM404, aurait plusieurs effets pharmacologiques : activation indirecte du récepteur aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, inhibition des récepteurs à la capsaïcine TRPV<sub>1</sub> et du canal calcium Cav3.2 [15].

Les effets indésirables du paracétamol aux doses recommandées sont rares. La dose maximale chez un adulte d'âge inférieur à 75 ans avec fonction hépatique non altérée est de quatre grammes par jour. Un surdosage entraîne une insuffisance hépatique grave, pouvant conduire au décès du patient [16]. Le risque de surdosage est d'autant plus important que le paracétamol

est présent seul ou en association dans de nombreuses spécialités, dont certaines à prescription médicale facultative [17].

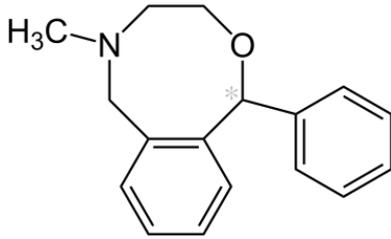


Figure 2 : Structure du néfopam

Le néfopam, contenu dans la spécialité ACUPAN<sup>®</sup>, est le seul autre antalgique de palier I qui ne soit pas un anti-inflammatoire. Son mécanisme d'action est mal connu. Son effet antalgique passerait par les systèmes monoaminergiques [18], [19] et par inhibition des canaux sodiques voltage dépendants [20].

Il est uniquement disponible sous forme injectable ou buvable [17]. Son profil d'effets indésirables est plus prononcé que celui du paracétamol : les nausées et somnolences sont très fréquentes, et les effets atropiniques sont fréquents [18]. Il reste cependant une bonne alternative en cas de douleurs modérées.

#### ○ Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

Les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS), classe pharmacologique regroupant cinq familles chimiques (les dérivés de l'acide salicylique, dérivés arylcarboxyliques, dérivés indoliques, dérivés oxicams, et les coxibs), représente la deuxième grande catégorie d'antalgiques de palier I. Quatre d'entre eux ont une AMM dans le traitement de la douleur : l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène.

Leur mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition des COX-1 et COX-2, diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines [19], [20]. Cet effet va indirectement diminuer la douleur en limitant la production de messagers stimulant les nocicepteurs. Bien qu'ils soient largement utilisés (l'aspirine et l'ibuprofène étant même disponibles en prescription médicale facultative), les AINS restent une classe nécessitant une vigilance particulière.

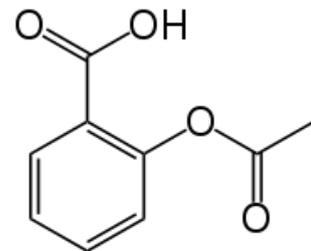


Figure 3 : Structure de l'aspirine

De nombreux effets indésirables leurs sont imputés, parfois graves. Les plus fréquents sont d'ordre digestif : en plus des épigastralgies, ils peuvent provoquer des ulcères, voire des hémorragies digestives [15]. Ils sont également néphrotoxiques, hépatotoxiques et responsables de réactions allergiques (celles-ci allant du simple rash ou urticaire au syndrome de Stevens-Johnson) [16].

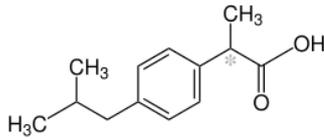


Figure 4 : Structure de l'ibuprofène

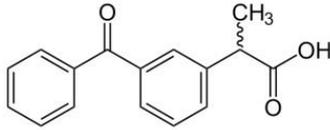


Figure 5 : Structure du kétoprofène

Ils font ainsi l'objet de plusieurs contre-indications pour limiter les interactions ou effets indésirables graves : antécédent d'ulcère gastro-duodéal, insuffisance rénale ou hépatique sévère. Les interactions pharmacologiques sont nombreuses, et peuvent poser problème du fait de l'automédication permise par la disponibilité de ces molécules.

Parmi ces interactions, nous pouvons citer les médicaments de la coagulation (risque hémorragique digestif), les médicaments dont l'élimination rénale est primordiale pour limiter leur toxicité (comme la metformine, le lithium ou le méthotrexate) ou encore les immunosuppresseurs néphrotoxiques (potentialisation du risque d'insuffisance rénale).

- Antalgiques de palier II

A partir du palier II, les antalgiques font tous partie de la famille des opioïdes. Les « opioïdes faibles » présentent les mêmes propriétés pharmacologiques et thérapeutiques que les antalgiques de palier III, mais avec une efficacité moindre. La codéine et la dihydrocodéine présentent également un fort tropisme antitussif, indiqué pour les toux sèches [25]. Parmi les molécules composant cette famille, cinq sont principalement utilisées : la codéine et son dérivé la dihydrocodéine, l'opium (sous forme de poudre), le tramadol et la buprénorphine.

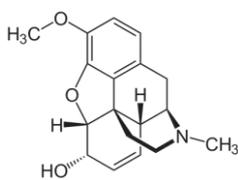


Figure 7 : Structure de la codéine

Le mécanisme d'action des opioïdes repose sur leur effet agoniste des récepteurs aux opioïdes, ce qui augmente le seuil de perception de la douleur. Ces récepteurs sont localisés à de nombreux endroits de l'organisme, expliquant les effets secondaires des opioïdes (notamment l'effet antitussif et constipant) [26].

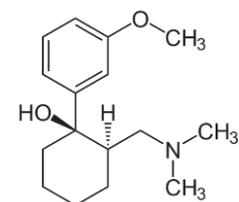


Figure 8 : Structure du tramadol

A l'exception de l'aspirine, ils présentent également un risque pro-thrombotique [23]. En outre, ils sont formellement contre-indiqués à partir du sixième mois de grossesse car ils peuvent provoquer une fermeture du canal artériel et un oligoamnios, l'un et l'autre étant potentiellement létaux pour le fœtus [24].

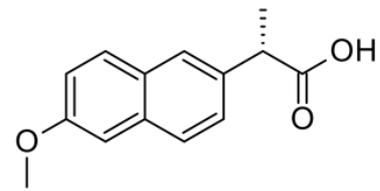


Figure 6 : Structure du naproxène

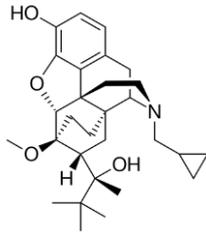


Figure 9 : Structure de la buprénorphine

Les opioïdes ont un socle commun d'effets indésirables. Les principaux effets indésirables sont : somnolence, nausées/vomissement, constipation[27].

Ils peuvent induire un syndrome de sevrage à l'arrêt d'un traitement prolongé. Le risque de dépression respiratoire sévère est moindre qu'avec les antalgiques de palier III, mais bien présent en cas de surdosage.

Le tramadol et la codéine possèdent la particularité pharmacocinétique d'être métabolisé par le CYP2D6, qui est sujet à un polymorphisme génétique [28], [29], [30]. Les métaboliseurs ultra-rapides seront plus sujets aux effets indésirables opioïdes, principalement de type nausées/vomissements, somnolence, constipation et rétention urinaire [31].

Le tramadol présente aussi un risque majoré de convulsion par rapport aux autres antalgiques de palier II, ce qui le rend difficile d'utilisation chez le sujet épileptique [32]. De plus, de par son effet d'inhibition de la sérotonine et de la noradrénaline, il présente des effets indésirables plus marqués que la codéine, notamment les nausées et les vomissements.

La prescription des opioïdes faibles présente plusieurs contre-indications ou précautions d'emploi. Ils sont à proscrire en cas d'insuffisance hépatique, respiratoire ou rénale sévère, et l'utilisation concomitante d'autres opioïdes ou d'alcool est à déconseiller car elle potentialise les effets indésirables.

- Antalgiques de palier III

Les antalgiques de palier III, autrement appelés « opioïdes forts », sont considérés comme les molécules les plus efficaces dans le traitement de la douleur de forte intensité.

La morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone (dérivés directs de la morphine) et le fentanyl représentent les opioïdes de palier III les plus prescrits en France. Comme les antalgiques de palier II, ils agissent en inhibant les neurones impliqués dans la transmission nociceptive et ils entraînent constipation, nausées et vomissement, et somnolence.

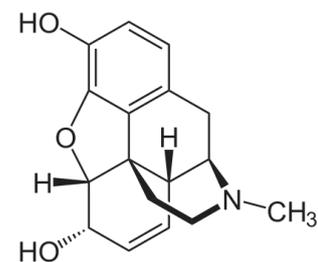
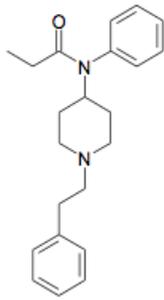


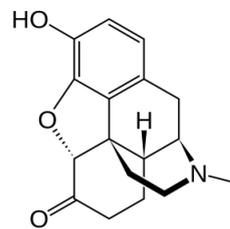
Figure 10 : Structure de la morphine



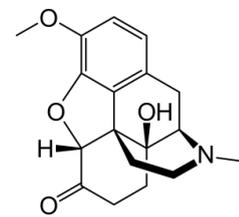
**Figure 11 : Structure du fentanyl**

En cas de surdosage, les antalgiques de palier III provoquent des détresses respiratoires, avec diminution de la fréquence respiratoire et parfois apnée [33]. Cet effet est dû à la diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub>. C'est l'effet indésirable le plus craint et le plus souvent responsable d'hospitalisation ou de décès lors de surdosage. Le tableau clinique d'un surdosage comporte en général une détresse respiratoire, un myosis, une hypotension, suivi d'un coma avec hypothermie. Son traitement impose l'administration d'un antidote, la naloxone (antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes) [34], [35].

Comme pour les opioïdes de palier II, en cas d'arrêt brutal, un syndrome de sevrage est caractérisé par de nombreux symptômes comme une mydriase, des sueurs, suivis d'une agitation, tremblements, insomnie, douleurs musculaires, vasodilatation, douleurs abdominales, vomissements, tachycardie et hypertension.



**Figure 12 : Structure de l'hydromorphone**



**Figure 13 : Structure de l'oxycodone**

Ainsi les patients souhaitant diminuer ou arrêter leur traitement devront suivre une désescalade progressive, étalée parfois sur plusieurs mois.

A l'instar des antalgiques de palier II, l'utilisation de ces molécules fait l'objet de précautions d'emploi et de contre-indications. Certaines interactions sont déconseillées : l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes (y compris de palier II), la consommation d'alcool, ainsi que les dépresseurs du système nerveux central (comme les benzodiazépines). De même des situations cliniques nécessitent une surveillance ou de grandes précautions d'emploi : insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire (une adaptation de dose ou une surveillance renforcée seront nécessaires), hypertension intracrânienne non contrôlée.

Du fait de leur index thérapeutique faible, et du risque d'abus très important, ils sont tous soumis à la réglementation des stupéfiants et sujets à des mesures de prescription et de dispensation contraignantes. L'ordonnance doit être sécurisée, leur durée de prescription ne peut pas excéder vingt-huit jours, et les ordonnances ne sont pas renouvelables.

- Antidépresseurs

Dans le contexte de la douleur neuropathique, les antidépresseurs ont démontré leur efficacité, en particulier les tricycliques, aussi appelés imipraminiques [36]. En France, trois antidépresseurs ont une AMM dans cette indication : l'amitriptyline, l'imipramine, et la duloxétine, un Inhibiteur mixte de Recapture de Sérotonine et Noradrénaline (IRSNA) [11]. L'action sur la douleur neuropathique est liée à l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [37], [38].

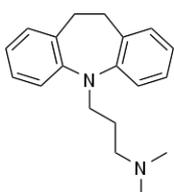


Figure 14 : Structure de l'imipramine

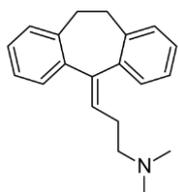


Figure 15 : Structure de l'amitriptyline

Les tricycliques doivent leur nom à leur structure chimique, deux cycles benzéniques entourant un cycloheptane. Leur chef de file et première spécialité, l'imipramine, a donné son nom à l'autre appellation de cette famille pharmacologique.

Ligands peu spécifiques, ils se fixent sur de nombreux récepteurs, expliquant à la fois leur spectre thérapeutique et leurs effets indésirables. De plus ce sont des antagonistes des récepteurs H<sub>1</sub> à l'histamine ainsi que des antagonistes des récepteurs muscariniques.

Ainsi, les molécules de cette famille présentent un profil d'effets indésirable assez divers : tremblements, insomnie, et prise de poids (du fait de leurs propriétés antihistaminiques). S'y ajoutent des poussées d'hypotension, sueurs nocturnes, diminution de la libido et les symptômes d'un syndrome atropinique, pouvant parfois être grave (bouche sèche, tachycardie, rétention urinaire, constipation, mydriase) [39]. Un surdosage entraîne une cardiotoxicité irréversible. L'association à des Inhibiteurs de Mono-Amine Oxydase (IMAO) est formellement contre-indiquée (à cause du risque élevé de syndrome sérotoninergique), de même qu'un glaucome à angle fermé (risque d'aggravation par les effets anticholinergiques).

Le troisième antidépresseur ayant une AMM pour la douleur neuropathique est la duloxétine, qui appartient à une autre famille pharmacologique : les IRSNA. Ils sont bien plus spécifiques des transporteurs sérotoninergiques et noradrénergique que les tricycliques. Le spectre d'effets indésirables est plus réduit que celui des imipraminiques, du fait de la meilleure sélectivité de la duloxétine.

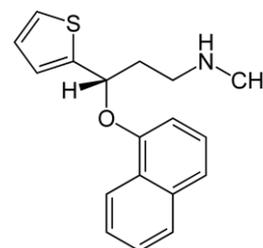


Figure 16 : Structure de la duloxétine

Les effets sont principalement digestifs : nausées, parfois constipation, anorexie. S’y ajoutent des vertiges, somnolence, sudation, troubles de la libido et augmentation de la pression artérielle. La duloxétine est contre-indiquée dans certains cas : insuffisance hépatique ou rénale sévère, association avec de l’adrénaline (risque d’hypertension paroxystique), ou un IMAO (risque de syndrome sérotoninergique) [40].

- Gabapentinoïdes

Outre les antidépresseurs, certains anticonvulsivants présentent également des propriétés antalgiques dans les douleurs neuropathiques. Une classe pharmacologique en particulier s’est démarquée : les gabapentinoïdes, constitués de la prégabaline et de la gabapentine [41], [42], [43].

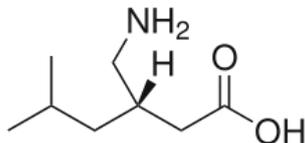


Figure 17 : Structure de la prégabaline

Comme le suggère leur nom, ces deux molécules ont une structure chimique analogue au GABA. Cependant ils n’agissent pas sur les récepteurs GABAergiques, mais inhibent un certain type de canaux calciques [44].

Leur action antalgique a été démontrée en particulier dans les neuropathies diabétiques [45]–[48] et les névralgies post-zostériennes [49]–[51]. Les effets indésirables sont globalement les mêmes : sédation, vertiges/étourdissements, fatigue, troubles neuropsychiatriques variés (hallucinations, confusion, nervosité, troubles du comportement et de la mémoire).

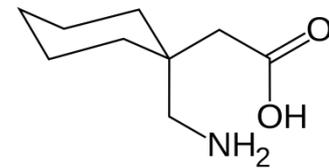


Figure 18 : Structure de la gabapentine

Un récent rapport d’addictovigilance alerte sur l’émergence d’un usage détourné de ces molécules, en particulier de la prégabaline, à des fins récréatives [52]. Leurs propriétés sédatives et psychoactives ainsi que leur moindre toxicité et difficulté d’approvisionnement (par rapport aux opioïdes) expliquent cet engouement. En réponse à ces mésusages, la prégabaline a fait l’objet d’un renforcement des mesures de dispensation en mai 2021 [53].

- Antalgiques locaux

Dans le traitement local de la douleur, deux spécialités sont principalement utilisées : la lidocaïne et la capsaïcine. Se présentant toutes deux sous forme d’emplâtres, elles présentent des mécanismes d’action différents, car n’appartiennent pas à la même classe pharmacologique.

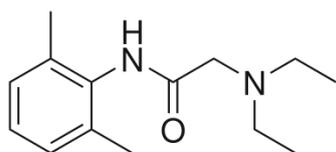


Figure 19 : Structure de la lidocaïne

La lidocaïne, chef de file des amino-amides, agit en bloquant la conduction nerveuse en inhibant des canaux sodiques dépendant du voltage [54]. Elle va ainsi perturber la transmission des signaux nociceptifs, augmentant sensiblement le seuil de perception de la douleur. Cette propriété est également utilisée en cardiologie, dans le traitement de certaines formes d'arythmie (avec une prise systémique).

Du fait de son action locale, la lidocaïne sous forme d'emplâtre ne présente que peu d'effets indésirables systémiques. En revanche des effets locaux peuvent être fréquent, en particulier si elle est utilisée sur une muqueuse génitale ou des ulcères de jambes. Ces effets sont de type prurit, érythème, sensation de chaleur ou de brûlure, œdème, et plus rarement purpura ou pétéchies (le plus souvent lors d'utilisation chronique).

Extraite d'un piment, la capsaïcine est utilisée dans le domaine médical comme traitement des douleurs neuropathiques périphériques. En raison de son origine, elle présente des propriétés chauffantes et irritantes.

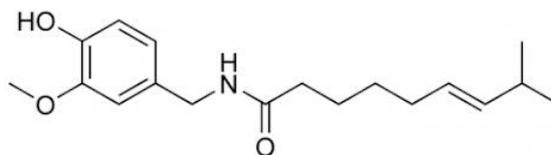


Figure 20 : Structure de la capsaïcine

Son mécanisme d'action consiste en la stimulation des neurones nocicepteurs thermosensibles par son action brûlante. Se fixant sur le récepteur TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*), la capsaïcine va sur-stimuler les neurones, entraînant dans un second temps une désensibilisation [55], [56]. Le message douloureux est alors partiellement inhibé.

Les effets indésirables de la capsaïcine sont plus nombreux que ceux de la lidocaïne : en plus des mêmes effets locaux, il est également retrouvé des effets systémiques. Les sensations de brûlures sont plus intenses et fréquentes, pouvant aller jusqu'à causer des brûlures au second degré. Des effets sur d'autres systèmes sont retrouvés : hypertension, toux, nausées, voire zona [57].

Les patchs nécessitent une application particulière et une formation des personnels soignants : ces derniers doivent notamment porter des protections aux mains et aux yeux (pour éviter les effets brûlants de la capsaïcine) [58]. Ces éléments expliquent que la capsaïcine reste une molécule bien moins utilisée en analgésie locale que la lidocaïne.

Ainsi, de multiples familles pharmacologiques peuvent être utilisées dans le traitement de la douleur. Cependant comme pour tout médicament leur utilisation présente des bénéfices et des risques associés. Les risques des antalgiques sont d'autant plus importants qu'ils sont divers. Ils peuvent être spécifiques à certaines familles pharmacologiques.

#### b. Risques des antalgiques

Si les bénéfices des antalgiques sont certains, améliorant la qualité de vie des patients et leur permettant de retrouver des activités de la vie courante, les risques dus à leur utilisation sont bien réels. Depuis plusieurs années, de nombreuses publications internationales pointent les risques des antalgiques, en particulier des opioïdes [59]–[63]. La crise des opioïdes, déjà très présente aux Etats-Unis depuis 2008, est progressivement en train de gagner les autres pays occidentaux [64]–[66]. L'espérance de vie a même reculé aux Etats-Unis à cause de la mortalité liée aux surdosages [67].

Ces risques sont de différentes natures, souvent en adéquation avec leurs propriétés pharmacologiques :

##### - Le risque d'effets indésirables

Les effets indésirables varient selon les classes pharmacologiques et les molécules. Même s'ils ne sont pas considérés comme graves, certains peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients, comme des nausées, constipation ou rétention urinaire causées par des opioïdes, ou une prise de poids provoquée par la prégabaline. La polymédication est une cause non négligeable de potentialisation des effets indésirables des médicaments, d'autant plus s'il y a une synergie d'action [68]. Plusieurs études suggèrent qu'à partir d'une prise concomitante de 5 spécialités différentes le risque d'effet indésirable augmente significativement [69]–[76].

##### - Le risque de surdosage

Pour certaines classes d'antalgiques, les surdosages exposent à des conséquences graves, comme les opioïdes, qui peuvent provoquer l'hospitalisation ou le décès du patient si la dose est mal maîtrisée.

Le surdosage en paracétamol, pourtant molécule parmi les plus connues et utilisées, reste la première cause en France de greffe hépatique d'origine médicamenteuse [77], [78]. Les

symptômes surviennent en général dans les 24 heures suivant le surdosage, et comprennent des signes cliniques non spécifiques : douleur abdominale intense, vomissements, pâleur et anorexie. Dans le même temps le patient se retrouve en insuffisance hépatique, acidose métabolique et encéphalopathie. Ces signes peuvent aller jusqu'au coma et au décès.

Les AINS, eux aussi largement consommés, sont source de multiples intoxications car présents à la fois dans des médicaments soumis à prescription et des spécialités délivrables sans ordonnance (notamment dans les gammes « ombrelles »). Les signes cliniques d'un surdosage sont diffus : symptômes hépato-digestifs (douleurs abdominales, nausées/vomissements, anomalies du bilan hépatique), neurologiques (vertiges, somnolence, céphalées, perte de conscience, convulsions), respiratoires (dyspnée, détresse respiratoire) et rénaux (hyperkaliémie, insuffisance rénale, acidose métabolique). La prise en charge nécessite une hospitalisation, un lavage gastrique avec administration de charbon actif ainsi qu'un traitement symptomatique [79].

Les antidépresseurs, notamment tricycliques, peuvent être dangereux, voire léthaux, si la dose thérapeutique est dépassée, avec des effets irréversibles, notamment cardiaques.

- Le risque de dépendance et d'addiction

La dépendance peut être d'ordre pharmacologique, le principal exemple étant celui des antalgiques opioïdes : avec la dépendance physique (syndrome de sevrage), la tolérance pharmacologique nécessite d'augmenter de plus en plus les doses pour parvenir au même effet antalgique. Cette dépendance peut également être d'ordre psychologique, pouvant évoluer vers une véritable addiction. Les gabapentinoïdes font l'objet d'une augmentation d'usage détourné, et peuvent également être à l'origine d'une dépendance [52], [80].

Les conséquences de la dépendance sont multiples : surdosage, augmentation des effets indésirables, troubles psychologiques, syndrome de sevrage, dans les cas extrêmes nomadisme médical afin de multiplier les ordonnances et les délivrances, voire contrefaçon d'ordonnances.

- Les risques psycho-sociaux

Moins envisagés par le corps de Santé mais néanmoins importants pour les patients, les patients douloureux chroniques avec un lourd traitement antalgique présentent des troubles psychiatriques (principalement de type anxiété et dépression) et sociologiques (perte d'emploi, réduction des contacts sociaux et des activités) [81], [82].

Cette souffrance est à la fois due à la douleur, qui diminue leurs activités et leur productivité, mais aussi aux médicaments utilisés chez cette population : opioïdes, gabapentinoïdes ou antidépresseurs. Ces molécules induisent un puissant effet sédatif, ou entraînent une variation de poids chez des sujets ayant déjà une mauvaise image de soi. Ces risques mériteraient ainsi une meilleure prise en compte, tout particulièrement dans la douleur chronique rebelle.

Ainsi, les antalgiques, quels qu'ils soient, présentent un certain nombre de risques à être prescrits chez un patient. Cependant la perception du risque global lié à un médicament est une donnée subjective, ce qui complexifie d'autant plus son anticipation.

c. Part de subjectivité des professionnels de santé dans la perception du risque lié aux médicaments

Au sein du corps médical, la perception du risque lié à une molécule ou une classe pharmacologique peut avoir d'importantes variations [83]. Des études menées par le centre de pharmacologie clinique de Toulouse ont mis en évidence des différences significatives de perception du risque lié à certaines classes ou molécules entre plusieurs groupes [2]–[5]

Un premier article, comparant l'estimation du risque lié à treize classes pharmacologiques entre professionnels de santé et non-professionnels [2], a montré des disparités au sein même du groupe des professionnels, qui étaient subdivisés en trois sous-groupes (médecins généralistes, pharmaciens et professionnels de pharmacovigilance). Le classement des classes les plus préjudiciables présentait des variations au sein de ces trois sous-groupes, et, élément intéressant, présentait davantage de disparité pour les molécules considérées comme les plus néfastes. Ainsi, bien que les six classes les plus défavorablement notées étaient les mêmes dans les trois sous-groupes, leur classement était différent, à l'exception notable des anticoagulants, considérés comme les plus dangereux dans les trois groupes. A noter également que les pharmaciens étaient ceux qui notaient le plus sévèrement les classes proposées.

En 2003, une étude est menée auprès de médecins de trois spécialités médicales pour déterminer leur perception du risque d'effet indésirable lié à une classe pharmacologique particulière : les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) [3]. Cette étude a cherché à déterminer précisément quel est l'impact supposé des quatre familles chimiques des AINS (les dérivés indoliques, les dérivés oxicam, les dérivés arylcarbocycliques, et les coxibs) sur quatre types

d'effets indésirables précis (épigastralgie, ulcère ou perforation digestive, hémorragie digestive, et risque digestif). Les professionnels sollicités étaient : les médecins généralistes, les rhumatologues, et les gastro-entérologues. Un des éléments mis en évidence par cette étude est la disparité des résultats entre les trois groupes : si les scores étaient souvent statistiquement proches entre les généralistes et les gastro-entérologues, les rhumatologues avaient une perception du risque moindre. De façon intéressante, les deux classes pharmacologiques les plus prescrites (les dérivés arylcarboxyliques et les coxibs) étaient celles qui montraient la plus grande différence de perception du risque (avec une p value < 0.0001 pour certains effets indésirables, comme pour le risque d'épigastralgie des dérivés arylcarboxyliques). Ces résultats tendent à montrer que l'évaluation du préjudice d'une classe pharmacologique varie en fonction de la spécialité médicale, bien que les trois groupes aient un socle de connaissance commun.

Plus que la spécialité médicale, la perception du risque peut être modifiée au cours du temps. Un troisième article du service de pharmacologie clinique de Toulouse s'est intéressé à l'effet d'une année de cours de pharmacologie sur la perception du préjudice d'un panel de treize classes thérapeutiques distinctes dans une population d'étudiants en médecine [4]. Les classes thérapeutiques étudiées étaient les contraceptifs oraux, les AINS, les hypocholestérolémiants, les antibiotiques, les antidiabétiques, l'aspirine, le traitement substitutif de la ménopause, les antihypertenseurs, les anxiolytiques, les corticoïdes, les anticoagulants, les antidépresseurs et les hypnotiques. Ils ont observé que les résultats étaient significativement différents pour huit classes, soit environ 62% des molécules étudiées. Dans tous les cas, le score de préjudice associé était augmenté après les cours de pharmacologie. Ainsi l'information délivrée aux étudiants est susceptible de modifier leur perception du risque. Ils peuvent être sensibilisés aux risques, et adapter leurs futures pratiques de prescription.

Une quatrième étude s'est donnée pour objectif de suivre une cohorte d'étudiants en médecine sur trois ans, afin d'évaluer leur perception du risque de plusieurs classes thérapeutiques [5]. Cette étude pousse le travail précédent plus loin, car en sus des cours théoriques sur les médicaments et leurs effets indésirables, les étudiants vont se heurter à la réalité du terrain. Ces expériences sont susceptibles d'avoir un effet sur leur perception du risque. Les résultats ont montré que sur les treize classes pharmacologiques étudiées, sept ont vu leur perception du risque modifiée entre le début et la fin de l'étude. De façon intéressante, cinq classes avaient vu leur évaluation du préjudice augmenter, mais deux avaient diminué, à savoir les antidépresseurs et les hypocholestérolémiants. Ces deux études semblent indiquer que d'une part la perception

du risque lié à des médicaments n'est pas fixe dans le temps, et d'autre part qu'elle se forme par les enseignements théoriques et la pratique.

#### d. Présentation de la *Medication Quantification Scale*

La *Medication Quantification Scale* (MQS), en français *Echelle de Quantification de la Consommation Médicamenteuse*, est un score numérique mis au point pour la première fois par Masters-Steedman en 1992 [84]. Il permet d'apprécier le risque associé à la consommation médicamenteuse antalgique d'un patient.

La MQS est le produit de deux facteurs :

- Un indice nommé par les auteurs *Detrimental score*, traduit en français par Degré de préjudice (DdP). Cet indice, compris entre 0 et 6, a pour but de refléter le risque pour le patient de subir des Effets Indésirables (EI), 0 étant une molécule sans aucun EI, et 6 une molécule à marge thérapeutique très étroite et provoquant de nombreux EI, potentiellement graves. Cet indice a été ré-évalué au fil des différentes versions.
- La posologie du médicament en question, réduite à un score entre 0 et 4 (entre « Moins d'une prise hebdomadaire » et « dosage supra-thérapeutique »).

Ainsi, le produit du DdP et de la posologie permet d'obtenir un score pour un médicament donné. Dans le cas où le patient prend plusieurs médicaments, la MQS total est la somme des MQS individuelles. La méthodologie pour définir les DdP a varié selon les versions. Dans l'article princeps [84], celui-ci est établi par 12 professionnels de Santé issu d'un seul établissement. Les spécialités de ces professionnels étaient les suivantes : 4 médecins (2 rhumatologues, 1 neurologue, 1 psychiatre), 4 psychologues cliniques, 4 pharmaciens.

La deuxième version [85], datant de 1999, a élargi le panel de professionnels à un niveau national, avec 39 experts. 21 étaient du domaine médical (7 anesthésistes-réanimateurs, 6 psychiatres, 5 neurologues et 3 rhumatologues) et 18 étaient des psychologues cliniciens. Les DdP ont été définis par consensus entre ces différents experts.

Dans la troisième version [86], la méthodologie employée est différente. Elle repose sur une enquête envoyée à 1400 professionnels de Santé aux Etats-Unis, de multiples spécialités, mais

traitant toutes de la douleur. Parmi les questions de l'enquête, il était demandé de donner un score de DdP pour plusieurs classes pharmacologiques, listées dans le Tableau 1.

Parmi les 1400 questionnaires envoyés, 248 (18%) ont été rendus complet avec des données interprétables. La majorité des répondants étaient des anesthésistes, suivis de la médecine physique et de réadaptation et de la médecine interne.

**Tableau 1 : Antalgiques utilisés dans le MQS associés aux degrés de préjudice des différentes versions**

| Classe pharmacologique                                   | Version 2003 | Version 1998 | Version 1992 |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Topique/transdermique                                    | 1,1          | 1            | /            |
| Antidépresseurs – Inhibiteurs de recapture de sérotonine | 1,7          | 2            | 2            |
| Antidépresseurs – Autres                                 | 1,9          | 2            | 2            |
| Antiépileptiques - Gabapentinoïdes                       | 1,9          | 3            | /            |
| Antihypertenseurs  | 2            | /            | /            |
| Anxiolytiques non benzodiazépines                        | 2,1          | 2            | 3            |
| Myorelaxants non dépendant de production                 | 2,2          | 3            | 1            |
| Paracétamol  | 2,2          | 1            | /            |
| Inhibiteurs de COX-2                                     | 2,3          | /            | 2            |
| Antidépresseurs - Tricycliques                           | 2,3          | 2            | /            |
| Analgésiques - Divers                                    | 2,3          | 2            | /            |
| Antiépileptiques – Antagonistes du canal sodium          | 2,8          | 3            | /            |
| Sédatifs hypnotiques                                     | 3,1          | 4            | 6            |
| Opioïdes – Annexe II                                     | 3,4          | 5            | 2            |
| Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens                      | 3,4          | 2            | /            |
| Antipsychotiques   | 3,6          | /            | 4            |
| Opioïdes – Annexe IV                                     | 3,7          | 4            | 4            |
| Opioïdes – Annexe III                                    | 3,7          | 4            | 3            |
| Myorelaxants   | 3,8          | 3            | 4            |
| Benzodiazépines  | 3,9          | 5            | /            |
| Anti-inflammatoires Stéroïdiens                          | 4,4          | /            | 5            |
| Barbituriques  | 4,5          | 5            | /            |

L'utilisation de la MQS a fait l'objet de deux publications [87], [88]. La première a conclu à la validation interne de la MQS sur une population de patients douloureux chronique en se basant sur une droite de régression linéaire [87]. Dans un deuxième travail, les auteurs ont cherché à déterminer s'il existait une corrélation entre les valeurs de MQS et les résultats d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur chez des patients traités pour une algodystrophie (ou

syndrome douloureux régional complexe) [88]. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de corrélation entre ces deux facteurs. Un des points forts de cette étude était son caractère multicentrique : en plus de centres aux Etats-Unis, elle a inclus des centres en Allemagne, Pays-Bas et Israël. Cet article a ainsi mis en évidence une forte disparité de score MQS moyen entre les Etats-Unis et les pays Européens (avec une p-value < 0,002), alors que les scores sont similaires entre les Etats-Unis et l'Israël (p-value=0,303, donc non significative). Ainsi, cette étude semble indiquer d'importantes différences d'habitudes de prescription entre l'Europe et les Etats-Unis, différences qui laissent supposer une différence de perception des médicaments utilisés en antalgie. Cet élément interroge donc la transposabilité des DdP de la version III de la MQS.

Par ailleurs, la MQS a fait l'objet d'une adaptation française utilisée au Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur (CETD) de Nantes, baptisée Quantification de la Consommation de Médicaments (QCM). Cette adaptation n'a à ce jour pas fait l'objet de publication dans une revue scientifique, mais a été le sujet d'une thèse de médecine (pour sa validation) [89] et d'une thèse de pharmacie [90].

La MQS dans sa dernière version présente une limite importante. En effet, si la dose d'un médicament est une valeur tout ce qu'il y a de plus objective, le Degré de Préjudice associé ne l'est pas, étant défini par consensus entre plusieurs professionnels des soins. Si la première version comportait 3 grands types de métiers de la santé (médecins, pharmaciens et psychologues), la deuxième version omet les experts du médicament. La classification de préjudice des classes pharmacologiques décrites dans le Tableau 1 peut interpeller. Les conclusions de l'étude multicentrique nous confortent également dans cette observation. Les DdP ne sont peut-être pas transposables à la perception du risque par les professionnels français.

Nous avons choisi ainsi de nous baser sur la méthodologie de la MQS afin de mener une enquête sur la perception du risque associé aux antalgiques en l'adaptant à l'offre médicamenteuse disponible en France.

- e. Objectifs de l'étude « Comparaison de la perception du degré de préjudice des antalgiques entre des pharmacologues expérimentés et des étudiants en pharmacie de la filière officine, en 5<sup>ème</sup> année d'études »

L'objectif primaire de cette enquête était de quantifier la valeur moyenne des scores de DdP des différents antalgiques et médicaments de la douleur neuropathique attribuée par des spécialistes en pharmacologie clinique français en 2021, et de la comparer à celle d'étudiants en fin de 5ème année d'études pharmaceutiques et se destinant au métier de pharmacien d'officine. Cet objectif permettait de visualiser si une différence de perception du risque existait entre des professionnels et des futurs pharmaciens, et si oui à quelles molécules ou classes thérapeutiques se restreignait-elle. D'une finalité pédagogique, cet objectif permettait également aux enseignants d'affiner leur cours, si par exemple une molécule ou une classe pharmacologique était considérée comme peu préjudiciable par les étudiants alors que les pharmacologues lui prêtaient d'importants effets indésirables.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'analyser les DdP moyens attribués à chaque molécule par les deux groupes de sujets.
- D'analyser les DdP moyens par classe pharmacologique par les deux groupes.
- De comparer les DdP moyens obtenus avec ceux de la MQS

Ces objectifs secondaires avaient pour but d'identifier les molécules et les classes pharmacologiques les plus sujettes à une disparité d'estimation du préjudice. En fonction des commentaires, nous pouvions élaborer des hypothèses expliquant des variations importantes.

Bien que nous ne reprenions pas toutes les classes pharmacologiques de la MQS, il était intéressant de comparer les DdP attribués par des professionnels de santé français et ceux des médecins américains.

## 2. Matériel et Méthode

### a. Questionnaire

Au total, 23 molécules ont été retenues pour ce questionnaire, listées dans le Tableau 2. Les molécules sélectionnées devaient avoir une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour l'indication du traitement de la douleur. Ces molécules ont été séparées en deux groupes : les antalgiques et les médicaments de la douleur neuropathique.

Après une première question leur demandant de préciser leur statut (pharmacologue ou étudiant), les participants étaient appelés à noter leur estimation du préjudice de chaque molécule sur une échelle numérique à 7 points. Cette échelle était scorée de 0 à 6, 0 étant « *aucun préjudice* » et 6 étant « *préjudice maximal* ». Le préjudice était défini comme « *les effets indésirables, appréciés tant aux doses recommandées qu'en cas de surdosage ou encore d'interaction médicamenteuse. Ils incluent la pharmacodépendance et les risques d'abus, ainsi que tout effet pouvant altérer significativement la qualité de vie des patients.* »

Du fait de la subjectivité de l'estimation du préjudice, les répondants pouvaient se baser sur le score qu'ils attribuaient à l'aspirine, la première molécule, afin de leur servir de molécule étalon. La notation de chaque molécule était facultative (leur permettant de ne pas se prononcer s'ils le souhaitaient), et il leur était permis d'ajouter un commentaire expliquant leur choix.

Tableau 2 : Liste des antalgiques utilisés dans le questionnaire

| Antalgiques classiques   |  |  | Douleur neuropathique   |
|--|--|--|---|
| Palier I   | Palier II  | Palier III   |   |
| - Aspirine<br>- Paracétamol<br>- Ibuprofène<br>- Kétoprofène<br>- Naproxène<br>- Néfopam | - Codéine<br>- Dihydrocodéine<br>- Poudre d'opium<br>- Tramadol<br>- Buprénorphine | - Morphine<br>- Fentanyl (patch et transmuqueux)<br>- Oxycodone<br>- Hydromorphone | - Amitriptyline<br>- Imipramine<br>- Duloxétine<br>- Prégabaline<br>- Gabapentine<br>- Lidocaïne (emplâtre)<br>- Capsaïcine |

### b. Procédure

Le questionnaire a été réalisé sur le site « *Framaforms.org* » et était disponible du 21 janvier 2021 au 18 avril 2021. Les pharmacologues recevaient un lien hypertexte sur leur boîte mail pour les inviter à répondre au questionnaire. Les étudiants en pharmacie ont répondu

directement sur un ordinateur lors de deux séances de travaux dirigés menés à la faculté de pharmacie de Toulouse.

Les résultats ont été compilés sur le site Framiforms.org, puis extraits sous forme de tableaux de données pour leur analyse.

#### c. Participants

Les participants étaient répartis en deux groupes. Le premier était constitué de pharmacologues du service de pharmacologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse spécialisés dans l'évaluation du risque médicamenteux. Le second groupe était constitué d'étudiants en cinquième année d'études pharmaceutiques de la faculté de Toulouse, filière « *Officine* ».

#### d. Analyse statistique

L'analyse des résultats s'est faite en utilisant les mesures statistiques classiques : moyenne, médiane, écart-type.

Pour la comparaison entre les deux groupes, nous avons utilisé le test non-paramétrique de Wilcoxon. L'avantage de ce test de comparaison est qu'il est adapté aux petits échantillons ( $n < 30$ ) et qu'il est valable même si les variances entre les deux groupes sont différentes et que les deux échantillons ne suivent pas une distribution normale (ce qui constitue un risque avec des faibles échantillons).

Pour la comparaison entre les résultats des pharmacologues français et la MQS américaine, nous avons utilisé le test de Student de comparaison de moyenne par rapport à une valeur de référence. Ce test nous permettait de comparer les deux scores sans avoir les données précises de l'enquête de la MQS, la moyenne donnée dans l'article dédié servant de valeur de référence.

### 3. Résultats

#### a. Résultats des pharmacologues

Parmi les pharmacologues sollicités, 12 ont répondu au questionnaire. Un score a été attribué à toutes les molécules proposées, à l'exception de la capsaïcine, la gabapentine et la buprénorphine (11). Très peu de commentaires ont été effectués, ne permettant pas une intégration dans les résultats finaux.

Les classements effectués dans les résultats ont été fait en se basant sur la moyenne. Ce choix a été fait pour permettre une meilleure discrimination des réponses, les médianes étant dans la grand majorité des cas des nombres entiers. La moyenne nous permet une distinction plus fine entre les classes pharmacologiques et les autres molécules. Elle est par contre sensible aux valeurs extrêmes, pouvant la biaiser. Néanmoins, lors de l'interprétation des résultats, nous avons constaté que le classement par la moyenne était, à une exception près, toujours le même que le classement par la médiane.

#### i. Résultats par classe pharmacologique

Les molécules proposées dans le questionnaire ont été réparties en fonction de leur classe pharmacologique. Celles-ci sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Contenu des classes pharmacologiques du questionnaire

| <u>Classes pharmacologiques</u> | <u>Molécules incluses</u>   |
|---------------------------------|---|
| <b>AINS</b>                     | - Aspirine<br>- Ibuprofène<br>- Kétoprofène<br>- Naproxène                                      |
| <b>Autres palier I</b>          | - Paracétamol<br>- Néfopam  |
| <b>Palier II</b>                | - Codéine<br>- Dihydrocodéine<br>- Poudre d'opium<br>- Tramadol<br>- Buprénorphine              |
| <b>Palier III</b>               | - Morphine<br>- Oxycodone<br>- Fentanyl (patch)<br>- Fentanyl (transmuqueux)<br>- Hydromorphone |
| <b>Tricycliques</b>             | - Amitriptyline<br>- Imipramine   |
| <b>IRSNA</b>                    | - Duloxétine  |
| <b>Gabapentinoïdes</b>          | - Prégabaline<br>- Gabapentine  |
| <b>Antalgiques locaux</b>       | - Lidocaïne (emplâtre)<br>- Capsaïcine  |

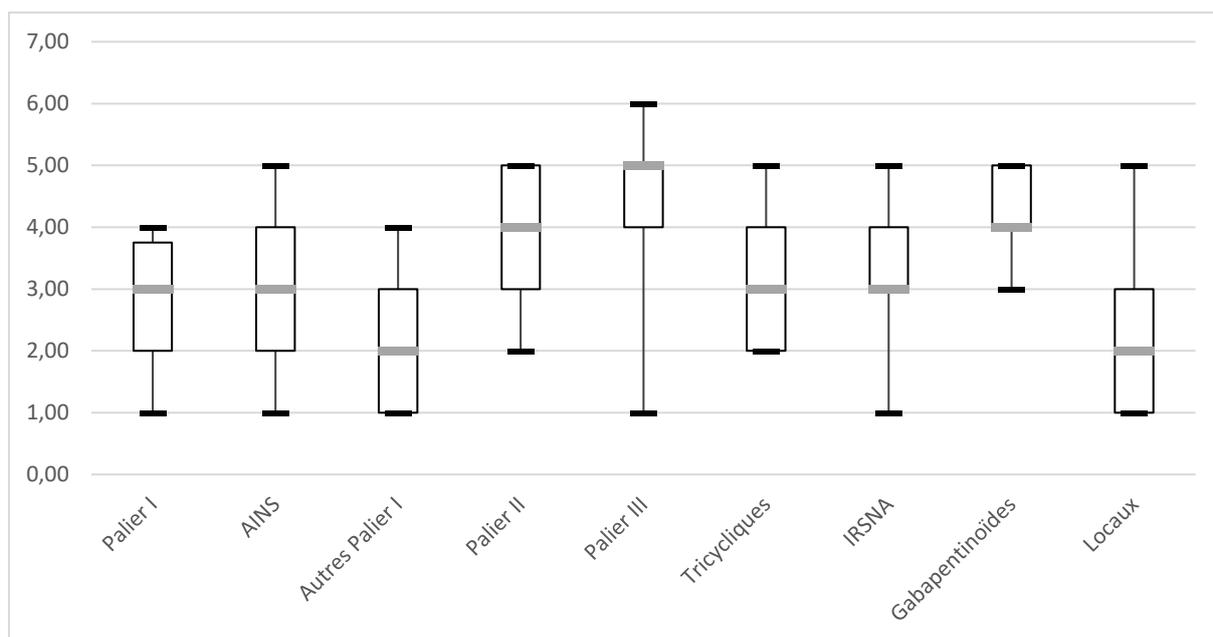
Nous avons classé les groupes en fonction de la moyenne, analysé la dispersion par l'écart-type, et présenté les médianes et les intervalles interquartiles. Les résultats sont consignés dans le Tableau 4. La Figure 21 illustre les résultats sous forme de box-plot.

**Tableau 4 : Données statistiques des réponses du groupe "pharmacologues" par classe pharmacologique**

| <i>Rang</i> | <i>Classe pharmacologique</i> | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Médiane</i> | <i>Intervalle interquartile</i> |
|-------------|-------------------------------|----------------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| <b>1</b>    | Autres palier I               | 2,17           | 1,05              | 2              | 1,00 3,00                       |
| <b>2</b>    | Antalgiques locaux            | 2,33           | 1,20              | 2              | 1,00 3,00                       |
| <b>3</b>    | AINS                          | 3,04           | 1,15              | 3              | 2,00 4,00                       |
| <b>4</b>    | Tricycliques                  | 3,09           | 0,97              | 3              | 2,00 4,00                       |
| <b>5</b>    | IRSNA                         | 3,33           | 1,15              | 3              | 3,00 4,00                       |
| <b>6</b>    | Palier II                     | 3,74           | 0,97              | 4              | 3,00 5,00                       |
| <b>7</b>    | Gabapentinoïdes               | 4,35           | 0,64              | 4              | 4,00 5,00                       |
| <b>8</b>    | Palier III                    | 4,58           | 1,21              | 5              | 4,00 5,00                       |

Pour trois classes l'écart-type est supérieur à 1 : les antalgiques locaux, les AINS et les antalgiques de palier III (respectivement 1,20, 1,15 et 1,21). Pour les premiers, cela est potentiellement dû aux différences de préjudice entre les deux molécules de mécanisme d'action et de profil d'effets indésirables différents (lidocaïne et capsaïcine). En revanche, il serait pertinent de s'intéresser plus en détail sur les scores individuels attribués aux différents AINS et aux opioïdes forts.

Nous observons également que les antalgiques de palier III présentent une médiane et un intervalle interquartile assez resserrés mais un écart-type large. Nous pouvons l'interpréter comme le fait que des valeurs plus extrêmes ont pu être attribuées aux molécules de cette classe.



**Figure 21 : Box-plot des résultats des classes pharmacologiques du groupe "pharmacologues"**

La lecture des box-plot nous renseigne sur l'étendue des réponses tout en étant moins biaisé par les valeurs extrêmes, contrairement à la moyenne. Comme nous l'avons évoqué, si l'écart-type des palier III était fort, leur intervalle est faible. Il est à noter que l'intervalle interquartile des opioïdes forts (4 à 5) est compris dans celui des opioïdes faibles (3 à 5). Nous pouvons l'interpréter comme le fait que, si les antalgiques de palier III sont très préjudiciables, certains palier II peuvent l'être tout autant, comme le tramadol notamment.

Pour les AINS, le box-plot très large nous laisse supposer des notes dispersées pour les molécules qui composent cette famille.

## ii. Résultats par molécule

Nous nous sommes donc intéressés dans le détail aux résultats des molécules proposées dans le questionnaire. Comme pour les classes pharmacologiques, nous avons classé les molécules en fonction de la moyenne et avons présenté les écart-types, les médianes et les intervalles interquartiles. Ces résultats sont consignés dans le Tableau 5. Les Figure 22 à Figure 27 illustrent les résultats sous forme de box-plot.

Tableau 5 : Données statistiques des réponses du groupe "pharmacologues " par molécule

| Rang | Molécule                | Moyenne     | Ecart-type  | Médiane  | Intervalle interquartile |
|------|-------------------------|-------------|-------------|----------|--------------------------|
| 1    | Paracétamol             | 1,92        | 1,08        | 1,5      | 1,00 3,00                |
| 2    | Lidocaïne (emplâtre)    | 2,25        | 1,29        | 2        | 2,00 3,00                |
| 3    | Néfopam                 | 2,42        | 1,00        | 2        | 1,00 3,00                |
| 4    | Ibuprofène              | 2,83        | 1,34        | 2,5      | 2,00 4,00                |
| 5    | Capsaïcine              | 2,91        | 1,45        | 3        | 2,00 4,00                |
| 6    | <b>Aspirine</b>         | <b>2,92</b> | <b>1,31</b> | <b>3</b> | <b>3,00 4,00</b>         |
| 7    | Naproxène               | 3,00        | 1,13        | 3        | 2,00 4,00                |
| 8    | Amitriptyline           | 3,17        | 1,11        | 3        | 3,00 4,00                |
| 9    | Imipramine              | 3,25        | 0,97        | 3        | 3,00 4,00                |
| 10   | Dihydrocodéine          | 3,33        | 0,98        | 3        | 2,00 4,00                |
| 11   | Duloxétine              | 3,33        | 1,15        | 3        | 2,75 4,00                |
| 12   | Kétoprofène             | 3,42        | 0,79        | 3        | 3,00 4,00                |
| 13   | Codéine                 | 3,42        | 0,90        | 3        | 2,00 4,00                |
| 14   | Poudre d'opium          | 3,50        | 1,00        | 3,5      | 3,00 4,00                |
| 15   | Buprénorphine           | 4,00        | 0,89        | 4        | 4,00 5,00                |
| 16   | Morphine                | 4,00        | 1,28        | 4        | 3,00 5,00                |
| 17   | Prégabaline             | 4,25        | 0,75        | 4        | 3,00 5,00                |
| 18   | Tramadol                | 4,33        | 0,65        | 4        | 4,00 5,00                |
| 19   | Fentanyl (patch)        | 4,42        | 1,44        | 4,5      | 4,00 5,00                |
| 20   | Gabapentine             | 4,45        | 0,52        | 4        | 4,00 5,25                |
| 21   | Hydromorphone           | 4,67        | 0,89        | 5        | 4,75 5,25                |
| 22   | Fentanyl (transmuqueux) | 4,75        | 1,36        | 5        | 4,00 5,00                |
| 23   | Oxycodone               | 4,75        | 0,87        | 5        | 4,00 5,00                |

Le classement général par molécule des pharmacologues est intéressant, car bien qu'il sépare globalement les classes pharmacologiques, elles ne suivent pas un ordre défini. Si les premières molécules font sans surprise partie des antalgiques locaux et des antalgiques de palier I, entre la huitième et la vingtième place se trouvent diverses spécialités. Le kétoprofène se distingue par une place assez élevée (douzième place au classement) potentiellement du fait de ses effets photosensibilisants. Les antalgiques de palier II sont assez dispersés, le tramadol étant néanmoins considéré comme le plus préjudiciable. Son faible écart-type suppose aussi un fort consensus autour de son préjudice.

Les résultats des pharmacologues sont donc globalement dispersés, en particulier pour certaines classes, comme les antalgiques de palier I et de palier III (pourtant molécules considérées comme parmi les plus préjudiciables). Inversement, les gabapentinoïdes et le tramadol sont les molécules ayant montré la plus forte cohésion de réponses.

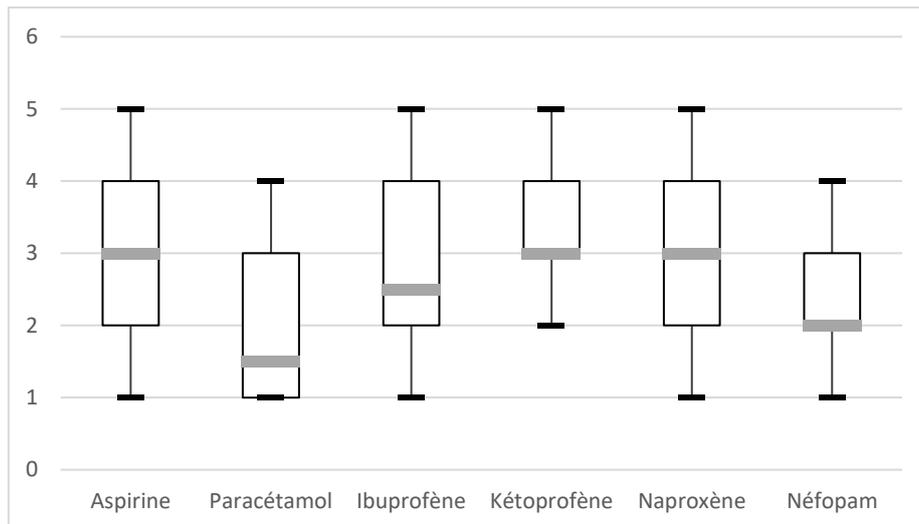


Figure 22 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier I du groupe "pharmacologues"

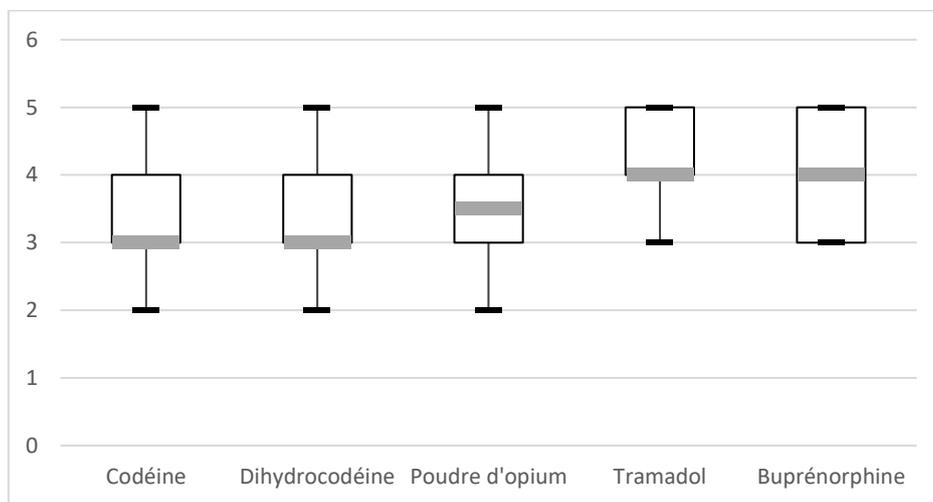


Figure 23 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier II du groupe "pharmacologues"

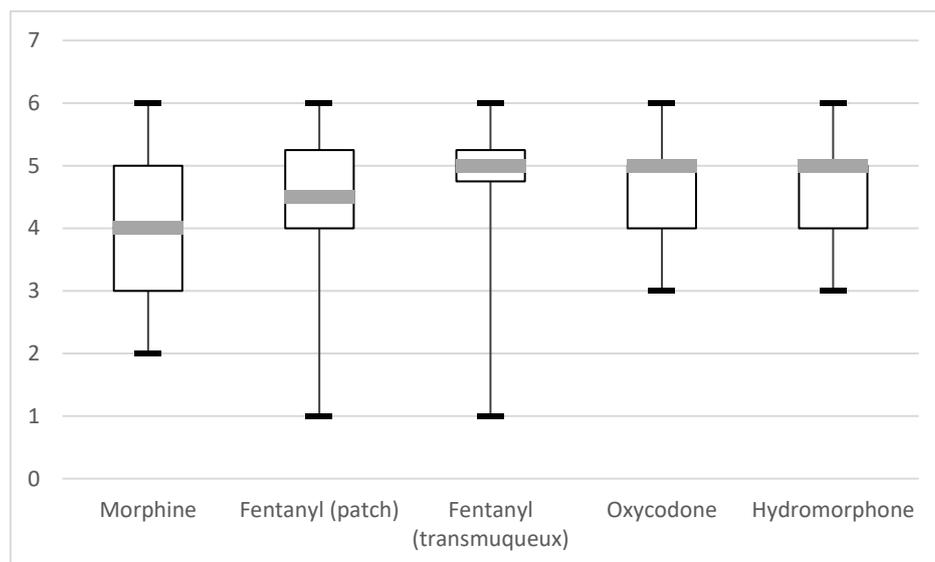


Figure 24 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier III du groupe "pharmacologues"

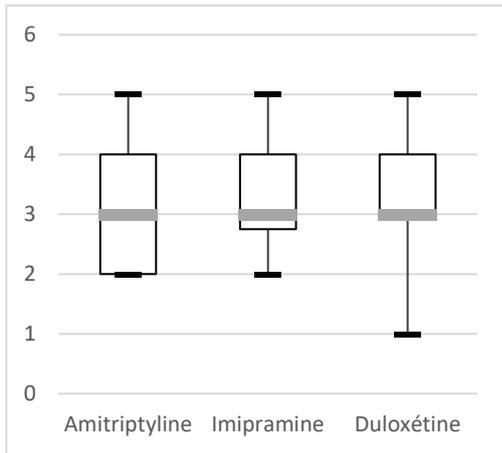


Figure 25 : Box-plot des résultats des antidépresseurs du groupe "pharmacologues"

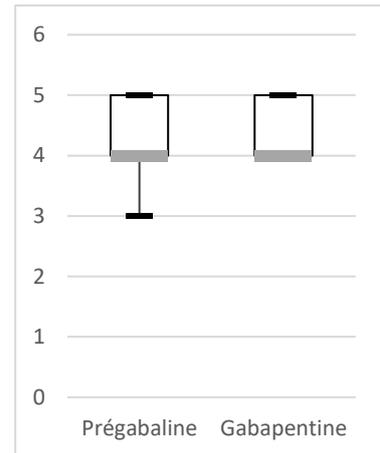


Figure 26 : Box-plot des résultats des gabapentinoïdes du groupe "pharmacologues"

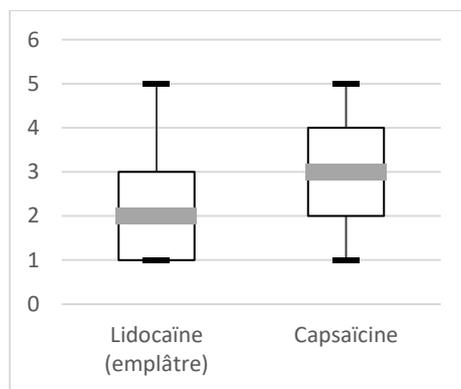


Figure 27 : Box-plot des résultats des antalgiques locaux du groupe "pharmacologues"

L'aspirine et la morphine présentent la particularité d'avoir une assez forte dispersion des valeurs autour de la médiane, indiquant des notes très variées. Dans une moindre mesure, les deux formes galéniques du fentanyl ont des valeurs minimales très basses, mais un intervalle interquartile réduit (ce qui explique l'écart-type important). Ainsi, même au sein des professionnels du médicament, le risque lié à ces deux molécules fait débat.

Pour ce qui est du groupe des antalgiques de palier I, les box-plot sont très hétérogènes : aucune n'a le même profil qu'une autre (exception faite de l'aspirine et du naproxène). Même au sein d'une classe comme les AINS, le profil diffère. Le paracétamol, considéré comme l'antalgique le moins préjudiciable, présente un profil atypique : une médiane à 1,5 (soit la moitié des réponses inférieures à ce score) mais un intervalle interquartile allant jusqu'à 3. Trois quart des réponses sont ainsi inférieures à 3, solidifiant son image de molécule peu préjudiciable.

Concernant les antalgiques de palier II, les box-plots sont plutôt hétérogènes, bien que les médianes soient assez proches. Les antalgiques de palier III ont également des profils de box-plot presque tous différents. La morphine ne montre donc pas de réel consensus de valeur parmi

les pharmacologues ayant répondu au questionnaire. Le fait que sa puissance antalgique soit moindre que celle du fentanyl ou de l'oxycodone pourrait également expliquer son score de préjudice plus faible.

#### b. Résultats des étudiants en pharmacie

Parmi les étudiants en cinquième année de pharmacie de filière officine, 25 ont répondu au questionnaire. Un score a été attribué à toutes les molécules proposées, à l'exception de la capsaïcine (23) et l'amitriptyline et l'imipramine (24). Très peu de commentaires ont été effectués, ne permettant pas une intégration dans les résultats finaux.

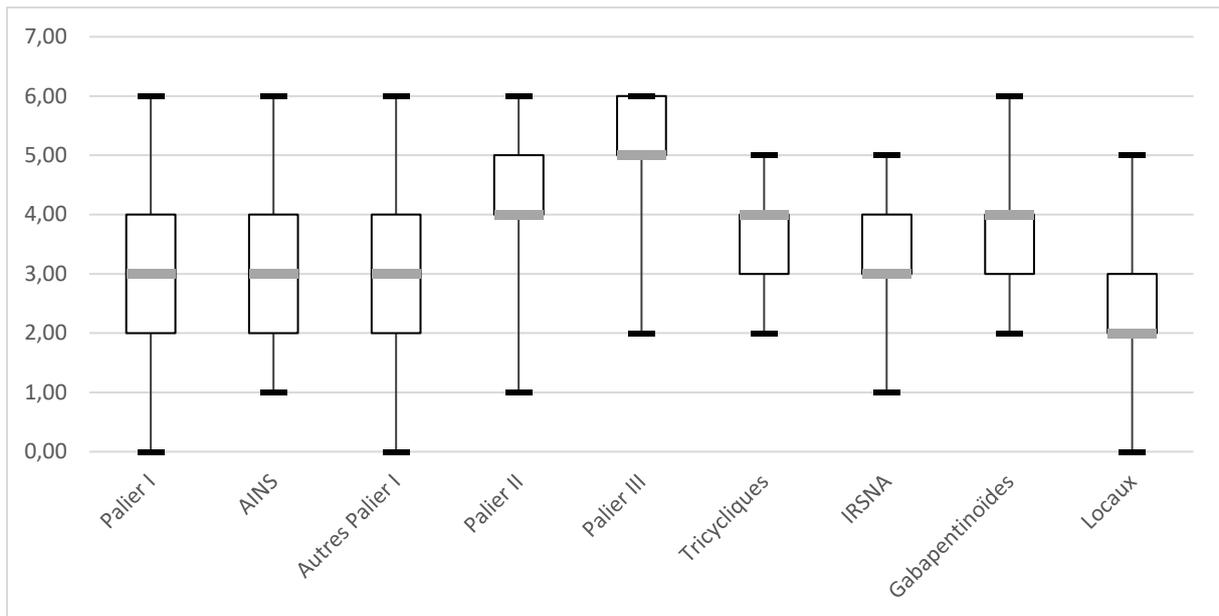
#### i. Résultats par classe pharmacologique

Les résultats sont consignés dans le Tableau 6. La Figure 28 illustre les résultats sous forme de box-plot.

**Tableau 6 : Données statistiques des réponses du groupe "étudiants en pharmacie" par classe pharmacologique**

| <i>Rang</i> | <i>Classe pharmacologique</i> | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Médiane</i> | <i>Intervalle interquartile</i> |
|-------------|-------------------------------|----------------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| <b>1</b>    | Antalgiques locaux            | 2,43           | 1,30              | 2,00           | 2,00 3,00                       |
| <b>2</b>    | AINS                          | 2,58           | 1,16              | 3,00           | 2,00 3,00                       |
| <b>3</b>    | IRSNA                         | 3,20           | 0,96              | 3,00           | 3,00 4,00                       |
| <b>4</b>    | Autres Palier I               | 3,33           | 1,63              | 3,50           | 2,25 4,75                       |
| <b>5</b>    | Gabapentinoïdes               | 3,52           | 1,05              | 4,00           | 3,00 4,00                       |
| <b>6</b>    | Tricycliques                  | 3,85           | 0,84              | 4,00           | 3,00 4,00                       |
| <b>7</b>    | Palier II                     | 4,26           | 1,00              | 4,00           | 4,00 5,00                       |
| <b>8</b>    | Palier III                    | 5,25           | 0,92              | 5,00           | 5,00 6,00                       |

Les antalgiques de palier I (néfopam et paracétamol) présentent la plus forte dispersion de valeurs, avec le plus fort intervalle interquartile et des valeurs entre 0 et 6. Presque tous les autres groupes présentent une forte cohésion de valeurs, avec des écart-types resserrés. Les antalgiques de palier I sont donc la seule classe pharmacologique ne faisant l'objet d'aucun consensus parmi les étudiants, malgré son classement parmi les moins préjudiciables des substances étudiées. Comme pour le groupe des pharmacologues, les antalgiques locaux ont une importante dispersion des valeurs, potentiellement due aux différences de mécanismes d'action des molécules composant cette classe.



**Figure 28 : Box-plot des résultats des classes pharmacologiques du groupe "étudiants en pharmacie"**

Les box-plots nous confirment les observations faites en nous basant sur la moyenne et l'écart-type : les antalgiques de palier I présentent une dispersion des valeurs très forte. Même en séparant les AINS des autres (à savoir le paracétamol et le néfopam), nous obtenons des figures très proches. A l'inverse, tous les autres box-plot sont très resserrés, avec des intervalles interquartiles situés entre deux valeurs de score. Cet élément montre des réponses plus consensuelles parmi les étudiants.

## ii. Résultats par molécule

Nous nous sommes intéressés aux réponses plus détaillées, en classant les molécules en fonction de leur moyenne. Ces résultats sont consignés dans le Tableau 7. Les Figure 29 à Figure 34. illustrent les résultats sous forme de box-plot.

Tableau 7 : Données statistiques des réponses du groupe "étudiants en pharmacie" par molécule

| <i>Rang</i> | <i>Molécule</i>         | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Médiane</i> | <i>Intervalle interquartile</i> |
|-------------|-------------------------|----------------|-------------------|----------------|---------------------------------|
| 1           | Lidocaïne (emplâtre)    | 1,96           | 1,17              | 2              | 1,00 2,00                       |
| 2           | Paracétamol             | 2,20           | 1,50              | 2              | 1,00 3,00                       |
| 3           | <b>Aspirine</b>         | <b>2,60</b>    | <b>1,26</b>       | <b>2</b>       | <b>2,00 3,00</b>                |
| 4           | Ibuprofène              | 2,88           | 1,13              | 3              | 2,00 3,00                       |
| 5           | Capsaïcine              | 2,91           | 1,24              | 3              | 2,00 3,50                       |
| 6           | Duloxétine              | 3,20           | 0,96              | 3              | 3,00 4,00                       |
| 7           | Naproxène               | 3,28           | 1,24              | 3              | 3,00 4,00                       |
| 8           | Kétoprofène             | 3,40           | 1,32              | 3              | 3,00 4,00                       |
| 9           | Gabapentine             | 3,48           | 0,96              | 4              | 3,00 4,00                       |
| 10          | Néfopam                 | 3,52           | 1,33              | 4              | 2,00 5,00                       |
| 11          | Prégabaline             | 3,60           | 1,12              | 4              | 3,00 4,00                       |
| 12          | Amitriptyline           | 3,75           | 0,85              | 4              | 3,00 4,00                       |
| 13          | Imipramine              | 4,00           | 0,83              | 4              | 3,75 5,00                       |
| 14          | Poudre d'opium          | 4,04           | 1,06              | 4              | 4,00 5,00                       |
| 15          | Dihydrocodéine          | 4,16           | 0,85              | 4              | 4,00 5,00                       |
| 16          | Codéine                 | 4,20           | 0,82              | 4              | 4,00 5,00                       |
| 17          | Buprénorphine           | 4,44           | 1,19              | 5              | 4,00 5,00                       |
| 18          | Tramadol                | 4,60           | 0,96              | 5              | 4,00 5,00                       |
| 19          | Hydromorphone           | 5,08           | 0,91              | 5              | 4,00 6,00                       |
| 20          | Morphine                | 5,16           | 0,94              | 5              | 5,00 6,00                       |
| 21          | Fentanyl (patch)        | 5,24           | 0,97              | 5              | 5,00 6,00                       |
| 22          | Oxycodone               | 5,32           | 0,75              | 5              | 5,00 6,00                       |
| 23          | Fentanyl (transmuqueux) | 5,52           | 0,96              | 6              | 5,00 6,00                       |

Nous avons constaté que les réponses des étudiants sont plutôt homogènes pour la plupart des molécules. 12 molécules (soit environ la moitié) présentent un écart-type inférieur à 1 : les antalgiques de palier II, de palier III ainsi que les antidépresseurs.

A l'inverse, tous les antalgiques de palier I et les antalgiques locaux, soient les molécules les mieux classées en termes de préjudice, présentent systématiquement un écart-type supérieur à 1. Pour le paracétamol, cet élément illustre très bien la subjectivité autour du préjudice d'un médicament : certains répondants ont pu estimer qu'il est extrêmement bien toléré aux doses usuelles et lui donner un score faible. A l'inverse, d'autres répondants ont peut-être jugé que

les risques de surdosages étaient importants (au vu du nombre important de spécialités en contenant) et que celui-ci était d'une grande gravité (le pronostic vital pouvant rapidement être engagé).

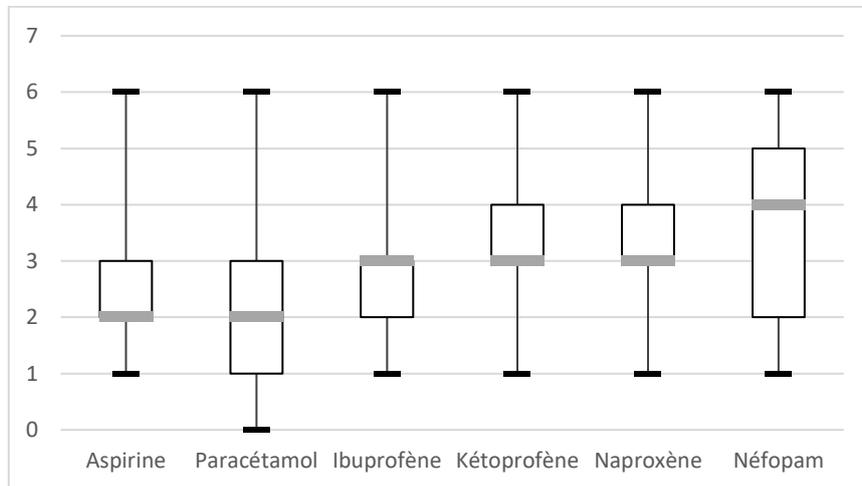


Figure 29 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier I du groupe "étudiants en pharmacie"

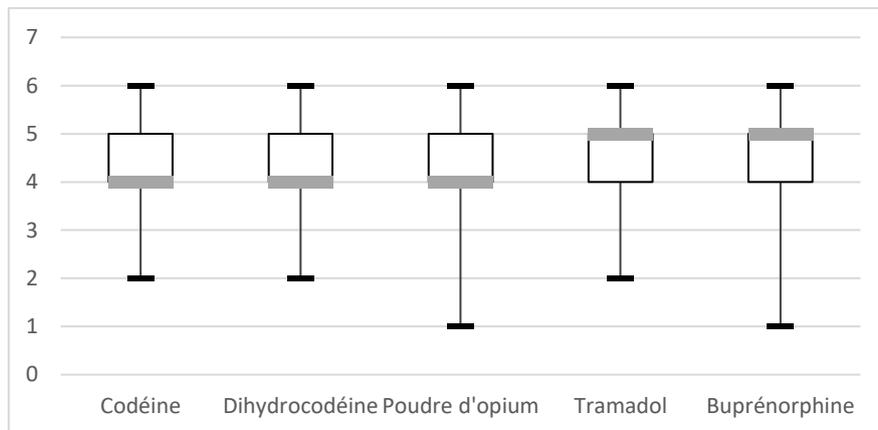


Figure 30 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier II du groupe "étudiants en pharmacie"

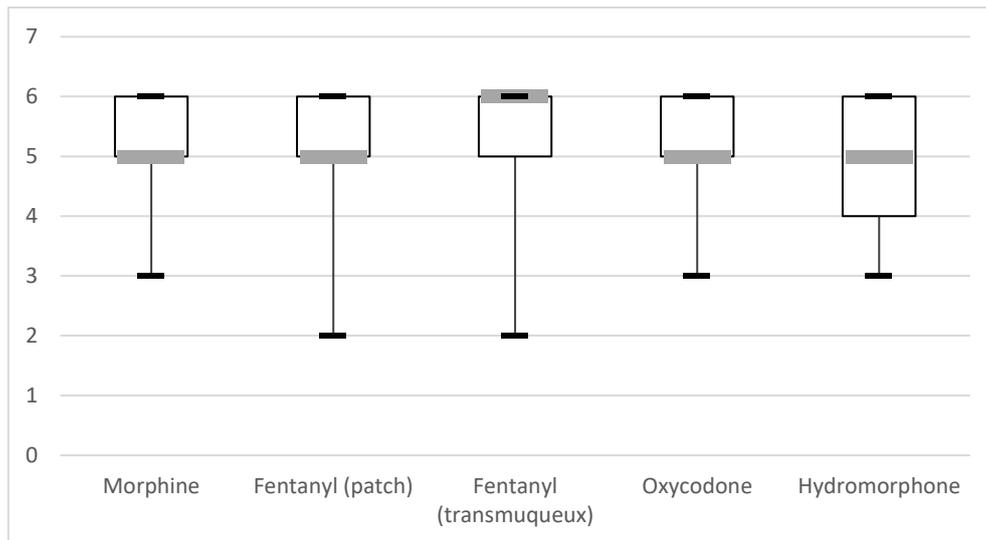


Figure 31 : Box-plot des résultats des antalgiques de palier III du groupe "étudiants en pharmacie"

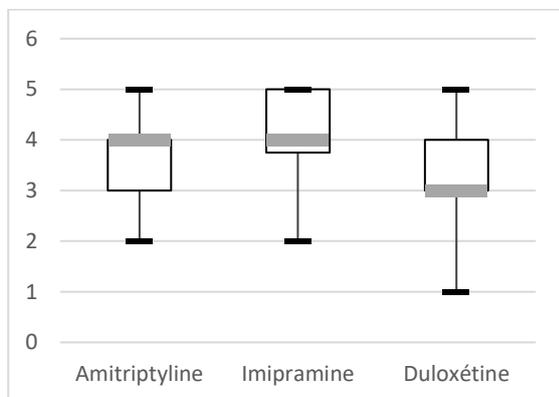


Figure 32 : Box-plot des résultats des antidépresseurs du groupe "étudiants en pharmacie"

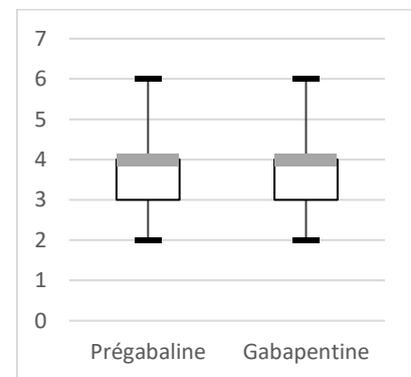


Figure 33 : Box-plot des résultats des gabapentinoïdes du groupe "étudiants en pharmacie"

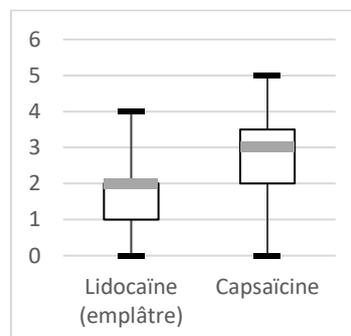


Figure 34 : Box-plot des résultats des antalgiques locaux du groupe "étudiants en pharmacie"

Comme l'illustrent les box-plot, 50% des réponses (et dans certains cas 75%) se concentrent autour de deux valeurs. Dans une majorité des cas, la médiane est égale au premier ou au troisième quartile, ce qui signifie que cette valeur englobe au moins 25% des réponses. Les étudiants en pharmacie ont donc présenté une assez forte cohésion de réponses. Cet élément est d'autant plus pertinent que c'est le groupe ayant le plus de répondants (25, contre 12 pour les pharmacologues).

c. Comparaison des résultats entre les deux groupes

i. Comparaison des résultats par classe pharmacologique

En premier lieu, nous avons comparé les classements en fonction de la moyenne des classes pharmacologiques de chacun des groupes. Ce dernier est résumé dans le Tableau 8

**Tableau 8 : Classement des classes pharmacologiques par ordre croissant de préjudice entre le groupe "pharmacologues" et le groupe "étudiants en pharmacie"**

| <b>Pharmacologues</b> |                               |                |                   | <b>Etudiants en pharmacie</b> |                               |                |                   |
|-----------------------|-------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------|
| <i>Rang</i>           | <i>Classe pharmacologique</i> | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Rang</i>                   | <i>Classe pharmacologique</i> | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> |
| <b>1</b>              | Autres Palier I               | 2,17           | 1,05              | <b>1</b>                      | Antalgiques locaux            | 2,43           | 1,30              |
| <b>2</b>              | Antalgiques locaux            | 2,33           | 1,20              | <b>2</b>                      | AINS                          | 2,58           | 1,16              |
| <b>3</b>              | AINS                          | 3,04           | 1,15              | <b>3</b>                      | IRSNA                         | 3,20           | 0,96              |
| <b>4</b>              | Tricycliques                  | 3,21           | 0,97              | <b>4</b>                      | Autres palier I               | 3,33           | 1,63              |
| <b>5</b>              | IRSNA                         | 3,33           | 1,15              | <b>5</b>                      | Gabapentinoïdes               | 3,52           | 1,05              |
| <b>6</b>              | Palier II                     | 3,74           | 0,97              | <b>6</b>                      | Tricycliques                  | 3,85           | 0,84              |
| <b>7</b>              | Gabapentinoïdes               | 4,35           | 0,64              | <b>7</b>                      | Palier II                     | 4,26           | 1,00              |
| <b>8</b>              | <b>Palier III</b>             | <b>4,58</b>    | 1,21              | <b>8</b>                      | <b>Palier III</b>             | <b>5,25</b>    | 0,92              |

Ainsi, le classement par moyenne est différent entre les deux groupes étudiés, à l'exception des antalgiques de palier III, qui clôturent le classement dans les deux groupes.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la comparaison statistique entre les classes pharmacologiques, supposant que si aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes, il ne serait pas pertinent d'analyser les molécules en détail. Le Tableau 9 résume les résultats du test de Wilcoxon soumis à chaque classe pharmacologique, entre le groupe « pharmacologues » et « étudiants en pharmacie ».

**Tableau 9 : Comparaison des résultats des classes pharmacologiques entre le groupe (pharmacologues" et le groupe "étudiants en pharmacie" (N.S. = Non Significatif)**

| <i>Classe pharmacologique</i> | <b>Pharmacologues</b> |                   | <b>Etudiants en pharmacie</b> |                   | <i>Test de Wilcoxon</i> |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
|                               | <i>Moyenne</i>        | <i>Ecart-type</i> | <i>Moyenne</i>                | <i>Ecart-type</i> |                         |
| Autres Palier I               | 2,17                  | 1,05              | 3,33                          | 1,63              | N.S.                    |
| Antalgiques locaux            | 2,33                  | 1,20              | 2,43                          | 1,30              | N.S.                    |
| AINS                          | 3,04                  | 1,15              | 2,58                          | 1,16              | N.S.                    |
| Tricycliques                  | 3,09                  | 0,97              | 3,85                          | 0,84              | N.S.                    |
| IRSNA                         | 3,33                  | 1,15              | 3,20                          | 0,96              | N.S.                    |
| Palier II                     | 3,74                  | 0,97              | 4,26                          | 1,00              | p-value = 0,00017       |
| Gabapentinoïdes               | 4,35                  | 0,64              | 3,52                          | 1,05              | p-value = 0,00060       |
| Palier III                    | 4,58                  | 1,21              | 5,25                          | 0,92              | p-value < 0,00001       |

Des différences significatives de moyenne sont observées pour : les antalgiques de palier II et III, ainsi que les gabapentinoïdes. Les étudiants ont une estimation du risque associé aux antalgiques de palier III (opioïdes forts) bien supérieure à celle des pharmacologues.

ii. Comparaison des résultats par molécule

Nous avons donc voulu rechercher plus en détail si les différences observées au niveau des classes thérapeutiques étaient dues à toutes les molécules de la classe ou à une partie. Le Tableau 10 résume les résultats du test de Wilcoxon soumis à chaque molécule, entre le groupe « pharmacologues » et « étudiants en pharmacie » pour les antalgiques de palier II et III ainsi que pour les gabapentinoïdes.

**Tableau 10 : Comparaison des résultats des molécules entre le groupe (pharmacologues" et le groupe "étudiants en pharmacie" (N.S. = Non Significatif)**

|             | Molécule                | Pharmacologues |            | Etudiants en pharmacie |            | Test de Wilcoxon    |
|-------------|-------------------------|----------------|------------|------------------------|------------|---------------------|
|             |                         | Moyenne        | Ecart-type | Moyenne                | Ecart-type |                     |
| Palier II   | Dihydrocodéine          | 3,33           | 0,98       | 4,04                   | 1,06       | N.S.                |
|             | Codéine                 | 3,42           | 0,90       | 4,20                   | 0,82       | p-value = 0,0109671 |
|             | Poudre d'opium          | 3,50           | 1,00       | 4,04                   | 1,06       | N.S.                |
|             | Buprénorphine           | 4,00           | 0,89       | 4,44                   | 1,19       | N.S.                |
|             | Tramadol                | 4,33           | 0,65       | 4,60                   | 0,96       | N.S.                |
| Palier III  | Morphine                | 4,00           | 1,28       | 5,16                   | 0,94       | p-value = 0,0070856 |
|             | Fentanyl (patch)        | 4,42           | 1,44       | 5,24                   | 0,97       | N.S.                |
|             | Oxycodone               | 4,75           | 0,87       | 5,32                   | 0,75       | p-value = 0,041886  |
|             | Fentanyl (transmuqueux) | 4,75           | 1,36       | 5,52                   | 0,96       | p-value = 0,0141457 |
|             | Hydromorphone           | 4,67           | 0,89       | 5,08                   | 0,91       | N.S.                |
| Neuropathie | Prégabaline             | 4,25           | 0,75       | 3,60                   | 1,12       | N.S.                |
|             | Gabapentine             | 4,45           | 0,52       | 3,48                   | 0,96       | p-value = 0,0019597 |

Au sein des antalgiques de palier II, la seule différence significative est observée pour la codéine. Nous constatons que globalement les étudiants ont eu tendance à donner des notes proches entre les différents antalgiques de palier II (d'où une moyenne plutôt haute), tandis que les pharmacologues ont clairement établi une distinction entre le tramadol, la codéine et la dihydrocodéine.

Pour les opioïdes forts, trois molécules sur cinq présentent une différence significative entre les deux groupes. Parmi ces molécules, la morphine présente une moyenne nettement inférieure pour le groupe des pharmacologues.

Enfin, au sein des gabapentinoïdes, seule la gabapentine a montré une différence significative. Néanmoins, un effectif plus faible dans le groupe des pharmacologue et un écart-type important dans le groupe des étudiants pourraient relativiser cette observation. La prégabaline et la gabapentine sont considérées comme plus préjudiciables par les pharmacologues.

Pour expliquer ces différences observées, nous pouvons avancer quelques hypothèses. Tout d'abord les pharmacologues, du fait de leur expérience clinique, sont potentiellement plus enclins à estimer les opioïdes forts et faibles comme une option thérapeutique pouvant être correctement gérée. Les effets indésirables peuvent être maîtrisés, et le bénéfice du patient

optimisé. Ensuite, les étudiants ont peut-être été davantage sensibilisés aux risques des opioïdes forts, et ont pu être influencés par les mésusages et détournement de codéine. A l'inverse, ils ont peut-être été moins sensibilisés aux risques des gabapentinoïdes.

Les résultats observés ont été consignés et résumés dans le Tableau 11

**Tableau 11 : Tableau récapitulatif des observations des résultats de l'enquête**

|                        |  | Pharmacologues                                     | Etudiants  |
|------------------------|--|--|--|
| Molécules              | Plus faible préjudice  | - Paracétamol                                      | - Lidocaïne (emplâtre)   |
|                        | Plus fort préjudice  | - Fentanyl (transmuqueux)                          | - Fentanyl (transmuqueux)  |
|                        | Faible dispersion  | - Gabapentine et prégabaline<br>- Tramadol         | - Oxycodone<br>- Amitriptyline et imipramine                     |
|                        | Forte dispersion   | - Aspirine et ibuprofène<br>- Morphine et fentanyl | - Aspirine, kétoprofène et naproxène<br>- Néfopam et paracétamol |
| Classe pharmacologique | Plus faible préjudice  | - Antalgiques de palier I                          | - Anesthésiques locaux   |
|                        | Plus fort préjudice  | - Antalgiques de palier III                        | - Antalgiques de palier III                                      |
|                        | Faible dispersion  | - Gabapentinoïdes                                  | - Antalgiques de palier III                                      |
|                        | Forte dispersion   | - Antalgiques de palier III                        | - Antalgiques de palier I  |
| Convergences           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte dispersion pour les AINS</li> <li>- Evaluation du risque similaire pour les antalgiques de palier I et les antidépresseurs</li> <li>- Progression thérapeutique similaire pour les classes pharmacologique (à l'exception des gabapentinoïdes)</li> </ul>                         |  |  |
| Divergences            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte dispersion des opioïdes forts chez pharmacologues et faible dispersion chez étudiants</li> <li>- Antalgiques de palier II et III notés plus sévèrement par les étudiants, et de façon homogène</li> <li>- Gabapentinoïdes notés plus sévèrement par les pharmacologues</li> </ul> |  |  |

d. Comparaison des résultats avec les scores de Degré de Préjudice de la *Medication Quantification Scale*

Le Tableau 12 présente la comparaison entre les moyennes des réponses des pharmacologues et les moyennes déjà établies dans la MQS sous sa troisième version. Pour une question de transposabilité, la catégorie « Autres palier I » a été remplacée par le paracétamol seul, les « Antalgiques de palier II » par le tramadol seul, et la codéine et la dihydrocodéine (abrégées respectivement CD et DHCD) ont été rajoutées au groupe des « Antalgiques de palier III » (la réglementation aux Etats-Unis étant différente de celle appliquée en France).

**Tableau 12 : Comparaison entre les moyennes données par les pharmacologues français et les valeurs de la MQS pour les molécules et classes pharmacologiques identiques**

| Pharmacologues |                         |         | Medication Quantification Scale |                         |         |
|----------------|-------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------|---------|
| Rang           | Classe pharmacologique  | Moyenne | Rang                            | Classe pharmacologique  | Moyenne |
| 1              | Paracétamol             | 1,92    | 1                               | Antalgiques locaux      | 1,1     |
| 2              | Antalgiques locaux      | 2,33    | 2                               | IRSNA                   | 1,7     |
| 3              | AINS                    | 3,04    | 3                               | Gabapentinoïdes         | 1,9     |
| 4              | Tricycliques            | 3,21    | 4                               | Paracétamol             | 2,2     |
| 5              | IRSNA                   | 3,33    | 5                               | Tricycliques            | 2,3     |
| 6              | Palier III + CD et DHCD | 4,19    | 6                               | Palier III + CD et DHCD | 3,4     |
| 7              | Tramadol                | 4,33    | 7                               | AINS                    | 3,4     |
| 8              | Gabapentinoïdes         | 4,35    | 8                               | Tramadol                | 3,7     |

Sur la base de ces résultats, nous avons mené une comparaison entre nos valeurs observées et les valeurs de référence de la MQS. Les résultats sont compilés dans le Tableau 13.

**Tableau 13 : Analyse statistique des valeurs observées dans le groupe "pharmacologue" par rapport à la valeur de la MQS américaine (N.S. = Non Significatif)**

| Classe pharmacologique  | Pharmacologues |            | MQS     | Test de Student  |
|-------------------------|----------------|------------|---------|------------------|
|                         | Moyenne        | Ecart-type | Moyenne |                  |
| Paracétamol             | 1,92           | 1,08       | 2,2     | N.S.             |
| AINS                    | 3,04           | 1,15       | 3,4     | p-value = 0,0357 |
| Tramadol                | 4,33           | 0,65       | 3,7     | p-value = 0,0063 |
| Palier III + CD et DHCD | 4,19           | 1,21       | 3,4     | p-value < 0,0001 |
| Tricycliques            | 3,21           | 0,97       | 2,3     | p-value = 0,0002 |
| IRSNA                   | 3,33           | 1,15       | 1,7     | p-value = 0,0005 |
| Gabapentinoïdes         | 4,35           | 0,64       | 1,9     | p-value < 0,0001 |
| Antalgiques locaux      | 2,33           | 1,20       | 1,1     | p-value < 0,0001 |

La comparaison entre les scores attribués par les pharmacologues et le classement établi par la MQS montre d'emblée d'importantes disparités. En se focalisant sur le classement seul, plusieurs classes se retrouvent à des rangs différents. Le paracétamol par exemple se retrouve à la 4<sup>ème</sup> place du classement MQS (il est toutefois notable de préciser que c'est aussi la seule molécule dont le score n'ait pas de différence significative avec les résultats français). Les gabapentinoïdes font un grand bond en avant, passant de 3<sup>ème</sup> place pour la MQS à la dernière place selon les pharmacologues français. De manière intéressante, les opioïdes (à l'exception du tramadol) obtiennent un rang similaire, mais un score tout à fait différent.

Nous en concluons à une importante différence de perception du risque. Cette différence peut être culturelle : en effet, les pratiques médicales sont différentes de part et d'autre de

l'Atlantique. Le rapport aux médicaments est également différent, comme suggéré par l'étude multicentrique comparant des scores de MQS dans plusieurs centres dans le monde [88]. De même la classification différente des antalgiques représente un frein important pour la transposabilité. Si en France les différents paliers permettent une graduation thérapeutique (suivant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé), aux Etats-Unis le classement par « annexes » mélange opioïdes forts et dérivés de la codéine dans un groupe, et le tramadol dans un autre, ce qui complexifie la comparaison.

## 4. Discussion

### a. Au regard de la bibliographie

Les résultats de notre enquête ont montré des similitudes avec ceux d'études publiées, en particulier des articles du centre de pharmacologie clinique de Toulouse. Une de ces études comparant l'estimation du préjudice entre des professionnels de Santé et le grand public [2] aborde une observation que nous retrouvons dans nos résultats. En effet, les pharmaciens de l'étude du service de pharmacologie étaient le groupe ayant noté le plus sévèrement les molécules. Notre propre enquête semble aller dans ce sens : les étudiants en pharmacie ont globalement noté plus durement la plupart des molécules proposées (à l'exception des gabapentinoïdes). Malgré la différence de temps de près de dix ans entre ces deux enquêtes, nous retrouverions donc une cohérence de résultats entre ces deux enquêtes.

L'étude du service de pharmacologie sur l'influence d'un cours de pharmacologie dispensé auprès d'étudiants en médecine [4] présente des similarités avec notre enquête : dans cette publication, des étudiants en médecine semblaient avoir une meilleure image de médicaments disponibles sans prescription. Dans notre enquête, nous avons observé que l'ibuprofène avait, pour les étudiants en pharmacie, une moyenne inférieure aux autres AINS, le kétoprofène et le naproxène (les moyennes étant respectivement de 2,88, 3,40 et 3,28).

Une observation récurrente de ces publications est que la vision du risque est influencée par les médias et l'actualité [4], [5]. Il est envisageable que la crise des opioïdes aux Etats-Unis puisse avoir influé les réponses des étudiants en pharmacie, qui ont été plus enclins à donner des notes élevées à cette classe pharmacologique. Cette crise serait en train de gagner le continent européen [64]–[66] mais également africain, dont les inquiétudes se concentrent principalement autour du tramadol [91], [92]. Il est ainsi possible que la médiatisation de cette crise ait eu une influence sur les réponses des étudiants, peu habitués au maniement de cette classe. De même, les étudiants ont pu être davantage sensibilisés au problème de détournement de la codéine à des fins récréatives [93], phénomène régulièrement abordé dans les médias [94], [95]. Ceci pourrait expliquer la note plus importante de cette molécule par rapport au groupe des pharmacologues.

b. Comparaison des résultats avec les scores de Degré de Préjudice de la *Medication Quantification Scale*

Notre enquête a pu mettre en évidence des différences très importantes de notation entre un groupe français et américain. Cette observation était d'autant plus suggérée qu'une précédente étude utilisant la MQS montrait des différences de prise en charge entre des médecins américains et européens [88]. Nos résultats tendent à valider notre hypothèse initiale d'une différence de perception du préjudice entre la MQS américaine et des pharmaciens français. La transposabilité de cette échelle pourrait donc être remise en cause si une utilisation plus large venait à se faire en France.

Cependant, la grande différence d'effectifs entre les deux groupes (une quinzaine de pharmaciens français contre 248 médecins américains) limite nos conclusions. Par ailleurs, la MQS s'est basée principalement sur des avis d'anesthésistes et de praticiens de médecine physique et réadaptation, alors que nous avons posé la question à des pharmaciens. Cette différence de spécialité peut également expliquer la discordance de résultats.

Concernant l'adaptation française de la MQS par le CETD de Nantes, la lecture des deux thèses s'y rapportant nous donnent quelques éléments de réflexion. Dans la thèse de validation, les résultats des tests validés et de la QCM ont été comparés sur une population de 72 patients ayant consulté au Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur (CETD) du centre hospitalier de Nantes [89]. Cette thèse de médecine conclut sur l'intérêt de la QCM dans la prise en charge des patients au CETD : en effet, elle permet de refléter la consommation médicamenteuse et son évolution au cours de la prise en charge.

Dans le cadre de la thèse de pharmacie, l'objectif était davantage d'évaluer la pertinence de la QCM dans une population de patients donnée plutôt que de valider son utilisation [90]. L'auteur a également utilisé une échelle numérique d'évaluation de la douleur. La population ciblée était les patients atteints de lombalgies chroniques. Un des points forts de cette thèse est la comparaison des scores MQS entre la première version et la troisième. L'auteur a ainsi eu conscience des écarts importants entre les DdP de ces deux versions, et a cherché à déterminer l'impact de cette différence sur les résultats. L'auteur remarque ainsi que la dernière version de la MQS donne des scores plus faibles que la première, suggérant une évolution de la perception du préjudice des molécules. Néanmoins, ce travail ne s'interroge pas sur les différences de perception entre plusieurs populations, comme nous l'avons fait dans notre enquête.

### c. Limites de l'étude

Concernant les limites de cette étude, elles sont de diverses natures et doivent être prises en compte dans nos conclusions. En premier lieu, les faibles effectifs dans le groupe des pharmaciens (12) présentent un réel biais dans notre interprétation. Cependant, les écart-types assez réduits pour un nombre important de molécules suggèrent qu'un consensus de note pourrait se retrouver pour certaines molécules ou classes thérapeutiques, comme les gabapentinoïdes. Nos hypothèses devraient ainsi être vérifiées sur un plus grand nombre de professionnels du médicament.

La deuxième principale limite de ce questionnaire repose sur le fait que la toxicité d'une molécule repose sur son dosage et sur le terrain du patient : un insuffisant rénal aura bien sûr beaucoup plus de préjudice à prendre un AINS.

Le préjudice est donc avant tout une interaction entre un patient, une situation clinique, et une molécule. Un patient avec un morphotype CYP 2D6 « ultra-rapide » aura beaucoup plus de risques à prendre du tramadol. De même un patient avec des antécédents de troubles de l'usage de substances psychotropes sera plus susceptible de développer une dépendance aux opioïdes forts. Toutes les pathologies douloureuses ne répondent pas de la même façon aux antalgiques : certaines formes de douleurs neuropathiques sont moins réceptives aux opioïdes par exemple [96]–[98]. Comme nous l'avons évoqué, une insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire due à la pathologie douloureuse ou une autre peut grandement diminuer l'éventail thérapeutique disponible. Le questionnaire que nous avons proposé avait davantage pour but de quantifier l'estimation du préjudice inhérent à chaque molécule, mais il est très complexe de pouvoir donner un score sans prendre en compte les autres facteurs. Ainsi se pose la question de la pertinence de réaliser ce questionnaire sur un plus grand nombre de personnes : si même les spécialistes ne parviennent pas à se mettre d'accord, que penser d'une population plus large ?

Ainsi, le principe même de notre questionnaire comporte des biais. Néanmoins, nous avons constaté que les valeurs obtenues dessinaient clairement une tendance pour la plupart des molécules proposées. A l'inverse, la molécule ayant présenté la plus forte dispersion de score de préjudice attribué par les étudiants est le paracétamol.

## 5. Conclusion

En conclusion, cette thèse met en évidence une différence de perception du risque lié à certaines molécules et classes thérapeutiques utilisées dans le traitement de la douleur (qu'elle soit nociceptive ou neuropathique), entre un groupe constitué de pharmacologues du service de pharmacologie clinique de Toulouse et un groupe d'étudiants en pharmacie de cinquième année de la faculté de Toulouse.

Cette enquête nous a permis principalement de révéler que :

- Les étudiants en pharmacie ont une estimation du préjudice lié aux opioïdes (faibles et forts) supérieure à celle des pharmacologues.
- Les pharmacologues ont une estimation du préjudice lié aux gabapentinoïdes supérieure à celle des étudiants en pharmacie.

Nous avons émis quelques hypothèses pour expliquer ces différences : moindre expérience clinique des étudiants, influence de la crise des opioïdes aux Etats-Unis et du mésusage des opioïdes faibles, moindre sensibilisation aux risques liés aux gabapentinoïdes.

Les pharmacologues semblent avoir un consensus important sur le préjudice lié aux gabapentinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique : ces derniers sont considérés comme la classe thérapeutique la plus préjudiciable avant les opioïdes forts. Le tramadol présente également d'une image consensuelle de préjudice assez important.

Nous avons constaté pour la grande majorité des molécules une forte cohésion des valeurs, en particulier au sein du même groupe (pharmacologues ou étudiants). De même en comparant les scores entre le groupe des professionnels et des étudiants, nous avons trouvé que plusieurs molécules et classes thérapeutiques ne présentaient pas de différence significative. Nous en concluons qu'il est possible de trouver un consensus de valeur pour certains médicaments ou classes pharmacologiques. Bien que le préjudice d'un traitement reste complexe et dépendant de plusieurs facteurs, un consensus reste possible entre pharmacologues et étudiants en pharmacie se destinant au métier de pharmacien d'officine.

Nos résultats préliminaires suggèrent une importante différence de perception du risque entre les professionnels français et américains. Une enquête sur un plus large échantillon de

spécialistes français permettrait de confirmer ces observations et de proposer une adaptation française des degrés de préjudice des différentes molécules.

Nous avons mis en évidence que le risque médicamenteux est un mélange complexe entre une molécule, un patient et un terrain pathologique. Le définir est extrêmement complexe, et varie selon de trop nombreux facteurs, comme la spécialité médicale ou l'expérience professionnelle et personnelle. Réaliser cette même enquête sur un panel plus grand de professionnel a une forte probabilité de donner des résultats divergents selon ces mêmes critères. En définitive, limiter les risques liés aux médicaments revient à donner la bonne molécule, au bon patient, au bon moment.

## 6. Bibliographie

- [1] « Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> (consulté le mai 25, 2021).
- [2] V. Bongard, S. Ménard-Taché, H. Bagheri, K. Kabiri, M. Lapeyre-Mestre, et J. L. Montastruc, « Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, n° 4, p. 433-436, 2002, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01674.x>.
- [3] J. L. Montastuc, V. Bongard, et M. Lapeyre-Mestre, « Perception of the risk of gastrointestinal adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (including coxibs): differences among general practitioners, gastroenterologists and rheumatologists », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, n° 8, p. 685-688, nov. 2003, doi: [10.1007/s00228-003-0648-5](https://doi.org/10.1007/s00228-003-0648-5).
- [4] G. Durrieu, C. Hurault, V. Bongard, C. Damase-Michel, et J. L. Montastruc, « Perception of risk of adverse drug reactions by medical students: influence of a 1 year pharmacological course », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 64, n° 2, p. 233-236, 2007, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02882.x>.
- [5] G. Durrieu, C. Hurault, C. Damase-Michel, et J. L. Montastruc, « Perception of risk of adverse drug reactions: a 3-year follow-up of a cohort of medical students », *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 24, n° 4, p. 423-427, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00783.x>.
- [6] « Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques », p. 52.
- [7] « OMG - Top 50 des RC ». <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php> (consulté le mai 27, 2021).
- [8] « 2017.10.24.Livre\_blan\_c\_de\_la\_douleur\_2017.pdf ». Consulté le: mai 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://france-handicap-info.com/images/Dossier-PDF/Annee-2018/Du\\_01-07-2018\\_au\\_31-12-2018/2017.10.24.Livre\\_blan\\_c\\_de\\_la\\_douleur\\_2017.pdf#page=53](https://france-handicap-info.com/images/Dossier-PDF/Annee-2018/Du_01-07-2018_au_31-12-2018/2017.10.24.Livre_blan_c_de_la_douleur_2017.pdf#page=53)
- [9] « Recommandations Douleur de l'adulte », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html> (consulté le mai 05, 2021).
- [10] AFSSAPS, SFR, et SFETD, « Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intense », p. 16, 2011.
- [11] V. Martinez, N. Attal, D. Bouhassira, et M. Lantéri-Minet, « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur », *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.*, vol. 11, n° 1, p. 3-21, févr. 2010, doi: [10.1016/j.douler.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009).

- [12] B. J. Anderson, « Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action », *Pediatr. Anesth.*, vol. 18, n° 10, p. 915-921, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x>.
- [13] D. Aronoff, J. Oates, et O. Boutaud, « New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 79, n° 1, p. 9-19, janv. 2006, doi: 10.1016/j.clpt.2005.09.009.
- [14] R. M. Botting, « Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 31, n° Supplement\_5, p. S202-S210, oct. 2000, doi: 10.1086/317520.
- [15] C. Mallet, A. Eschalier, et L. Daulhac, *Paracetamol: Update on its Analgesic Mechanism of Action*. IntechOpen, 2017. doi: 10.5772/66649.
- [16] L. F. Prescott, « Paracetamol Overdosage », *Drugs*, vol. 25, n° 3, p. 290-314, mars 1983, doi: 10.2165/00003495-198325030-00002.
- [17] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> (consulté le mai 06, 2021).
- [18] P. Pi et W. Dj, « Adverse reactions associated with nefopam. », *N. Z. Med. J.*, vol. 108, n° 1008, p. 382-384, sept. 1995.
- [19] J. N. Cashman, « The Mechanisms of Action of NSAIDs in Analgesia », *Drugs*, vol. 52, n° 5, p. 13-23, nov. 1996, doi: 10.2165/00003495-199600525-00004.
- [20] J. R. Vane et R. M. Botting, « Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 25, n° sup102, p. 9-21, janv. 1996, doi: 10.3109/03009749609097226.
- [21] C. Sostres, C. J. Gargallo, M. T. Arroyo, et A. Lanás, « Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 24, n° 2, p. 121-132, avr. 2010, doi: 10.1016/j.bpg.2009.11.005.
- [22] H. E. Vonkeman et M. A. F. J. van de Laar, « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, n° 4, p. 294-312, févr. 2010, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.001.
- [23] J. A. Mitchell, R. Lucas, I. Vojnovic, K. Hasan, J. R. Pepper, et T. D. Warner, « Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events », *FASEB J.*, vol. 20, n° 14, p. 2468-2475, 2006, doi: <https://doi.org/10.1096/fj.06-6615com>.
- [24] R. Antonucci *et al.*, « Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impact on the Fetus and Newborn », *Curr. Drug Metab.*, vol. 13, n° 4, p. 474-490, mai 2012, doi: 10.2174/138920012800166607.

- [25] K. Takahama et T. Shirasaki, « Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs », *Cough*, vol. 3, n° 1, p. 8, juill. 2007, doi: 10.1186/1745-9974-3-8.
- [26] L. A. Chahl, « Opioids - mechanisms of action », doi: 10.18773/austprescr.1996.063.
- [27] S. A. Schug, D. Zech, et S. Grond, « Adverse Effects of Systemic Opioid Analgesics », *Drug Saf.*, vol. 7, n° 3, p. 200-213, mai 1992, doi: 10.2165/00002018-199207030-00005.
- [28] S. Gan, R. Ismail, W. Adnan, et W. Zulmi, « Impact of CYP2D6 Genetic Polymorphism on Tramadol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics », *Mol. Diagn. Ther.*, vol. 11, p. 171-81, févr. 2007, doi: 10.1007/BF03256239.
- [29] J. Kirchheiner, J.-T. H. A. Keulen, S. Bauer, I. Roots, et J. Brockmöller, « Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 28, n° 1, p. 78-83, févr. 2008, doi: 10.1097/JCP.0b013e318160f827.
- [30] D. L, « Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype », mai 2017, Consulté le: mai 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk100662>
- [31] Y. Gasche *et al.*, « Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n° 27, p. 2827-2831, déc. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa041888.
- [32] H. Talaie, R. Panahandeh, M. R. Fayaznouri, Z. Asadi, et M. Abdollahi, « Dose-independent occurrence of seizure with tramadol », *J. Med. Toxicol.*, vol. 5, n° 2, p. 63-67, juin 2009, doi: 10.1007/BF03161089.
- [33] M. Nagappa, T. N. Weingarten, G. Montandon, J. Sprung, et F. Chung, « Opioids, respiratory depression, and sleep-disordered breathing », *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 31, n° 4, p. 469-485, déc. 2017, doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.004.
- [34] « OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes », *WHO*. [https://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/) (consulté le mai 06, 2021).
- [35] DGS\_Céline.M et DGS\_Céline.M, « Surdoses (overdose) d'opioïdes : la naloxone est utilisable par tous et peut sauver la vie », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, mai 06, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver> (consulté le mai 06, 2021).
- [36] S. H. Sindrup, M. Otto, N. B. Finnerup, et T. S. Jensen, « Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 96, n° 6, p. 399-409, 2005, doi: [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_96696601.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x).
- [37] R. S. Brown et W. K. Bottomley, « Utilization and mechanism of action of tricyclic antidepressants in the treatment of chronic facial pain: a review of the literature. », *Anesth. Prog.*, vol. 37, n° 5, p. 223-229, 1990.

- [38] A. F, N. Dj, et S. R, « Mechanism of action of antidepressants. », *Psychopharmacol. Bull.*, vol. 36 Suppl 2, p. 123-132, janv. 2002.
- [39] E. Trindade, D. Menon, L. A. Topfer, et C. Coloma, « Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis », *CMAJ*, vol. 159, n° 10, p. 1245-1252, nov. 1998.
- [40] S. Brunton *et al.*, « Profile of Adverse Events with Duloxetine Treatment », *Drug Saf.*, vol. 33, n° 5, p. 393-407, mai 2010, doi: 10.2165/11319200-000000000-00000.
- [41] S. Mehta, A. McIntyre, M. Dijkers, E. Loh, et R. W. Teasell, « Gabapentinoids Are Effective in Decreasing Neuropathic Pain and Other Secondary Outcomes After Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis », *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 95, n° 11, p. 2180-2186, nov. 2014, doi: 10.1016/j.apmr.2014.06.010.
- [42] A. Shaheen, S. M. Alam, A. Ahmad, et M. Khan, « Clinical efficacy and tolerability of Gabapentinoids with current prescription patterns in patients with Neuropathic pain », *Pak. J. Med. Sci.*, vol. 35, n° 6, p. 1505-1510, 2019, doi: 10.12669/pjms.35.6.652.
- [43] F. Imani et P. Rahimzadeh, « Gabapentinoids: Gabapentin and Pregabalin for Postoperative Pain Management », *Anesthesiol. Pain Med.*, vol. 2, p. 52-3, sept. 2012, doi: 10.5812/aapm.7743.
- [44] R. Patel et A. H. Dickenson, « Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain », *Pharmacol. Res. Perspect.*, vol. 4, n° 2, p. e00205, 2016, doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.205>.
- [45] H. Lesser, U. Sharma, L. LaMoreaux, et R. M. Poole, « Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial », *Neurology*, vol. 63, n° 11, p. 2104-2110, déc. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000145767.36287.A1.
- [46] R. W. Richter, R. Portenoy, U. Sharma, L. Lamoreaux, H. Bockbrader, et L. E. Knapp, « Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial », *J. Pain*, vol. 6, n° 4, p. 253-260, avr. 2005, doi: 10.1016/j.jpain.2004.12.007.
- [47] T. Tölle, R. Freynhagen, M. Versavel, U. Trostmann, et J. P. Young, « Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study », *Eur. J. Pain*, vol. 12, n° 2, p. 203-213, févr. 2008, doi: 10.1016/j.ejpain.2007.05.003.
- [48] D. Bansal, A. Bhansali, D. Hota, A. Chakrabarti, et P. Dutta, « Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial », *Diabet. Med.*, vol. 26, n° 10, p. 1019-1026, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02806.x>.
- [49] C. Jensen-Dahm, M. C. Rowbotham, H. Reda, et K. L. Petersen, « Effect of a single dose of pregabalin on herpes zoster pain », *Trials*, vol. 12, n° 1, p. 55, févr. 2011, doi: 10.1186/1745-6215-12-55.
- [50] S. K. Kanodia et K. C. Singhal, « A study on efficacy of Pregabalin in acute Herpetic Neuralgia », *Ann. Neurosci.*, vol. 18, n° 4, p. 148-150, oct. 2011, doi: 10.5214/ans.0972.7531.1118405.

- [51] A. Achar, P. P. Chakraborty, S. Bisai, A. Biswas, et T. Guharay, « Comparative Study of Clinical Efficacy of Amitriptyline and Pregabalin in Postherpetic Neuralgia », *ACTA Dermatovenerol. Croat.*, p. 6.
- [52] « bulletin\_d\_addictovigilance\_no11\_pregabalin-2.pdf ». Consulté le: avr. 29, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin\\_d\\_addictovigilance\\_no11\\_pregabalin-2.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_addictovigilance_no11_pregabalin-2.pdf)
- [53] *Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabalin et fixant leur durée de prescription.*
- [54] J.-M. Zhang, H. Li, et M. A. Munir, « Decreasing sympathetic sprouting in pathologic sensory ganglia: a new mechanism for treating neuropathic pain using lidocaine », *Pain*, vol. 109, n° 1, p. 143-149, mai 2004, doi: 10.1016/j.pain.2004.01.033.
- [55] A. Dray, « Mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons », *Life Sci.*, vol. 51, n° 23, p. 1759-1765, janv. 1992, doi: 10.1016/0024-3205(92)90045-Q.
- [56] L. G. Braga Ferreira, J. V. Faria, J. P. S. dos Santos, et R. X. Faria, « Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 887, p. 173356, nov. 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173356.
- [57] A. Chang, A. Rosani, et J. Quick, « Capsaicin », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: mai 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459168/>
- [58] CHU de Toulouse, « Protocole d'utilisation des patchs de QUTENZA », vol. 4, p. 9, 2019.
- [59] N. Vadivelu, A. M. Kai, V. Kodumudi, J. Sramcik, et A. D. Kaye, « The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview », *Curr. Pain Headache Rep.*, vol. 22, n° 3, p. 16, févr. 2018, doi: 10.1007/s11916-018-0670-z.
- [60] N. D. Volkow et F. S. Collins, « The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 4, p. 391-394, juill. 2017, doi: 10.1056/NEJMSr1706626.
- [61] M. A. Makary, H. N. Overton, et P. Wang, « Overprescribing is major contributor to opioid crisis », *BMJ*, vol. 359, p. j4792, oct. 2017, doi: 10.1136/bmj.j4792.
- [62] K. James et A. Jordan, « The Opioid Crisis in Black Communities », *J. Law. Med. Ethics*, vol. 46, n° 2, p. 404-421, juin 2018, doi: 10.1177/1073110518782949.
- [63] T. Lancet, « The opioid crisis in the USA: a public health emergency », *The Lancet*, vol. 390, n° 10107, p. 2016, nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32808-8.
- [64] K. M. C. Verhamme et A. M. Bohnen, « Are we facing an opioid crisis in Europe? », *Lancet Public Health*, vol. 4, n° 10, p. e483-e484, oct. 2019, doi: 10.1016/S2468-2667(19)30156-2.
- [65] K. Ayoo, J. Mikhaeil, A. Huang, et M. Wasowicz, « The opioid crisis in North America: facts and future lessons for Europe », *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, vol. 52, mai 2020, doi: 10.5114/ait.2020.94756.

- [66] J. van Amsterdam, M. Pierce, et W. van den Brink, « Is Europe Facing an Emerging Opioid Crisis Comparable to the U.S.? », *Ther. Drug Monit.*, vol. 43, n° 1, p. 42-51, févr. 2021, doi: 10.1097/FTD.0000000000000789.
- [67] M. Barbieri, « La baisse de l'espérance de vie aux États-Unis depuis 2014 », *Popul. Soc.*, vol. N° 570, n° 9, p. 1-4, oct. 2019.
- [68] M. Monégat et C. Sermet, « La polymédication : définitions, mesures et enjeux », p. 8, 2014.
- [69] K. K. Viktil, H. S. Blix, T. A. Moger, et A. Reikvam, « Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 63, n° 2, p. 187-195, 2007, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x>.
- [70] T. Linjakumpu, S. Hartikainen, T. Klaukka, J. Veijola, S.-L. Kivelä, et R. Isoaho, « Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 55, n° 8, p. 809-817, août 2002, doi: 10.1016/S0895-4356(02)00411-0.
- [71] B. Hovstadius, B. Åstrand, et G. Petersson, « Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study », *BMC Clin. Pharmacol.*, vol. 9, n° 1, p. 11, mai 2009, doi: 10.1186/1472-6904-9-11.
- [72] S. I. Haider, K. Johnell, G. R. Weitoft, M. Thorslund, et J. Fastbom, « The Influence of Educational Level on Polypharmacy and Inappropriate Drug Use: A Register-Based Study of More Than 600,000 Older People », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 57, n° 1, p. 62-69, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02040.x>.
- [73] T. Grimmsmann et W. Himmel, « Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database », *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 18, n° 12, p. 1206-1213, 2009, doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1841>.
- [74] L. Bjerrum, J. Søgaard, J. Hallas, et J. Kragstrup, « Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. », *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 49, n° 440, p. 195-198, mars 1999.
- [75] L. Bjerrum, J. Søgaard, J. Hallas, et J. Kragstrup, « Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen A prescription database study », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, n° 3, p. 197-202, juin 1998, doi: 10.1007/s002280050445.
- [76] T. Jörgensen, S. Johansson, A. Kennerfalk, M.-A. Wallander, et K. Svärdsudd, « Prescription Drug Use, Diagnoses, and Healthcare Utilization among the Elderly », *Ann. Pharmacother.*, vol. 35, n° 9, p. 1004-1009, sept. 2001, doi: 10.1345/aph.10351.
- [77] « Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique> (consulté le mai 06, 2021).
- [78] « Toxicité du paracétamol sur le foie : message d'alerte désormais obligatoire sur les boîtes », *OFMA*, sept. 17, 2019. <http://www.ofma.fr/toxicite-du-paracetamol-sur-le-foie-message-dalerte-desormais-obligatoire-sur-les-boites/> (consulté le mai 06, 2021).

- [79] L. J. Hunter, D. M. Wood, et P. I. Dargan, « The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose », *Open Access Emerg. Med. OAEM*, vol. 3, p. 39-48, juill. 2011, doi: 10.2147/OAEM.S22795.
- [80] U. Bonnet et N. Scherbaum, « How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review », *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 27, n° 12, p. 1185-1215, déc. 2017, doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.430.
- [81] M. D. Sullivan, M. Von Korff, C. Banta-Green, J. O. Merrill, et K. Saunders, « Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain », *Pain*, vol. 149, n° 2, p. 345-353, mai 2010, doi: 10.1016/j.pain.2010.02.037.
- [82] B. D. Darnall, B. R. Stacey, et R. Chou, « Medical and Psychological Risks and Consequences of Long-Term Opioid Therapy in Women », *Pain Med.*, vol. 13, n° 9, p. 1181-1211, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01467.x.
- [83] J. K. Aronson, « Risk perception in drug therapy », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 62, n° 2, p. 135-137, août 2006, doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02739\_1.x.
- [84] M. S. S, M. Sj, K. Wg, C. Ds, H. Rn, et M. Mc, « Chronic-pain medications: equivalence levels and method of quantifying usage. », *Clin. J. Pain*, vol. 8, n° 3, p. 204-214, sept. 1992.
- [85] T. P. Guck, T. Fleischer, E. J. Pohren, L. Tanner, C. M. Criscuolo, et L. G. Leibrock, « The Medication Quantification Scale: measurement of medication usage at a multidisciplinary pain center », *J. Back Musculoskelet. Rehabil.*, vol. 13, n° 1, p. 33-38, janv. 1999, doi: 10.3233/BMR-1999-13105.
- [86] R. N. Harden *et al.*, « Medication Quantification Scale Version III: Update in Medication Classes and Revised Detriment Weights by Survey of American Pain Society Physicians », *J. Pain*, vol. 6, n° 6, p. 364-371, juin 2005, doi: 10.1016/j.jpain.2005.01.350.
- [87] M. Gallizzi, C. Gagnon, R. N. Harden, S. Stanos, et A. Khan, « Medication Quantification Scale Version III: Internal Validation of Detriment Weights Using a Chronic Pain Population », *Pain Pract.*, vol. 8, n° 1, p. 1-4, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00163.x>.
- [88] M. A. Gallizzi, R. S. Khazai, C. M. Gagnon, S. Bruehl, et R. N. Harden, « Use of a Medication Quantification Scale for Comparison of Pain Medication Usage in Patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) », *Pain Med.*, vol. 16, n° 3, p. 494-500, mars 2015, doi: 10.1111/pme.12549.
- [89] E. MERCADIER CHAUVIGNY DE BLOT, « Intérêt de la quantification de la consommation de médicaments dans la prise en charge globale du patient douloureux chronique », 2007.
- [90] G. SEMMAR, « Quantification de la consommation médicamenteuse à travers le MQS Score (présentation et un exemple d'application) », 2008.
- [91] A. Klein, « Drug problem or medicrime? Distribution and use of falsified Tramadol medication in Egypt and West Africa », *J. Illicit Econ. Dev.*, vol. 1, n° 1, Art. n° 1, janv. 2019.

- [92] U. E. Chikezie et I. D. Ebuanyi, « Tramadol misuse in the Niger Delta; A review of cases presenting within a year », *J. Subst. Use*, vol. 24, n° 5, p. 487-491, sept. 2019, doi: 10.1080/14659891.2019.1604842.
- [93] A. Miuli *et al.*, « “Purple Drank” (Codeine and Promethazine Cough Syrup): A Systematic Review of a Social Phenomenon with Medical Implications », *J. Psychoactive Drugs*, vol. 52, n° 5, p. 453-462, oct. 2020, doi: 10.1080/02791072.2020.1797250.
- [94] « Les médicaments à la codéine et leur détournement en drogue chez les ados », *LExpress.fr*, juill. 12, 2017. [https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/les-medicaments-a-la-codeine-et-leur-detournement-en-drogue-chez-les-ados\\_1926818.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/les-medicaments-a-la-codeine-et-leur-detournement-en-drogue-chez-les-ados_1926818.html) (consulté le juin 10, 2021).
- [95] « Le détournement des médicaments à base de codéine par les adolescents et jeunes adultes inquiète », *Le Monde.fr*, juill. 11, 2017. Consulté le: juin 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sante/article/2017/07/11/alerte-sur-le-detournement-des-medicaments-a-base-de-codeine-par-les-adolescents-et-jeunes-adultes\\_5158939\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2017/07/11/alerte-sur-le-detournement-des-medicaments-a-base-de-codeine-par-les-adolescents-et-jeunes-adultes_5158939_1651302.html)
- [96] S. Arnér et B. A. Meyerson, « Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain », *Pain*, vol. 33, n° 1, p. 11-23, avr. 1988, doi: 10.1016/0304-3959(88)90198-4.
- [97] P. DelleMijn, « Are opioids effective in relieving neuropathic pain? », *Pain*, vol. 80, n° 3, p. 453-462, avr. 1999, doi: 10.1016/S0304-3959(98)00256-5.
- [98] R. Przewlocki et B. Przewlocka, « Opioids in Neuropathic Pain », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 11, n° 23, p. 3013-3025, sept. 2005, doi: 10.2174/1381612054865055.

## 7. Annexes

### a. Résultats détaillés

#### i. Résultats des pharmacologues

| Aspirine | Paracétamol | Ibuprofène | Kétoprofène | Naproxène | Néfopam | Codéine |
|----------|-------------|------------|-------------|-----------|---------|---------|
| 4        | 2           | 2          | 4           | 4         | 3       | 3       |
| 4        | 3           | 4          | 3           | 3         | 2       | 3       |
| 4        | 4           | 4          | 4           | 4         | 3       | 5       |
| 4        | 2           | 3          | 3           | 3         | 2       | 5       |
| 2        | 1           | 2          | 3           | 3         | 1       | 4       |
| 3        | 1           | 2          | 3           | 2         | 2       | 3       |
| 2        | 1           | 1          | 3           | 1         | 3       | 2       |
| 1        | 1           | 1          | 3           | 2         | 2       | 3       |
| 3        | 3           | 4          | 4           | 4         | 4       | 4       |
| 2        | 1           | 4          | 4           | 3         | 1       | 3       |
| 1        | 1           | 2          | 2           | 2         | 2       | 3       |
| 5        | 3           | 5          | 5           | 5         | 4       | 3       |

| Dihydrocodéine | Poudre d'opium | Tramadol | Buprénorphine | Morphine | Fentanyl (patch) | Fentanyl (transmuqueux) |
|----------------|----------------|----------|---------------|----------|------------------|-------------------------|
| 3              | 3              | 4        | 4             | 4        | 4                | 5                       |
| 2              | 4              | 5        | 3             | 2        | 4                | 5                       |
| 5              | 5              | 5        | 5             | 5        | 6                | 6                       |
| 5              | 5              | 5        | 5             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 2              | 4        | 5             | 5        | 5                | 5                       |
| 3              | 4              | 4        | 3             | 4        | 5                | 5                       |
| 2              | 2              | 5        |               | 2        | 1                | 1                       |
| 3              | 3              | 4        | 3             | 4        | 4                | 5                       |
| 4              | 4              | 5        | 4             | 5        | 5                | 5                       |
| 3              | 3              | 3        | 3             | 3        | 3                | 4                       |
| 3              | 4              | 4        | 5             | 5        | 6                | 6                       |
| 3              | 3              | 4        | 4             | 3        | 4                | 4                       |

| Oxycodone | Hydromorphone | Amitriptyline | Imipramine | Duloxétine | Prégabaline | Gabapentine |
|-----------|---------------|---------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 5         | 4             | 3             | 3          | 3          | 4           | 4           |
| 4         | 4             | 3             | 4          | 4          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 4             | 4          | 4          | 5           | 5           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 3          | 5           | 5           |
| 5         | 5             | 3             | 3          | 3          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 3             | 3          | 3          | 4           | 4           |
| 3         | 3             | 2             | 2          | 5          | 5           | 5           |
| 4         | 4             | 2             | 2          | 3          | 3           |             |
| 5         | 5             | 5             | 5          | 5          | 5           | 5           |
| 5         | 5             | 2             | 2          | 1          | 3           | 4           |
| 6         | 6             | 2             | 3          | 2          | 4           | 4           |
| 4         | 4             | 5             | 4          | 4          | 5           | 5           |

| Lidocaïne (emplâtre) | Capsaïcine |
|----------------------|------------|
| 3                    | 3          |
| 1                    |            |
| 4                    | 4          |
| 1                    | 1          |
| 2                    | 5          |
| 2                    | 3          |
| 1                    | 1          |
| 1                    | 2          |
| 3                    | 4          |
| 2                    | 2          |
| 2                    | 2          |
| 5                    | 5          |

ii. Données statistiques détaillées par molécule

| Molécule                | Moyenne | Ecart-type | Valeur minimale | 1er quartile | Médiane | 3eme quartile | Valeur maximale |
|-------------------------|---------|------------|-----------------|--------------|---------|---------------|-----------------|
| Aspirine                | 2,92    | 1,31       | 1,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Paracétamol             | 1,92    | 1,08       | 1,00            | 1,00         | 1,50    | 3,00          | 4,00            |
| Ibuprofène              | 2,83    | 1,34       | 1,00            | 2,00         | 2,50    | 4,00          | 5,00            |
| Kétoprofène             | 3,42    | 0,79       | 2,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Naproxène               | 3,00    | 1,13       | 1,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Néfopam                 | 2,42    | 1,00       | 1,00            | 2,00         | 2,00    | 3,00          | 4,00            |
| Codéine                 | 3,42    | 0,90       | 2,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Dihydrocodéine          | 3,33    | 0,98       | 2,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Poudre d'opium          | 3,50    | 1,00       | 2,00            | 3,00         | 3,50    | 4,00          | 5,00            |
| Tramadol                | 4,33    | 0,65       | 3,00            | 4,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Buprénorphine           | 4,00    | 0,89       | 3,00            | 3,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Morphine                | 4,00    | 1,28       | 2,00            | 3,00         | 4,00    | 5,00          | 6,00            |
| Fentanyl (patch)        | 4,42    | 1,44       | 1,00            | 4,00         | 4,50    | 5,25          | 6,00            |
| Fentanyl (transmuqueux) | 4,75    | 1,36       | 1,00            | 4,75         | 5,00    | 5,25          | 6,00            |
| Oxycodone               | 4,75    | 0,87       | 3,00            | 4,00         | 5,00    | 5,00          | 6,00            |
| Hydromorphone           | 4,67    | 0,89       | 3,00            | 4,00         | 5,00    | 5,00          | 6,00            |
| Amitriptyline           | 3,17    | 1,11       | 2,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Imipramine              | 3,25    | 0,97       | 2,00            | 2,75         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Duloxétine              | 3,33    | 1,15       | 1,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Prégabaline             | 4,25    | 0,75       | 3,00            | 4,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Gabapentine             | 4,45    | 0,52       | 4,00            | 4,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Lidocaïne (emplâtre)    | 2,25    | 1,29       | 1,00            | 1,00         | 2,00    | 3,00          | 5,00            |
| Capsaïcine              | 2,91    | 1,45       | 1,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |

iii. Données statistiques détaillées par classe pharmacologique

| Par classe             | Moyenne | Ecart-type | Valeur minimale | 1er quartile | Médiane | 3eme quartile | Valeur maximale |
|------------------------|---------|------------|-----------------|--------------|---------|---------------|-----------------|
| Palier I               | 2,59    | 1,08       | 1,00            | 2,00         | 3,00    | 3,75          | 4,00            |
| <i>AINS</i>            | 3,04    | 1,15       | 1,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| <i>Autres Palier I</i> | 2,17    | 1,05       | 1,00            | 1,00         | 2,00    | 3,00          | 4,00            |
| Palier II              | 3,74    | 0,97       | 2,00            | 3,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Palier III             | 4,58    | 1,21       | 1,00            | 4,00         | 5,00    | 5,00          | 6,00            |
| Tricycliques           | 3,09    | 0,97       | 2,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| IRSNA                  | 3,33    | 1,15       | 1,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Gabapentinoïdes        | 4,35    | 0,64       | 3,00            | 4,00         | 4,00    | 5,00          | 5,00            |
| Antalgiques Locaux     | 2,33    | 1,20       | 1,00            | 1,00         | 2,00    | 3,00          | 5,00            |

iv. Résultats des étudiants en pharmacie

| Aspirine | Paracétamol | Ibuprofène | Kétoprofène | Naproxène | Néfopam | Codéine |
|----------|-------------|------------|-------------|-----------|---------|---------|
| 1        | 0           | 1          | 1           | 2         | 2       | 3       |
| 2        | 3           | 2          | 3           | 3         | 3       | 4       |
| 2        | 1           | 2          | 3           | 2         | 2       | 4       |
| 2        | 3           | 3          | 4           | 3         | 3       | 4       |
| 4        | 2           | 3          | 4           | 4         | 5       | 5       |
| 3        | 1           | 2          | 2           | 2         | 2       | 4       |
| 1        | 0           | 3          | 3           | 3         | 2       | 2       |
| 2        | 3           | 3          | 3           | 3         | 4       | 5       |
| 2        | 1           | 2          | 3           | 3         | 4       | 4       |
| 2        | 2           | 2          | 3           | 3         | 3       | 4       |
| 5        | 6           | 5          | 6           | 5         | 3       | 5       |
| 2        | 1           | 2          | 4           | 3         | 4       | 4       |
| 3        | 2           | 4          | 5           | 5         | 5       | 4       |
| 2        | 4           | 3          | 2           | 2         | 2       | 5       |
| 1        | 2           | 1          | 1           | 1         | 1       | 4       |
| 4        | 3           | 4          | 4           | 4         | 4       | 4       |
| 3        | 2           | 3          | 3           | 3         | 4       | 4       |
| 6        | 6           | 6          | 6           | 6         | 5       | 6       |
| 3        | 2           | 3          | 4           | 4         | 4       | 5       |
| 3        | 2           | 3          | 5           | 6         | 6       | 5       |
| 2        | 1           | 3          | 3           | 3         | 5       | 4       |
| 2        | 1           | 3          | 3           | 3         | 5       | 4       |
| 3        | 2           | 4          | 5           | 4         | 5       | 4       |
| 1        | 2           | 2          | 2           | 2         | 2       | 3       |

| Dihydrocodéine | Poudre d'opium | Tramadol | Buprénorphine | Morphine | Fentanyl (patch) | Fentanyl (transmuqueux) |
|----------------|----------------|----------|---------------|----------|------------------|-------------------------|
| 3              | 3              | 3        | 4             | 5        | 5                | 5                       |
| 4              | 4              | 5        | 5             | 6        | 5                | 5                       |
| 4              | 3              | 2        | 2             | 4        | 6                | 6                       |
| 4              | 3              | 4        | 1             | 5        | 6                | 6                       |
| 5              | 5              | 5        | 5             | 5        | 5                | 6                       |
| 4              | 4              | 5        | 3             | 3        | 2                | 2                       |
| 2              | 1              | 4        | 5             | 3        | 4                | 4                       |
| 5              | 5              | 5        | 5             | 5        | 5                | 5                       |
| 4              | 4              | 4        | 5             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 4              | 3        | 4             | 5        | 5                | 6                       |
| 4              | 4              | 5        | 6             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 5              | 5        | 5             | 6        | 6                | 6                       |
| 5              | 4              | 5        | 4             | 5        | 4                | 6                       |
| 5              | 5              | 6        | 5             | 6        | 5                | 6                       |
| 3              | 3              | 5        | 4             | 5        | 5                | 6                       |
| 4              | 4              | 4        | 5             | 5        | 6                | 6                       |
| 4              | 4              | 4        | 4             | 5        | 6                | 6                       |
| 6              | 6              | 6        | 6             | 6        | 6                | 6                       |
| 5              | 4              | 6        | 4             | 4        | 5                | 5                       |
| 5              | 6              | 5        | 6             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 4              | 5        | 4             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 4              | 5        | 4             | 6        | 6                | 6                       |
| 4              | 4              | 5        | 6             | 6        | 6                | 6                       |
| 3              | 3              | 4        | 4             | 4        | 4                | 4                       |

| Oxycodone | Hydromorphone | Amitriptyline | Imipramine | Duloxétine | Prégabaline | Gabapentine |
|-----------|---------------|---------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 5         | 5             | 3             | 3          | 3          | 3           | 3           |
| 5         | 4             | 2             | 3          | 2          | 2           | 2           |
| 5         | 4             | 3             | 3          | 2          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 4             | 4          | 3          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 5             | 5          | 4          | 4           | 4           |
| 3         | 3             | 4             | 4          | 3          | 2           | 2           |
| 5         | 4             | 3             | 4          | 3          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 3             | 3          | 2          | 5           | 4           |
| 5         | 6             | 4             | 5          | 4          | 5           | 4           |
| 5         | 4             | 3             | 4          | 3          | 5           | 3           |
| 6         | 6             | 5             | 5          | 5          | 4           | 4           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 4          | 3           | 3           |
| 5         | 5             | 5             | 5          | 4          | 4           | 4           |
| 6         | 6             | 2             | 2          | 2          | 2           | 2           |
| 5         | 4             | 4             | 4          | 1          | 2           | 2           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 3          | 4           | 4           |
| 5         | 5             | 4             | 4          | 4          | 4           | 4           |
| 6         | 6             | 5             | 5          | 5          | 5           | 5           |
| 6         | 5             |               |            | 4          | 2           | 3           |
| 6         | 6             | 3             | 3          | 4          | 6           | 6           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 3          | 3           | 3           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 3          | 3           | 3           |
| 6         | 6             | 4             | 4          | 3          | 3           | 3           |
| 4         | 4             | 4             | 5          | 3          | 3           | 3           |

| Lidocaïne (emplâtre) | Capsaïcine |
|----------------------|------------|
| 2                    | 3          |
| 0                    | 2          |
| 2                    | 1          |
| 2                    | 2          |
| 3                    | 4          |
| 1                    | 5          |
| 1                    | 2          |
| 4                    | 3          |
| 1                    | 5          |
| 3                    | 3          |
| 0                    | 2          |
| 2                    | 4          |
| 4                    | 5          |
| 1                    | 3          |
| 1                    | 0          |
| 2                    | 3          |
| 2                    | 2          |
| 4                    | 3          |
| 1                    |            |
| 4                    | 4          |
| 2                    | 3          |
| 2                    | 3          |
| 2                    | 3          |
| 1                    | 2          |

v. Données statistiques détaillées par molécule

| <b>Molécule</b>         | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Valeur minimale</i> | <i>1er quartile</i> | <i>Médiane</i> | <i>3eme quartile</i> | <i>Valeur maximale</i> |
|-------------------------|----------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------|----------------------|------------------------|
| Aspirine                | 2,60           | 1,26              | 1,00                   | 2,00                | 2,00           | 3,00                 | 6,00                   |
| Paracétamol             | 2,20           | 1,50              | 0,00                   | 1,00                | 2,00           | 3,00                 | 6,00                   |
| Ibuprofène              | 2,88           | 1,13              | 1,00                   | 2,00                | 3,00           | 3,00                 | 6,00                   |
| Kétoprofène             | 3,40           | 1,32              | 1,00                   | 3,00                | 3,00           | 4,00                 | 6,00                   |
| Naproxène               | 3,28           | 1,24              | 1,00                   | 3,00                | 3,00           | 4,00                 | 6,00                   |
| Néfopam                 | 3,52           | 1,33              | 1,00                   | 2,00                | 4,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Codéine                 | 4,20           | 0,82              | 2,00                   | 4,00                | 4,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Dihydrocodéine          | 4,16           | 0,85              | 2,00                   | 4,00                | 4,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Poudre d'opium          | 4,04           | 1,06              | 1,00                   | 4,00                | 4,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Tramadol                | 4,60           | 0,96              | 2,00                   | 4,00                | 5,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Buprénorphine           | 4,44           | 1,19              | 1,00                   | 4,00                | 5,00           | 5,00                 | 6,00                   |
| Morphine                | 5,16           | 0,94              | 3,00                   | 5,00                | 5,00           | 6,00                 | 6,00                   |
| Fentanyl (patch)        | 5,24           | 0,97              | 2,00                   | 5,00                | 5,00           | 6,00                 | 6,00                   |
| Fentanyl (transmuqueux) | 5,52           | 0,96              | 2,00                   | 5,00                | 6,00           | 6,00                 | 6,00                   |
| Oxycodone               | 5,32           | 0,75              | 3,00                   | 5,00                | 5,00           | 6,00                 | 6,00                   |
| Hydromorphone           | 5,08           | 0,91              | 3,00                   | 4,00                | 5,00           | 6,00                 | 6,00                   |
| Amitriptyline           | 3,75           | 0,85              | 2,00                   | 3,00                | 4,00           | 4,00                 | 5,00                   |
| Imipramine              | 4,00           | 0,83              | 2,00                   | 3,75                | 4,00           | 5,00                 | 5,00                   |
| Duloxétine              | 3,20           | 0,96              | 1,00                   | 3,00                | 3,00           | 4,00                 | 5,00                   |
| Prégabaline             | 3,60           | 1,12              | 2,00                   | 3,00                | 4,00           | 4,00                 | 6,00                   |
| Gabapentine             | 3,48           | 0,96              | 2,00                   | 3,00                | 4,00           | 4,00                 | 6,00                   |
| Lidocaïne (emplâtre)    | 1,96           | 1,17              | 0,00                   | 1,00                | 2,00           | 2,00                 | 4,00                   |
| Capsaïcine              | 2,91           | 1,24              | 0,00                   | 2,00                | 3,00           | 3,50                 | 5,00                   |

vi. Données statistiques détaillées par classe pharmacologique

| <b>Classe</b>          | Moyenne | Ecart-type | Valeur minimale | 1er quartile | Médiane | 3eme quartile | Valeur maximale |
|------------------------|---------|------------|-----------------|--------------|---------|---------------|-----------------|
| Palier I               | 2,97    | 1,39       | 0,00            | 2,00         | 3,00    | 4,00          | 6,00            |
| <i>AINS</i>            | 2,58    | 1,16       | 0,00            | 2,00         | 3,00    | 3,00          | 4,00            |
| <i>Autres palier I</i> | 3,33    | 1,63       | 1,00            | 2,25         | 3,50    | 4,75          | 5,00            |
| Palier II              | 4,26    | 1,00       | 1,00            | 4,00         | 4,00    | 5,00          | 6,00            |
| Palier III             | 5,25    | 0,92       | 2,00            | 5,00         | 5,00    | 6,00          | 6,00            |
| Tricycliques           | 3,85    | 0,84       | 2,00            | 3,00         | 4,00    | 4,00          | 5,00            |
| IRSNA                  | 3,20    | 0,96       | 1,00            | 3,00         | 3,00    | 4,00          | 5,00            |
| Gabapentinoïdes        | 3,52    | 1,05       | 2,00            | 3,00         | 4,00    | 4,00          | 6,00            |
| Antalgiques Locaux     | 2,43    | 1,30       | 0,00            | 2,00         | 2,00    | 3,00          | 5,00            |

## vii. Comparaison des moyennes entre les groupes par molécule

| <i>Molécule</i>         | <b>Pharmacologues</b> |                   | <b>Etudiants en pharmacie</b> |                   | <i>Test de Wilcoxon</i> |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
|                         | <i>Moyenne</i>        | <i>Ecart-type</i> | <i>Moyenne</i>                | <i>Ecart-type</i> |                         |
| Aspirine                | 2,92                  | 1,31              | 2,60                          | 1,26              | N.S.                    |
| Paracétamol             | 1,92                  | 1,08              | 2,20                          | 1,50              | N.S.                    |
| Ibuprofène              | 2,83                  | 1,34              | 2,88                          | 1,13              | N.S.                    |
| Kétoprofène             | 3,42                  | 0,79              | 3,40                          | 1,32              | N.S.                    |
| Naproxène               | 3,00                  | 1,13              | 3,28                          | 1,24              | N.S.                    |
| Néfopam                 | 2,42                  | 1,00              | 3,52                          | 1,33              | p-value = 0.019761      |
| Codéine                 | 3,42                  | 0,90              | 4,20                          | 0,82              | p-value = 0.0109671     |
| Dihydrocodéine          | 3,33                  | 0,98              | 4,16                          | 0,85              | p-value = 0.0147322     |
| Poudre d'opium          | 3,50                  | 1,00              | 4,04                          | 1,06              | N.S.                    |
| Tramadol                | 4,33                  | 0,65              | 4,60                          | 0,96              | N.S.                    |
| Buprénorphine           | 4,00                  | 0,89              | 4,44                          | 1,19              | N.S.                    |
| Morphine                | 4,00                  | 1,28              | 5,16                          | 0,94              | p-value = 0.0070856     |
| Fentanyl (patch)        | 4,42                  | 1,44              | 5,24                          | 0,97              | N.S.                    |
| Fentanyl (transmuqueux) | 4,75                  | 1,36              | 5,52                          | 0,96              | p-value = 0.0141457     |
| Oxycodone               | 4,75                  | 0,87              | 5,32                          | 0,75              | p-value = 0.041886      |
| Hydromorphone           | 4,67                  | 0,89              | 5,08                          | 0,91              | N.S.                    |
| Amitriptyline           | 3,17                  | 1,11              | 3,75                          | 0,85              | N.S.                    |
| Imipramine              | 3,25                  | 0,97              | 4,00                          | 0,83              | p-value = 0.029632      |
| Duloxétine              | 3,33                  | 1,15              | 3,20                          | 0,96              | N.S.                    |
| Prégabaline             | 4,25                  | 0,75              | 3,60                          | 1,12              | N.S.                    |
| Gabapentine             | 4,45                  | 0,52              | 3,48                          | 0,96              | p-value = 0.0019597     |
| Lidocaïne (emplâtre)    | 2,25                  | 1,29              | 1,96                          | 1,17              | N.S.                    |
| Capsaïcine              | 2,91                  | 1,45              | 2,91                          | 1,24              | N.S.                    |

## viii. Comparaison des moyennes entre les groupes par classe

| <i>Classe pharmacologique</i> | <b>Pharmacologues</b> |                   | <b>Etudiants en pharmacie</b> |                   | <i>Test de Wilcoxon</i> |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
|                               | <i>Moyenne</i>        | <i>Ecart-type</i> | <i>Moyenne</i>                | <i>Ecart-type</i> |                         |
| Palier I                      | 2,59                  | 1,08              | 2,97                          | 1,39              | N.S.                    |
| <i>AINS</i>                   | 3,04                  | 1,15              | 2,58                          | 1,16              | N.S.                    |
| <i>Autres palier I</i>        | 2,17                  | 1,05              | 3,33                          | 1,63              | N.S.                    |
| Palier II                     | 3,74                  | 0,97              | 4,26                          | 1,00              | p-value = 0.0001700     |
| Palier III                    | 4,58                  | 1,21              | 5,25                          | 0,92              | p-value < 0.00001       |
| Tricycliques                  | 3,21                  | 0,97              | 3,85                          | 0,84              | N.S.                    |
| IRSNA                         | 3,33                  | 1,15              | 3,20                          | 0,96              | N.S.                    |
| Gabapentinoïdes               | 4,35                  | 0,64              | 3,52                          | 1,05              | p-value = 0.00060       |
| Antalgiques Locaux            | 2,33                  | 1,20              | 2,43                          | 1,30              | N.S.                    |

## b. Questionnaire

**Vous êtes... \***

- Sélectionner -

Veillez indiquer votre statut

### Aspirine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Paracétamol

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Ibuprofène

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Kétoprofène

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Naproxène

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Néfopam

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Codéine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Dihydrocodéine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Poudre d'opium

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Tramadol

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Buprénorphine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Morphine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Fentanyl (patch)

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Fentanyl (transmuqueux)

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Oxycodone

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Hydromorphone

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Amitriptyline

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Imipramine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Duloxétine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Prégabaline

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice        Préjudice maximal

#### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Gabapentine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Lidocaïne (emplâtre)

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

### Capsaïcine

0 1 2 3 4 5 6

Pas de préjudice

Préjudice maximal

### Commentaire

Vous pouvez indiquer dans ce champ tout commentaire vis à vis de votre notation de cette molécule

NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PARTICIPATION

**Title:****ANTALGICS RISK PERCEPTION ADAPTED FROM THE MEDICATION QUANTIFICATION SCALE: A STUDY INVOLVING PROFESSIONAL PHARMACOLOGISTS AND PHARMACY STUDENT****Abstract:**

Prescribers and pharmacists drug-risk knowledge is essential for drug-related iatrogenic prevention. Risk perception for a single drug is however subjective. Based on a study aiming at scoring detriment weight of nociceptive and neuropathic pain drugs, we have evaluated the scores assigned by a group of drug-risk evaluation specialized pharmacologists, and a group of 5<sup>th</sup> year pharmacy students intending to be dispensary pharmacists. Apart from gabapentinoids, pharmacy students ranked higher most of proposed drugs, especially opioids. Considering our study limits, our results were discussed in comparison of literature data.

**Key-words:**

Risk perception; Antalgics; Opioids; Nociceptive pain; Neuropathic pain; Study

---

**RESUME en français**

La connaissance des risques liés aux médicaments par les prescripteurs et les pharmaciens est essentielle dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. La perception globale du risque pour un médicament donné ou une classe pharmacologique est toutefois subjective. C'est au travers d'une enquête basée sur un questionnaire visant à quantifier le degré de préjudice des médicaments de la douleur nociceptive et neuropathique que nous avons évalué les scores attribués par un groupe de pharmacologues spécialisés dans l'évaluation du risque médicamenteux et ceux d'un groupe d'étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie se destinant au métier de pharmacien d'officine. A l'exception des gabapentinoïdes, les étudiants en pharmacie ont noté plus sévèrement la plupart des médicaments proposés, en particulier les opioïdes. Tout en prenant en compte les limites de ce travail, les résultats obtenus ont été discutés au regard des données de la littérature.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative :**

Pharmacie

---

**MOTS-CLES :**

Perception du risque ; Antalgiques ; Opioïdes ; Douleur nociceptive ; Douleur neuropathique ; Enquête

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse III  
35 Chemin des Maraîchers  
31400 Toulouse

**Directrice de thèse : Mme ROUSSIN Anne**