

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Les morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse : évaluation de la prescription par les médecins généralistes du Limousin

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 Octobre 2015

Par

Gaëlle MARTINÉ-FABRE

Née le 14 Octobre 1987, à METZ (57)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Daniel BUCHONPrésident
Mme le Professeur Pascale VERGNE-SALLEJuge
M. le Professeur François CAIREJuge
Mme le Docteur Chantal WOODJuge
Mme le Docteur Catherine PRIOUX Directrice de Thèse

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis **VALLEIX**

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques **MOREAU**

Monsieur le Professeur Pierre-Marie **PREUX**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor

CARDIOLOGIE

(CS)

ACHARD Jean-Michel

PHYSIOLOGIE

ALAIN Sophie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

ALDIGIER Jean-Claude

NEPHROLOGIE

(SUR. 31.08.2016)

ARCHAMBEAUD Françoise

MEDECINE INTERNE

(CS)

ARNAUD Jean-Paul

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET

(SUR. 31.08.2016)

TRAUMATOLOGIQUE

AUBARD Yves

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

(CS)

AUBRY Karine

O.R.L.

BEDANE Christophe

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

(CS)

BERTIN Philippe

THERAPEUTIQUE-RHUMATOLOGIE

(CS)

BESSEDE Jean-Pierre

O.R.L.

(CS)

BORDESSOULE Dominique

HEMATOLOGIE

(CS)

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan (CS)	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (SUR. 31.08.2018) (CS)	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE

(CS)

FEUILLARD Jean

HEMATOLOGIE

(CS)

FOURCADE Laurent

CHIRURGIE INFANTILE

(CS)

GAINANT Alain (**SUR. 31.08.2017**)

CHIRURGIE DIGESTIVE

GUIGONIS Vincent

PEDIATRIE

JACCARD Arnaud

HEMATOLOGIE

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile

IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

(CS)

LACROIX Philippe

MEDECINE VASCULAIRE

LAROCHE Marie-Laure

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne

PEDIATRIE

(CS)

LOUSTAUD-RATTI Véronique

HEPATOLOGIE

MABIT Christian

ANATOMIE

MAGY Laurent

NEUROLOGIE

MARQUET Pierre

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

(CS)

MATHONNET Muriel

CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris

PNEUMOLOGIE

(CS)

MOHTY Dania

CARDIOLOGIE

MONTEIL Jacques

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

(CS)

MOREAU Jean-Jacques

NEUROCHIRURGIE

(CS)

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves READAPTATION (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard (SUR. 31.08.2018)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (SUR. 31.08.2018)	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE-RHUMATOLOGIE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (SUR. 31.08.2016)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
----------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
---------------------------	-------------------

PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE
------------------------	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
-------------------------	-------------------

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	MEDECINE GENERALE
--------------------------------------	-------------------

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2015 au 31.08.2017
-------------------------	-----------------------------

MERLE Louis	du 01.09.2015 au 31.08.2017
--------------------	-----------------------------

MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2017
--------------------------	-----------------------------

VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2017
---------------------------	-----------------------------

Ma chère Nana,

Tu m'as fait découvrir le monde de la Douleur bien malgré toi. J'ai compris à quel point la douleur pouvait, telle une pieuvre, déployer ses tentacules sur tous les versants du quotidien.

Merci de m'avoir très tôt, laissé tester mes compétences d'apprentie « bobologue » sur toi. Massages au Synthol, bouillotte chaude dans le dos, exercices de ronds avec les doigts, le « grand » tour d'Eymoutiers le soir, il me semble que je ne t'ai rien épargné.

La fin de mes études approche, bientôt tu pourras vraiment dire que ta petite-fille est docteur.

Remerciements

Monsieur le Professeur BUCHON,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Tout au long de mon internat, j'ai pu bénéficier de vos conseils et je vous en sais gré.

Madame le Professeur VERGNE-SALLE,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Vos conseils m'ont été précieux que ce soit lors de mon semestre au Centre de la Douleur Chronique ou lors de la rédaction de ma thèse.

Monsieur le Professeur CAIRE,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury. J'espère que nos futurs échanges dans le cadre du Centre de la Douleur Chronique seront aussi enrichissants que par le passé.

Madame le Docteur WOOD,

Chère Chantal, je te remercie pour ce magnifique compagnonnage que nous faisons ensemble et qui je l'espère va se poursuivre. Je te suis extrêmement reconnaissante pour toutes les belles choses que tu m'as faites découvrir.

Madame le Docteur Catherine PRIOUX,

Chère Catherine je te remercie pour le soutien indéfectible que tu m'as apporté tout au long de ces années de Médecine. Tu as su m'offrir la Médecine Générale sur un plateau. Cet exercice de la Médecine est beau et je le conserverai précieusement.

A mes professeurs et maîtres, le Professeur Lienhardt, le Professeur Teissier, le Professeur Bonnaud, les Professeurs du Département Universitaire de Médecine Générale, les pédiatres de l'Hôpital Mère-Enfant, les urgentistes de Tulle, le Docteur Duchez, le Docteur Huron-le-Vêve, le Docteur Ranoux, les médecins de Soins Palliatifs et tous ceux, que j'ai eu le plaisir de rencontrer,

Je vous remercie d'avoir éclairé mon chemin tout au long de ces années de médecine. Vos conseils sont de précieuses balises qui éviteront que je me perde en chemin.

Au Docteur Galinat, merci de vous être proposée pour relire mon travail de thèse.

Au Docteur Hourcade, merci pour votre gentillesse au cours de notre collaboration.

À mes parents,

Je pense pouvoir dire que sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Outre le fait, que vous m'ayez nourrie, blanchie et gavée de bonheur tout au long de ces années, vous avez surtout respecté et accompagné mes choix personnels et professionnels. J'ai bien compris qu'un jour, les parents devaient quitter le nid. Je ne vous en tiens pas rigueur et la porte de la maison vous sera toujours ouverte. Je vous aime.

A ma marraine, merci de m'avoir offert pour mes 4 ans, cette magnifique mallette rouge avec un « thétoscope ». Je te promets d'être un gentil docteur.

A l'ensemble de ma famille et de ma jolie famille, merci de votre soutien et pour les si beaux moments que nous passons ensemble.

À Mimi et Caro, merci d'avoir pris soin de moi pendant toutes ces années.

A Laure-Marine, merci d'avoir cru qu'un jour je deviendrais Dr Queen.

A Marie, merci de m'ouvrir ta porte chaque fois que je suis à Paris.

A Bibi, après tant d'années tu t'arranges pour passer ta thèse une semaine avant moi... Sachant qu'il s'agit de la deuxième, tu aurais pu me laisser la politesse. Il n'empêche que je reste persuadée Monsieur le Docteur², que vous serez un formidable chercheur-trouveur.

A Mathilde et Céline, cette année aura été chargée en émotion. Je vous remercie d'être à mes côtés pour ces beaux évènements.

A ma Charline, merci d'avoir marché bras dessus, bras dessous avec moi tout au long de ces années d'externat.

A Tibo, merci pour ton aide précieuse et ton génie des statistiques.

A Claire, merci d'avoir été une tutrice aussi extra.

A Sandra, Anne-Laure, Pierre, Mathilde, Camille, Sylvine, Sylvie, Pauline et Emma mes colloqs de Tulle, merci pour ce merveilleux semestre en votre compagnie. L'aventure continue et c'est un plaisir de la partager avec vous.

A Fabien, Chaussette, Manu et Geut, même si vous adorez mettre des tuyaux dans les patients, je vous aime.

A Alice et Marc, merci d'aller buller toutes les semaines avec moi à St Junien.

A Marina, merci pour ces bons moments en cours de DESC.

A tous mes amis, merci d'être aussi formidables. Je vous aime.

A l'équipe du Centre de la Douleur Chronique, un immense merci pour votre soutien. Franck, Gaëlle, Solène, Isa, Marie-Thérèse et Sonia, c'est une immense joie de travailler avec vous. A Jules et Alain, merci pour ces belles expériences hypnotiques.

A toute l'équipe des Soins Palliatifs, vous m'avez accueillie comme si je faisais partie des meubles. En votre compagnie, j'ai découvert le vrai sens du mot accompagnement. Vous faites un travail fantastique, vous êtes merveilleux, ne l'oubliez jamais !

A toutes les infirmières, aide-soignantes, kinésithérapeutes, secrétaires, assistantes sociales, agents hospitaliers et autres personnels des hôpitaux où j'ai travaillé, merci pour vos sourires au quotidien. La vie est faite de plaisirs simples, vous êtes des rayons de soleil.

A mon mari,

Gabin, tu as suivi de près tout mon parcours jusqu'à aujourd'hui et j'espère que tu es fier de ta petite femme.

Je ne vais pas redire que je soignerais tout tes bobos, de peur que tu te casses l'autre pied pour vérifier. Cependant, je tiens à te remercier pour tout l'amour dont tu m'enveloppes. Si j'arrive à être comme je suis avec les patients, c'est grâce à toi. Tha gaol agam ort.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction	16
1). Les morphiniques.....	19
1.1. Historique de la morphine.....	19
1.2. Propriétés physico-chimiques des morphiniques	26
1.2.1. La morphine.....	27
1.2.2. L'oxycodone	28
1.2.3. Le fentanyl.....	28
1.2.4. La méthadone.....	28
1.2.5. La codéine	28
1.2.6. Le tramadol.....	29
1.3. Propriétés pharmacodynamiques des morphiniques	29
1.3.1. Système Nerveux Central	29
• Action analgésique	29
• Action psycho-dysléptique.....	29
• Actions respiratoires	30
• Action sur le centre du vomissement	30
1.3.2. Système Nerveux Autonome	31
1.3.3. Actions sur les muscles lisses : mécanisme de spasme	31
• Sur le tube digestif.....	31
• Sur les voies biliaires.....	31
• Sur les voies urinaires	31
1.3.4. Action sur l'œil	32
1.3.5. Autres effets constatés	32
1.4. Propriétés pharmacocinétiques des morphiniques.....	33
1.5. Galénique des morphiniques	35
1.6. Législation française concernant les morphiniques.....	38
1.6.1. La réglementation législative.....	38
1.6.2. Les règles de prescription	38
1.7. Recommandations des sociétés savantes sur l'utilisation des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse.....	39
1.7.1. Position de l'ANSM	39
1.7.2. Les recommandations de Limoges 2010.....	40
1.7.3. Les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)	41

2). La douleur chronique non cancéreuse (DCNC).....	42
2.1. Historique de la prise en charge de la Douleur Chronique Non Cancéreuse.....	42
2.2. Anatomie et mécanismes physiopathologiques de la douleur	43
2.2.1. Définition.....	43
2.2.2. Bases physiopathologiques de la douleur	43
2.2.2.1. A la périphérie.....	44
2.2.2.2. Le relais médullaire.....	47
2.2.2.3. Les faisceaux ascendants	51
2.2.2.4. Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux	52
2.3. Les différents types de douleur.....	54
2.3.1. Douleur aiguë / douleur chronique	54
2.3.2. Excès de nociception / douleur neuropathique.....	55
2.4. Outils et modalités d'évaluation en douleur chronique	57
2.4.1. Echelles unidimensionnelles	57
2.4.2. Echelles multidimensionnelles	57
2.4.3. Echelles comportementales	58
2.4.4. Paramètres physiologiques.....	59
2.5. Les consultations « Douleur » en Limousin.....	60
2.5.1. Localisation.....	60
2.5.2. Mode de fonctionnement	60
2.5.3. Collaboration avec le service d'addictologie du CH Esquirol	60
3). Etude sur la prescription des morphiniques par les médecins généralistes du Limousin.....	62
3.1. Introduction.....	62
3.2. Méthodes.....	62
3.2.1. Les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie	62
3.2.2. Le questionnaire en ligne.....	63
3.3. Résultats	64
3.3.1. Résultats de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie	64
3.3.1.1. Descriptif de la population sous traitement « chronique » par opioïde :	64
• Répartition par classe d'âge, par sexe et par département.....	64
3.3.1.2. Focus sur les prescriptions des médecins généralistes.....	70
3.3.2. Les résultats du questionnaire	71
3.4. Discussion	85
3.4.1. Discussion des résultats de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie	85

3.4.2. Discussion des résultats du questionnaire	87
3.4.2.1. La population de médecins généralistes du Limousin	87
3.4.2.2. La population de patients douloureux chroniques non cancéreux	88
3.4.2.3. Les contextes de prescriptions de morphiniques.....	89
Conclusion	91
Références bibliographiques	93

Introduction

Comme la plupart des êtres humains, la Douleur a toujours fait partie de mon quotidien. Les chutes sur les graviers, les amygdales gonflées comme des abricots, les doigts coincés dans la porte, chacun expérimente malgré lui cette sensation désagréable nommée douleur.

Selon la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes". [1]

Les dernières études françaises et européennes indiquent que plus de 8 millions de français déclarent souffrir ou avoir souffert d'une douleur chronique. [2]

La recherche a fait des progrès dans le domaine de la Neurophysiologie. Au cours des dernières décennies, plusieurs mécanismes impliqués dans la douleur ont été découverts et de nombreux médicaments ont vu le jour. Pourtant malgré ces progrès certains patients continuent de souffrir.

La douleur est l'un des trois premiers motifs de consultation en Médecine Générale. [3] Le médecin généraliste, en tant que médecin de premier recours, est en première ligne pour répondre aux symptômes douloureux présentés par ses patients. Il est donc important de se sentir à l'aise dans l'évaluation et la prise en charge thérapeutique du patient douloureux. A la douleur chronique se mêlent d'autres pathologies telles que l'anxiété ou la dépression. La douleur chronique est un phénomène complexe pour lequel de multiples pistes restent à explorer.

La douleur chronique est également un problème de société car elle entraîne de nombreux arrêts de travail. L'impact économique qui en découle incite les pouvoirs publics à se préoccuper du problème.

Au cours de mes années d'externat puis d'internat, j'ai été confrontée à des situations douloureuses pour mes patients. Parfois je me suis sentie démunie face aux limites des moyens que j'avais à ma disposition.

Dans le but d'approfondir mes connaissances j'ai eu la chance de pouvoir intégrer au cours de mon internat de Médecine Générale le Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires : « Médecine de la douleur et Médecine palliative ».

Dans le cadre du DESC, j'ai rejoint le Centre de prise en charge de la douleur chronique du CHRU de Limoges. Lors de ce semestre j'ai réalisé plusieurs consultations

dites "de première fois" pour des patients ayant une douleur chronique. Plusieurs d'entre eux étaient sous morphiniques depuis plusieurs mois et avaient développé des conduites addictives.

Devant cette impression de prescription délétère de morphiniques, qui se trouve partagée par plusieurs de mes collègues, j'ai décidé d'approfondir la question par le biais de mon travail de thèse.

Les antalgiques morphiniques désignent la morphine et l'ensemble des dérivés hémisynthétiques ou synthétiques de cet alcaloïde. Au cours de ce travail, je me concentrerai sur les morphiniques que sont la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, la méthadone, et la codéine. J'étudierai également le tramadol, qui avec les morphiniques cités précédemment, fait partie des opiacés souvent prescrits en douleur chronique non cancéreuse. Pour une histoire de simplification, il sera intégré dans le terme « morphinique ».

Ma thèse s'articule autour de deux axes de recherche :

- L'analyse d'un questionnaire en ligne auprès des médecins généralistes du Limousin. Celui-ci tend à évaluer au cours de l'année 2014, leurs pratiques de prescription de morphiniques chez leurs patients adultes ayant une douleur chronique non cancéreuse.

- l'analyse des données de 2014 de l'Assurance Maladie sur les prescriptions de morphiniques de plus de trois mois consécutifs en Limousin.

A travers ces analyses, j'espère répondre à trois questions :

- Existe-t-il une « sur-prescription » de morphiniques chez les patients douloureux chroniques non cancéreux en Médecine Générale ?

- Dans quelles indications non cancéreuses les morphiniques sont-ils prescrits en Médecine Générale ? Ces prescriptions sont-elles conformes aux recommandations des Sociétés Savantes ?

- Les recommandations actuelles concernant la prescription des opioïdes forts en douleur chronique non cancéreuse sont-elles connues des médecins généralistes ? A l'aube de nouvelles recommandations à paraître, existe-t-il une demande de formation de la part des médecins généralistes et si oui, sous quelle forme ?

Dans le cadre de la collaboration avec l'Assurance Maladie, j'exploiterai également, dans ce travail de thèse, les données concernant les prescriptions d'anxiolytiques et/ou d'antidépresseurs associées aux morphiniques.

Mon travail de thèse est constitué de trois parties. La première concerne les morphiniques, la deuxième la douleur chronique et la troisième est consacrée à l'exploitation

des données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie sur la délivrance des opioïdes et du questionnaire adressé aux médecins généralistes du Limousin.

1). Les morphiniques

1.1. Historique de la morphine

Au commencement fut le pavot en latin *Papaver* ; le terme *pap* signifiant « gonfler » il se rapporte à la forme des capsules du pavot qui une fois mures sont charnues. On ajoute en botanique au nom *Papaver* le qualificatif de *somniferum*, issu lui aussi du latin. *Somniferum* est décliné de *somnifer* qui signifie sédatif.

Papaver somniferum variété *album* correspond au pavot blanc ou pavot à opium. Ce pavot est l'une des plus anciennes espèces connues et a une forte concentration en alcaloïdes. Il possède des fleurs à corolles blanches. Lorsque les fleurs sont mures, l'ovaire se transforme en une capsule de forme ovoïde, remplie de sève et graines. L'intégralité du pavot sécrète un latex blanc. Ce suc laiteux s'obtient en incisant la capsule. Au contact de l'air, le suc s'oxyde et devient brunâtre. Après malaxage du suc récolté, on obtient de l'opium. L'opium est donc la sève séchée du pavot et contient 10% de morphine.

L'opium à l'état brut est brun foncé, collant, avec un goût amer. Il est consommé tel quel ou mélangé à des boissons.

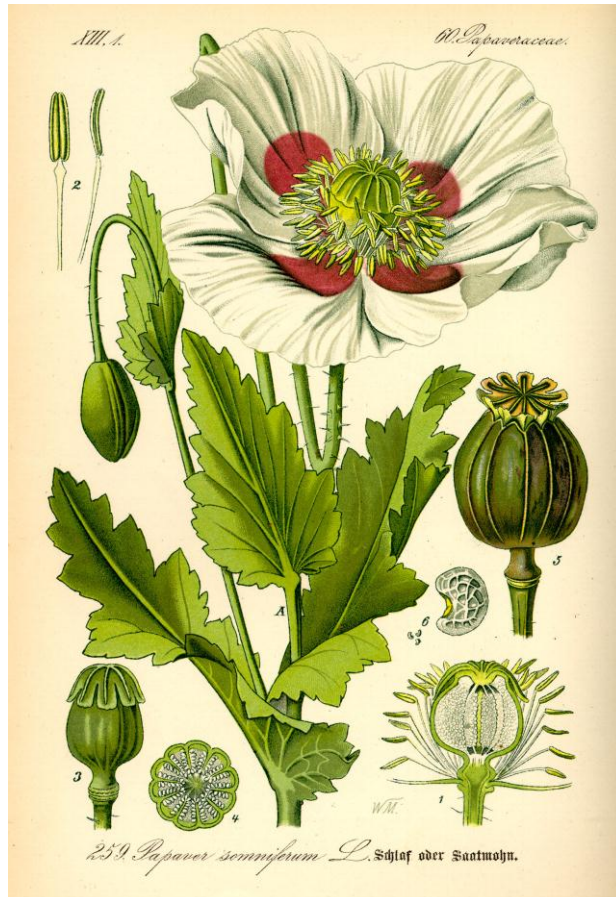


Figure 1 : Prof. Dr. Otto Wilhelm Thomé "*Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*" 1885, Gera, Germany



Figure 2 : Relief assyrien -879 av J-C (Metropolitan Museum de New York)

Les premières traces écrites d'utilisation du pavot remontent à l'Antiquité. Chez de nombreux peuples on a retrouvé des tablettes sur lesquelles du pavot est gravé.

Les Sumériens connaissaient déjà les effets de l'opium comme en témoignent des tablettes en argile gravées datant de 3000 ans av. J.-C. et des vestiges du néolithique suggèrent déjà des cultures de pavot somnifère à proximité des villages. L'image de la capsule du pavot, un enthéogène, fut un attribut des dieux, bien avant que l'opium ne soit extrait de son latex laiteux. À la galerie des reliefs assyriens au Metropolitan Museum de New York, une divinité ailée d'un palais d'Assurnazirpal II à Nimrud, datée de -879, porte un bouquet de capsules de pavot (prudemment décrites par le musée comme des grenades). [4]

Les Grecs et les Romains utilisaient le pavot somnifère surtout pour ses vertus sédatives et narcotiques. C'est en Grèce, dans une petite cité du Nord-Est du Péloponnèse appelée Sicyone ou Mékoné que l'on trouve l'apparition du mot pavot. Mékoné est tiré du mot grec ἡήκων (gén : τῆζήκωνος), qui signifie pavot. La légende raconte que la déesse Déméter, amoureuse du jeune athénien Mékon le transforma en pied de pavot afin qu'il reste à ses côtés. Cette histoire date de la fin du IV^{ème} siècle av. J-C, elle apparaît dans un commentaire du grammairien Servius sur le Livre I - blé et saison du laboureur de Virgile. On retrouve la même anecdote dans l'Étymologicum Magnum, fameux dictionnaire encyclopédique byzantin du 12^{ème} siècle de notre ère. [5]

Dans la même famille étymologique on trouve le méconium qui correspond aux premières selles émises par le nourrisson. Celles-ci étant brunâtres et visqueuses une analogie a été faite avec le suc de pavot et elles ont été nommées méconium.

Théophraste (IV^{ème} siècle av JC) et Dioscoride (I^{er} siècle après J-C) tous les deux botanistes recommandent le pavot alors connu sous le nom d'opion (« jus de pavot ») « pour calmer les douleurs et la toux, mais il est dangereux, endort et tue à forte dose. » [4]

Le pavot est introduit en Inde dès le IX^{ème} siècle par l'invasion des Arabes et des Perses islamisés. Sous le règne des Moghols (de 1527 à 1707) le commerce de l'opium est un monopole d'État.

Au XIII^{ème} siècle, Sainte Hildegarde indique que «manger la graine apporte le sommeil». Toujours vers cette époque, le pavot somnifère fait partie des « herbes des vierges » prescrites par les matrones pour avorter en toute discrétion.

L'usage du pavot se poursuit au Moyen-âge via diverses préparations médicamenteuses dont le laudanum préparation à base d'alcool et d'opium inventée par Paracelsus (1493–1541).

En 1710, Daniel Ludwig dans son Traité du bon choix des médicaments évoque le « Magistère d'opium »[3]

En 1802, Jean-François Derosne jeune pharmacien parisien, s'intéresse de très près aux travaux expérimentaux consacrés aux propriétés chimiques et à la purification de produits thérapeutiques. Il isole cette année-là un nouveau sel cristallisé à partir d'extrait d'opium et le baptise « sel essentiel d'opium ». Ce sel sera plus tard reconnu sous le nom de « sel de Derosne ». Les propriétés narcotiques de l'opium sont initialement attribuées à ce sel. Ce n'est que plus tard en 1832 que Pierre-Jean Robiquet découvre que cette substance cristallisée n'est pas la morphine mais la narcotine, aujourd'hui appelée noscapine. Elle n'appartient pas aux narcotiques mais appartient à la famille des antitussifs.

En 1804, deux pharmaciens français Armand Seguin et Bernard Courtois collaborent et découvrent une substance narcotique dans l'opium qu'ils ne parviennent pas à identifier. En effet, cette substance possède des propriétés alcalines or à l'époque tous les principes actifs isolés de plantes ou d'extraits de végétaux sont neutres ou acides.

De 1806 à 1817, Friedrich-Wilhem Sertürner, pharmacien allemand, publie régulièrement ses travaux de recherches sur les sels de Derosne puis sur la substance cristalline que Courtois a découverte. Il décide d'aller à contre-courant des données de la chimie de l'époque et baptise cette substance cristalline du nom d'alcali végétal. Il démontre qu'elle contient des atomes de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et d'azote et que les propriétés narcotiques de l'opium lui sont dues. En référence à Morphée le dieu grec du Sommeil et des Songes, il appelle cet alcali « morphium ».[4]

Le chimiste français Joseph-Louis Gay-Lussac s'inspire des travaux de Sertürner et propose de changer le nom de morphium pour morphine et dans le même temps de définir le suffixe –ine pour les noms des alcaloïdes.

1822, François Magendie, médecin français, publie un ouvrage Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, tels que la noix vomique, la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine, les alcalis des quinquinas, l'iode... [8] Il substitue la morphine à l'opium. En pratique clinique, elle est prescrite par voie orale comme sédatif et antalgique. C'est à Magendie que l'on doit l'entrée de la morphine dans la thérapeutique française, par ses préparations de sels de morphine à base d'acétate de morphine qu'il appelait « gouttes calmantes ». La morphine n'entame véritablement sa

carrière thérapeutique, sous sa forme acétate, qu'à partir de 1823. C'est une substance chère et mélangée à de la narcotine.

En 1828 le Docteur François-Victor Bally, fort d'une étude portant sur près de 1000 malades, précise les effets de la morphine avec notamment des « effets merveilleux » sur les rhumatismes chroniques et les névralgies lombaires et sciatiques.[6] Il publie Observations sur les effets thérapeutiques de la morphine ou narcéine.

En 1831, William Grégory, à Édimbourg, fait connaître un procédé pour obtenir du chlorhydrate de morphine d'un grand degré de pureté et à un coût comparable à celui du Laudanum. Ce produit est commercialisé dès 1833.[7]

En 1832, examinant le procédé de Gregory, Robiquet met au jour une autre substance active de l'opium, la codéine.[7]

La morphine n'est initialement prescrite que par voie orale. Elle est ainsi déclinée sous forme de solutions, de poudre ou de sirops.

En 1837, Gabriel Victor Lafargue réalise une injection sous-épidermique qualifiée suite à un abus de langage de « vaccination morphinique. »[8]

La propagation fulgurante de l'utilisation de la morphine au cours du XIX^{ème} siècle est due à plusieurs faits :

- L'invention en 1850 de la seringue hypodermique à aiguille creuse par le Docteur Charles Pravaz, médecin français.
- La première injection sous-cutanée de morphine par le Docteur Alexander Wood, médecin écossais, qui publie une série d'observations montrant l'efficacité contre les névralgies, des injections pratiquées notamment avec le chlorhydrate de morphine au moyen d'une seringue de Ferguson.[9]
- Le Dr Louis Jules Béhier, professeur à la faculté de Paris et ancien médecin de Louis-Philippe, importe la thérapeutique inventée par Wood en France en 1859.

En cette deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, de nombreux conflits ont lieu à travers le monde. Qu'il s'agisse de la guerre de Crimée en Russie (1853-1856), de la guerre de Sécession en Amérique (1861-1865) ou de la guerre franco-prussienne (1870-1871), elles sont toutes pourvoyeuses de nombreux blessés. L'utilisation de la morphine est alors propulsée par la nécessité de rendre « supportables » les amputations et de donner le

courage aux soldats de monter au front. La morphine est distribuée sous forme injectable et son emploi se répand comme une traînée de poudre.

Les premières descriptions de morphinomanie ou « maladie du soldat » apparaissent dès 1871 du fait d'un emploi important de la morphine sur les champs de bataille. Dans la vie civile, la morphine apparaît dans de nombreuses préparations pharmaceutiques artisanales pour soigner les maux les plus divers. Ces préparations sont alors en vente libre dans les officines.

En 1874, Alder Wright découvre la diacétylmorphine mieux connue sous le nom d'héroïne.

En 1875, le Docteur Edouard Levinstein, médecin et directeur d'une maison de santé en Allemagne publie un article « Über morphiumsucht ». Il y décrit une découverte importante, basée sur ses observations professionnelles. Le mot « sucht » est l'équivalent du mot « craving » en anglais ce qui pourrait être équivalent en français à un besoin compulsif de consommer un produit. En 1877, le docteur Levinstein publie « Die Morphiumsucht ». Dans son avant-propos l'auteur précise que son but est « de mettre bien en évidence les désordres produits dans l'organisme humain par l'usage prolongé des injections de morphine; de montrer quel danger cette pratique fait courir à la Société, et de déterminer les moyens de mettre un terme à cet abus. ». Il définit la morphinomanie comme « la passion qu'a un individu à se servir de morphine comme excitant ou comme stimulant, et l'état pathologique qui résulte de l'usage abusif de ce médicament » et réserve le terme morphinisme pour les « symptômes spécifiques de l'empoisonnement morphinique. »[10]

Avec le pharmacologue Louis Lewin, Edouard Levinstein en associant la notion de manie issue de la psychiatrie, alors naissante, à la consommation de morphine, stigmatise pour le grand public la morphine dans cette image péjorative de toxicomanie. Son prix moins accessible que l'alcool en fait un produit en vogue dans l'aristocratie et nombre de personnages connus sont réputés pour leur morphinomanie : Baudelaire, Otto Von Bismarck, Alphonse Daudet, le Général Boulanger, Édith Piaf...

L'injection intraveineuse de morphine chez l'homme n'apparaît qu'au XX^{ème} siècle et cela en association avec la scopolamine. Il s'agit de la première injection intraveineuse d'un principe actif d'une plante dans l'histoire des sciences. La morphine est ainsi le premier médicament réellement puissant et inaugure l'ère moderne de la pharmacologie et de la médecine.

L'usage de la morphine à des fins diverses et variées n'est pas cantonnée à la France. Aux Etats-Unis, son emploi parfois dangereux (la morphine remplace la comptine pour endormir les bébés) conduit le Congrès Américain à voter l'Opium Exclusion Act le 9 février

1909. L'Opium Exclusion Act concerne la prohibition de la production, du commerce, de la détention et de l'usage des drogues d'opium et de ses dérivés aux États-Unis.

Le 23 Janvier 1912, les représentants de la Chine, France, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Perse, Portugal, Russie, Siam (Thaïlande), Royaume-Unis et de ses colonies et les États-Unis se réunissent à la Haye. L'Évêque Charles Henry Brent, qui a déjà convaincu le président Théodore Roosevelt de réunir une Commission Internationale de l'Opium à Shanghai en 1909, devient le premier président de la Convention Internationale de l'Opium.

Après la Première Guerre Mondiale, la communauté internationale se dote, par le biais de la Société des Nations (Organisation des Nations Unies à l'heure actuelle), d'un premier organe de lutte contre la drogue : le Comité Consultatif sur le Trafic de l'Opium et d'autres drogues nuisibles. C'est le précurseur de la Commission des Stupéfiants des Nations Unies établie en 1946. Conventions et protocoles internationaux se succèdent jusqu'à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (184 États signataires en 2014) qui les réunit en un instrument aujourd'hui encore au cœur du système de contrôle international des stupéfiants. S'y sont adjointes depuis la Convention sur les Substances Psychotropes de 1971 (183 États signataires) et la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 (189 États signataires). [14]

En 1924, le chimiste britannique John Masson Gulland et son confrère Robert Robinson décrivent la structure moléculaire complexe de la morphine dans leur ouvrage The Constitution of the Morphine Alkaloids: Researches on the Naphthyridines and Other Heterocyclic Compounds. [15] La formulation définitive n'est acceptée qu'en 1950.

Dans les années 50, de nombreux pays utilisent pour leurs patients en fin de vie le cocktail de Brompton, solution orale narcotique initialement à base de cocaïne, d'héroïne et d'alcool sucré qui va rapidement inclure de la diamorphine.[13]

En 1952, les deux chimistes Marshall Gates et Gilg Tschudi réalisent la première synthèse chimique de morphine. L'industrie préfère cependant continuer à extraire la morphine à partir de l'opium, le coût étant moindre. La synthèse chimique de la morphine donne naissance à des composés chimiques de structure proche mais aux effets différents comme le levorphanol (puissant analgésique) ou le dextrorphan. [17]

En 1973, un récepteur spécifique aux opioïdes est mis en évidence, au niveau du système nerveux central. Cette découverte résulte d'expériences *in vitro* réalisées par des chercheurs de différents laboratoires : Lars Terenius en Suède, Candace Pert, Solomon Snyder et Eric Simon aux États Unis.

En 1975, John Hughes, chimiste dans le laboratoire de Kosterlitz, décide de vérifier l'hypothèse de ce dernier sur l'existence d'une morphine endogène. Après un travail sur des cerveaux de porcs, fraîchement prélevés aux abattoirs d'Aberdeen, et à l'aide des canaux déférents de souris, Hughes et Kosterlitz mettent en évidence des facteurs morphinomimétiques. Il s'agit de deux petits peptides composés de cinq acides aminés chacun :

- la Met Enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- la Leu Enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Des années 1980 à nos jours, la galénique des morphiniques prend son envol avec l'apparition de nouvelles voies d'administration (voie médullaire, voie cérébro-ventriculaire, voie intraveineuse ou sous-cutanée continue). On voit aussi apparaître les premiers comprimés ou gélules à action prolongée qui permettent au patient de ne prendre qu'une dose toutes les 12 heures. Cette diminution du nombre de prises améliore l'observance et la qualité de vie des patients. Il existe également des formes transcutanées, sublinguales ou encore intra-nasales qui permettent de s'adapter à chaque situation clinique.

En 1992, quatre équipes travaillent sur le clonage des récepteurs aux opiacés chez le rat et la souris. Les équipes d'Evans et Kieffer clonent les récepteurs delta (δ), celle de Yasuda les récepteurs kappa (κ) et celle de Chen les récepteurs mu (μ). Ces trois récepteurs ont une structure très proche avec 55 à 70% de séquences d'acides aminés identiques.[15]

Les différentes études sur le clonage des récepteurs aux opioïdes et sur la découverte des enképhalines, endorphines et dynorphines poussent les chercheurs à passer de la souris à l'humain pour découvrir l'implication de notre génome dans notre sensibilité à la morphine.[16]

1.2. Propriétés physico-chimiques des morphiniques

Parmi les morphiniques on trouve la morphine mais aussi des agonistes (codéine, hydromorphone, fentanyl) qui ont une interaction avec les différents types de récepteurs opiacés (μ , δ , κ). Dans une histoire de simplification, j'intègre le tramadol dans la famille des morphiniques. Parmi les morphiniques dont j'ai choisi de parler on peut distinguer trois cas de figure :

- Soit les molécules sont extraites naturellement à partir de l'opium notamment la morphine et la codéine.
- Soit les molécules sont synthétisées à partir de la morphine ou de ses dérivés naturels : l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxymorphone, l'hydrocodone, l'oxycodone.

- Soit les molécules sont entièrement synthétisées : la méthadone, le fentanyl, tramadol.

1.2.1. La morphine

Désormais le doute n'est plus permis, nous savons que la morphine ou 7,8-didehydro-4,5-époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol est un alcaloïde de formule brute $C_{17}H_{19}NO_3$.

C'est une amine tertiaire, monobasique pouvant former de nombreux sels.

La morphine base est très peu soluble dans l'eau froide, un peu plus soluble dans l'eau bouillante. Elle est très peu soluble dans l'éther, peu soluble dans le chloroforme (ce qui est exceptionnel pour un alcaloïde); ses meilleurs solvants sont l'alcool et le méthanol bouillants.

Grâce à sa fonction phénol, la morphine est soluble dans les solutions aqueuses d'hydroxydes alcalins et alcalinoterreux. Ces propriétés sont mises à profit pour son extraction.

De plus, la morphine, par sa fonction phénol, possède des propriétés réductrices ; ceci est à l'origine de réactions colorées pouvant servir à son identification et à son dosage.

La morphine est principalement utilisée en thérapeutique sous forme de chlorhydrate ; ce sel est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. La présentation sous forme de sel facilite l'absorption de la morphine dans les formes non injectables.

La synthèse de la morphine est complexe et se déroule en 12 à 13 étapes. [20] Encore à l'heure actuelle, il revient moins cher d'extraire la morphine depuis le pavot.

Deux méthodes cohabitent pour l'extraction :

- L'une se fait à partir du *Papaver somniferum nigrum*. La première étape consiste à le récolter en été notamment en Champagne-Ardenne. La capsule égrenée et la tige du pavot œillette sont séchées lors d'une deuxième étape. La troisième étape a lieu en laboratoire où la morphine est alors extraite dans une solution hydroalcoolique. Le résultat contient d'autres opiacés, il y a donc un quatrième temps de purification pour obtenir la morphine.
- L'autre méthode se fait directement à partir de l'opium qui est obtenu suite à l'évaporation du latex contenu dans les capsules de pavot. Les plus grandes cultures d'opium se trouvent actuellement au Moyen-Orient et en Inde. Les opiacés dont la morphine sont ensuite obtenus par une extraction aqueuse acide suivie d'une précipitation sélective. L'opium contient environ 10% de morphine.

La morphine est un agoniste préférentiel des récepteurs μ mais elle interagit également avec les récepteurs δ et κ .

1.2.2. L'oxycodone

L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique dérivé d'un alcaloïde polysynthétique de l'opium : la thébaïne. Son nom chimique est dihydro-14-hydroxycodéinone ou $C_{18}H_{21}NO_4$. L'oxycodone se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline et inodore.

Elle est agoniste des récepteurs μ , κ et δ .

Elle est semblable à la codéine, mais plus puissante et avec un potentiel de dépendance plus élevé. Son effet analgésique est environ deux fois supérieur à celui de la morphine.

1.2.3. Le fentanyl

Le fentanyl est un dérivé de la phénylpipéridine. Son nom systématique complet est N-(1-(2-phényléthyl)-4-piperidiny)-N-phényl-propanamide ou $C_{22}H_{28}N_2O$

C'est un analgésique narcotique dont les propriétés sont au moins 80 fois plus puissantes que celles de la morphine. Le fentanyl et ses dérivés (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil et Carfentanil) sont utilisés en tant qu'anesthésiques et analgésiques.

Il interagit principalement avec le récepteur opiacé de type μ .

1.2.4. La méthadone

La méthadone est un opioïde de synthèse, on la connaît également sous le nom (RS)-6-(diméthylamino)-4,4-diphényl-3-heptanone. Sa formule brute est $C_{21}H_{27}NO$.

Elle se comporte comme un agoniste opioïde μ et δ et comme un antagoniste des récepteurs NMDA qui sont impliqués dans les phénomènes de sensibilisation centrale.

La méthadone est principalement connue pour deux types d'utilisations :

- La substitution aux opiacés chez les toxicomanes (TSO).
- La prise en charge des douleurs sévères de par son pouvoir antalgique et narcotique.

1.2.5. La codéine

La codéine ou 3-méthyl-morphine, $C_{18}H_{21}NO_3$ est un alcaloïde de l'opium. Elle a une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. Elle est six à dix fois moins puissante que la morphine à dose équivalente mais a des propriétés intéressantes dans le traitement symptomatique de la toux sèche.

1.2.6. Le tramadol

Le tramadol, $C_{16}H_{25}NO_2$ est un analgésique opioïde à action centrale. Il a été synthétisé à partir d'une espèce d'arbre africaine, le pêcher africain (*Sarcocephalus latifolius*), de la famille des Rubiacées. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ , et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Il a comme caractéristique d'être racémique. Sous sa forme lévogyre il inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et sous sa forme dextrogyre il augmente la libération de la sérotonine.

1.3. Propriétés pharmacodynamiques des morphiniques

La morphine et l'ensemble de ses dérivés agissent au niveau du système nerveux central : du mésencéphale, du bulbe rachidien ou encore de la corne postérieure de la moelle. Au niveau des cellules, la morphine se fixe sur des opio-récepteurs (récepteurs membranaires spécifiques). Ces opio-récepteurs ont également une affinité avec les endorphines. Les propriétés activatrices ou inhibitrices de la morphine et de ses dérivés sur les systèmes nerveux, cardiovasculaire et intestinal expliquent la variété des symptômes qui coexistent.

1.3.1. Système Nerveux Central

- **Action analgésique**

Au niveau du système nerveux central, la morphine provoque une diminution, voire une suppression de la douleur par une augmentation du seuil de perception de celle-ci. Elle provoque donc un état d'indifférence aux stimuli douloureux. L'analgésie morphinique a la particularité d'être constante et dose-dépendante car en augmentant les doses on augmente la saturation des récepteurs opioïdes. Le nombre de récepteurs est limité, il existe donc un seuil de saturation des récepteurs au-delà duquel l'analgésie n'augmente plus.

La dépression sélective du système limbique entraîne une somnolence. La récupération de sommeil liée à l'arrêt de la douleur, qui peut exister en début de traitement, est parfois prise pour une sédation médicamenteuse.

Contrairement à d'autres médicaments comme les antibiotiques, il n'existe pas de réelle dose standard pour les morphiniques. Les chercheurs n'ont pas réussi à trouver une « concentration thérapeutique ». Les variabilités interindividuelles sont trop importantes pour avoir une même efficacité chez les patients avec la même concentration de produit.

- **Action psycho-dysléptique**

Les morphiniques ont des propriétés psycho-dysléptiques par le fait qu'ils modifient les perceptions sensorielles du patient. C'est un effet qui est recherché en termes d'antalgie.

Cependant les patients peuvent présenter des états d'euphorie ou au contraire des sensations de malaise, d'angoisse ou des hallucinations. Ces états sont parfois très difficiles à contrôler et nécessitent l'arrêt des traitements.

Les morphiniques sont des stupéfiants. Ils peuvent entraîner des phénomènes de tolérance ou d'accoutumance. Cette nécessité d'augmenter les doses de médicaments pour obtenir les mêmes effets est encore mal expliquée. Plusieurs hypothèses impliquant une modification de la répartition des récepteurs opioïdes dans l'organisme ou encore une diminution de leur sensibilité au niveau du système nerveux central sont évoquées.

Il est connu que la prise au long cours des morphiniques provoque une dépendance psychique avec notamment un phénomène de « craving » et physique avec des syndromes de sevrage qui peuvent être spectaculaires (troubles digestifs, agressivité, douleurs, hallucinations). Il faut diminuer progressivement les morphiniques afin d'éviter ces phénomènes.

- **Actions respiratoires**

La morphine agit au niveau des centres bulbaires et respiratoires en diminuant, de façon dose-dépendante, la régulation de la fréquence respiratoire et leur réponse à l'hypoxie et à l'hypercapnie. On peut ainsi voir apparaître une bradypnée, une respiration irrégulière et périodique de type Cheyne-Stokes voire une apnée. En outre, il semble exister une action corticale, une inattention aux stimuli normaux (on « oublie » de respirer).

Ces phénomènes de troubles respiratoires se voient peu lors des administrations par voie orale car l'augmentation des doses de morphiniques est souvent progressive.

Les morphiniques ont une action anti-tussive en agissant au niveau du centre de la toux.

- **Action sur le centre du vomissement**

Le centre du vomissement est commandé par la Chemo-receptive Trigger Zone (CTZ)

A faibles doses, la morphine stimule la CTZ et a un effet émétisant, tandis qu'à fortes doses elle a un effet inhibiteur sur la CTZ entraînant une action anti-émétique.

C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, lors des traitements prolongés, les vomissements ne se voient essentiellement qu'en début du traitement. On prescrit le plus souvent un antiémétique (de type neuroleptique, qui bloque la CTZ) pour les prévenir ou les supprimer.

1.3.2. Système Nerveux Autonome

L'action des morphiniques sur le système nerveux autonome reste modérée. Ils ont une action centrale et périphérique sur les systèmes sympathiques et parasympathiques.

Au niveau sympathique, ils stimulent la libération des catécholamines surrenaliennes. L'adrénaline, la noradrénaline qui agissent comme des neurotransmetteurs sont libérées dans la circulation sanguine. Leurs principales actions sont la vasoconstriction des artères périphériques, des variations du rythme cardiaque et une élévation de la glycémie (risque d'hyperglycémie).

Leur action principale a lieu au niveau para-sympathique. La stimulation du noyau central du nerf pneumogastrique au niveau du plancher du IV^{ème} ventricule est responsable d'effets parasympathomimétiques prédominants : une bradycardie (qui peut être supprimée par l'atropine) et une tendance à l'hypotension orthostatique.

1.3.3. Actions sur les muscles lisses : mécanisme de spasme

- **Sur le tube digestif**

Il y a en général une diminution des sécrétions gastriques et pancréatiques.

Il y a une diminution du péristaltisme intestinal avec augmentation du tonus et des contractions, réalisant au maximum un spasme périodique.

Au niveau anal, on trouve une augmentation du tonus du sphincter avec une abolition du réflexe normal de la défécation.

Tout cela conduit à un phénomène de constipation connu et redouté par les médecins, qu'il faut prévenir au maximum. Le traitement laxatif doit être systématiquement associé au traitement par morphiniques.

- **Sur les voies biliaires**

Comme au niveau anal, il y a une augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter d'Oddi avec arrêt de l'évacuation biliaire et augmentation de la pression dans les canaux biliaires. Les sujets cholécystectomisés peuvent également ressentir des douleurs au niveau du sphincter d'Oddi.

Ceci explique la nécessité, si on les utilise dans les coliques hépatiques, d'associer un anti-spasmodique à la morphine.

- **Sur les voies urinaires**

Toujours dans les effets des morphiniques sur les muscles lisses, il existe une augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions de l'uretère. Malgré cette action

spasmogène, la morphine doit être prescrite dans le cas des coliques néphrétiques du fait de son fort pouvoir analgésique. Il sera nécessaire de lui associer des anti-spasmodiques.

Les morphiniques ont un effet antidiurétique par la diminution de la filtration glomérulaire (il y aurait une diminution du nombre de néphrons actifs) et l'augmentation de la sécrétion d'ADH.

La morphine augmente le tonus du sphincter vésical, à l'origine de la rétention aigue d'urines qu'on voit chez certains patients sous morphiniques.

1.3.4. Action sur l'œil

Chez les patients imprégnés en morphiniques, on note un myosis. Celui-ci signe la stimulation centrale du noyau para-sympathique d'Edinger-Westphal du nerf moteur oculaire commun (III). A fortes doses on peut voir des pupilles punctiformes. Cet effet myotique est levé par la naloxone et l'atropine.

Le myosis ne disparaît pas lors de l'utilisation au long cours. Il signe une imprégnation en morphiniques mais en aucun cas son degré.

1.3.5. Autres effets constatés

On peut voir une action directe de la morphine sur le muscle lisse bronchique. Cette action, par un phénomène d'histamino-libération, entraîne une broncho-constriction. Cette même histamino-libération entraîne une vasodilatation artério-veineuse dose-dépendante. Les anti-histaminiques H1 et H2 sont efficaces pour diminuer la vasodilatation.

Il y a une tendance à l'hypothermie (dépression du centre thermorégulateur hypophysaire et légère diminution du métabolisme basal).

1.4. Propriétés pharmacocinétiques des morphiniques

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
Codéine	Orale : 90%	Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.	Métabolisme hépatique importance du CYP2D6 · Environ 10% de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.	Excrétion urinaire quasi exclusive ½ vie de 3-4h
Fentanyl	Transdermique : 92% Intranasale : 89% Buccale : 50% Orale 33%	84% lié aux protéines plasmatiques	Hépatique par l'iso-enzyme CYP3A4. métabolite principal : norfentanyl, est inactif.	75% Urinaire : métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. 9 % élimination fécale. ½ vie transdermique 13-22h, nasale : 3-4h, Sublinguale : 7h, Buccale : 7h
Méthadone	Orale : 41-99% [21]	85% liée aux protéines plasmatiques	Hépatique par les iso enzymes CYP3A4, CYP2B6 and CYP2D6	Élimination urinaire et fécale ½ vie de 15-22h

Morphine	Absorption intestinale. Biodisponibilité orale 30%, sous-cutanée 60% Durée analgésique plus longue par voie intrathécale que périurale.	30% liée aux protéines plasmatiques Traverse la barrière hémato-encéphalique.	métabolisée en dérivés glucuroconjugés → cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide = 50 fois plus actif que la morphine, normorphine = métabolite actif après déméthylation	½ vie plasmatique 2 à 3 heures. élimination urinaire 90% dérivés glucuroconjugés élimination fécale <10 %
Oxycodone	Orale : 60-87% de biodisponibilité	45% liée aux protéines plasmatiques	Métabolisation hépatique en noroxycodone et oxymorphone par déméthylation et glucuroconjugaison.	½ vie plasmatique 2 à 3 heures Élimination urinaire
Tramadol	Orale : 70% de biodisponibilité	20% lié aux protéines plasmatiques. traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta	Hépatique (déméthylation, glucuroconjugaison)	½ vie plasmatique 5 à 7 heures Élimination urinaire à 90%

1.5. Galénique des morphiniques

Molécule	Formes galéniques existantes
<p>Codéine</p> <p>Substance seule</p> <p>Associations</p> <p>Paracétamol + codéine</p> <p>Paracétamol + caféine + codéine</p> <p>Paracétamol + Acide acétylsalicylique + codéine</p> <p>Ibuprofène + codéine</p>	<p>Comprimé (DICODIN LP 60mg)</p> <p>Comprimé (CLARADOL CODEINE 500mg/20mg, CODOLIPRANE 400mg/20mg, COMPRALGYL 400 mg/20 mg, PARACETAMOL CODEINE 400 mg/20 mg, GAOSDAL CODEINE 500mg/20mg, KLIPAL CODEINE 300mg/25mg, LINDILANE 400mg/25mg, ALGISEDAL 400mg/25mg, ALGICALM 400mg/25mg, CODOLIPRANE 500mg/30mg, PARACETAMOL CODEINE 500mg/30mg, DAFALGAN CODEINE 500mg/30mg, KLIPAL CODEINE 600mg/50mg)</p> <p>Comprimé (PRONTALGINE 400mg/50mg/20mg, MIGRALGINE 400mg/62.5mg/20mg)</p> <p>Comprimé (NOVACETOL 250mg/300mg/10mg)</p> <p>Comprimé (ANTARENE CODEINE 200mg/30mg et 400mg/60mg)</p>

Fentanyl	<p>Comprimé sublingual (ABSTRAL 100µg/200µg/300µg/400µg/600µg/800µg, RECIVIT 67µg/133µg/267µg/400µg/533µg/800µg)</p> <p>Comprimé avec applicateur buccal (ACTIQ 200µg/400µg/600µg/800µg/1200µg/1600µg)</p> <p>Comprimé gingival (EFFENTORA 100µg/200µg/400µg/600µg/800µg)</p> <p>Film orodispersible (BREAKYL 200µg/40µg/600µg/800µg/1200µg)</p> <p>Dispositif transdermique (DUROGESIC/FENTANYL/MATRIFEN 12µg/25µg/50µg/75µg/100µg)</p> <p>Pulvérisation nasale (INSTANYL 50µg/100µg/200µg, PECFENT 100µg/400µg)</p>
Méthadone	<p>Gélule (METHADONE AP-HP 1mg/5mg/10mg/20mg/40mg)</p> <p>Sirop (METHADONE AP-HP 1.3mg/ml//5mg/3.75ml//10mg/7.5ml//20mg/15ml//40mg/15ml//60mg/15ml)</p>
Morphine	<p>Gélule (ACTISKENAN 5mg/10mg/20mg/30mg, SKENAN LP 10mg/30mg/60mg/100mg/200mg)</p> <p>Comprimé (MOSCONTIN LP 10mg/30mg/60mg/100mg/200mg, SEVREDOL 10mg/20mg)</p> <p>Solution buvable (ORAMORPH 10mg/5ml//20mg/5ml//30mg/5ml//100mg/5ml)</p>
Oxycodone	<p>Gélule (OXYNORM 5mg/10mg/20mg)</p> <p>Comprimé (OXYCONTIN LP 5mg/10mg/15mg/20mg/30mg/60mg/80mg/120mg, OXYNORMORO 5mg/10mg/20mg, OXYCODONE LP 5mg/10mg/20mg/40mg/80mg)</p> <p>Solution buvable (OXYNORM 10mg/ml)</p>

Tramadol

Substance seule

Gélule (CONTRAMAL 50mg, TOPALGIC 50mg, TRAMADOL 50mg, MONOCRIXO LP 100mg/150mg/200mg, TRAMADOL LP 100mg/150mg/200mg, ZAMUDOL LP 50mg/100mg/150mg/200mg)

Comprimé (BIODALGIC/ZUMALGIC 50mg, TAKADOL/ZUMALGIC 100mg, CONTRAMAL LP/TOPALGIC LP/TRAMADOL LP 100mg/150mg/200mg, MONOALGIC LP 100mg/200mg/300mg, MONOTRAMAL LP 100mg/200mg/300mg)

Solution buvable (CONTRAMAL/TOPALGIC 100mg/ml)

Association tramadol + paracétamol

Comprimé (IXPRIM/ZALDIAR/TRAMADOL-PARACETAMOL 37.5mg/325mg)

1.6. Législation française concernant les morphiniques

1.6.1. La réglementation législative

En France, la législation des médicaments repose sur le Code de Santé Publique notamment l'article L5132-6.

La morphine et ses dérivés naturels ou chimiques sont considérés comme des substances vénéneuses et appartiennent à la classe des stupéfiants. Leur production, distribution et consommation est régulée.

La législation française a statué, par l'arrêté du 22 février 1990, sur les morphiniques, en les classant comme stupéfiants au sein des substances vénéneuses. [22]

L'appartenance à la liste des substances stupéfiantes est déterminée par le risque potentiel de développer des conduites addictives (abus, dépendance et risques pour la santé publique). La liste des substances nécessitant une surveillance particulière est régulièrement réévaluée du fait de l'arrivée de nouveaux produits sur le marché du médicament.

Les conventions successives des Nations Unies, auxquelles la France adhère, possèdent également des listes de classification des stupéfiants et des psychotropes.

1.6.2. Les règles de prescription

Les médicaments stupéfiants sont obligatoirement prescrits sur une ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises : papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, mentions pré-imprimées en bleu, numérotation de lot, carré en micro-lettres.

Seuls des éditeurs agréés par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) sont autorisés à les fabriquer. [23]

Le rédacteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité. Le prescripteur peut rédiger l'ordonnance manuellement ou informatiquement.

Il est interdit de prescrire ces médicaments pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours. Cette durée peut être réduite pour certains médicaments à 7 ou 14 jours.

Quand la réglementation impose un fractionnement de la dispensation, le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la durée de traitement, correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention "délivrance en une seule fois".

Une nouvelle ordonnance ne peut être établie par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments. Cependant, si le prescripteur en décide autrement, il porte sur l'ordonnance une mention expresse indiquant le chevauchement.[21]

Pour certaines spécialités pharmaceutiques classées stupéfiantes ou assimilées telles que la méthadone, la prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer à son médecin, à chaque prescription, le nom du pharmacien chargé de la délivrance. Le médecin est dans l'obligation de mentionner ce nom sur la prescription.[22] La prescription initiale de méthadone ne peut pas être faite par un médecin généraliste et le patient doit avoir son ordonnance en permanence sur lui en cas de contrôle.

1.7. Recommandations des sociétés savantes sur l'utilisation des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse

En France, l'utilisation des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse fait l'objet depuis plusieurs années de nombreux questionnements. A l'heure actuelle, nous disposons officiellement de deux recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts en douleur chronique non cancéreuse. La première date de 2004 et a été publiée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), actuelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) depuis 2012. La deuxième recommandation officielle a été publiée en 1999 par le Professeur Richard Trèves et al., il s'agit des « recommandations de Limoges »[23]. Ces recommandations ont été reprises et mises à jour en 2010 par le Professeur Pascale Vergne-Salle et al..[24]

1.7.1. Position de l'ANSM

En 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publie une mise au point de 3 feuillets sur « le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. »

A l'époque l'AFSSAPS (actuelle ANSM) recommande uniquement la morphine en tant qu'opioïde fort pour calmer les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques plus faibles. [28]

Cette mise au point met en avant la balance bénéfique/risque défavorable qui existe pour la prescription des morphiniques dans le traitement des douleurs non cancéreuses. Les effets antalgiques attendus des morphiniques sont considérés comme « faibles » aux vues des « effets indésirables délétères » qu'ils peuvent entraîner. Parmi les limites importantes, on note le risque important de bascule vers un état de dépendance physique et/ou psychique.

Six points essentiels sont repris concernant la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) :

- Elles nécessitent une prise en charge globale.
- L'utilisation des antalgiques par paliers ne s'appliquent pas à tous les syndromes douloureux chroniques.
- Le recours aux opioïdes dans les DCNC ne se fait pas en 1^{ère} intention.
- En l'absence de connaissance du mécanisme physiopathologique du syndrome douloureux mieux vaut éviter de prescrire des morphiniques.
- En cas de doute sur l'indication, adresser le patient à une structure spécialisée.
- Surveiller l'apparition des risques liés à l'usage des opioïdes forts : effets indésirables, dépendance, dérèglement des systèmes endocriniens, immunitaires...

Dans le cadre de la prise en charge d'un patient ayant une douleur chronique non cancéreuse, il est très utile d'établir avec lui un contrat d'objectifs et de moyens. La « perfection antalgique » est rarement atteinte. Il paraît donc primordial de savoir où l'on va et de fixer avec le patient des objectifs réalisables.

Il ne faut pas négliger de refaire régulièrement le point sur l'indication de la morphine.

En ce qui concerne la galénique de la morphine, la voie orale est à privilégier. Le choix d'une forme à libération prolongée ou immédiate se fait après l'évaluation du rythme des douleurs (quotidienne et permanente ou accès douloureux intenses).

Lors de l'initiation d'un traitement on débute à des posologies les plus faibles possibles. Le but étant d'adapter progressivement le dosage en privilégiant la posologie ayant le meilleur rapport bénéfices/effets indésirables.

Lors du premier mois de traitement il est conseillé d'avoir un suivi hebdomadaire du patient. Ce suivi médical se fera ensuite tous les vingt-huit jours.

L'arrêt du traitement par morphiniques doit être progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage. Il est important de déclarer aux instances concernées les cas d'abus et de pharmacodépendance ainsi que les effets indésirables graves aux centres de pharmacovigilance.

1.7.2. Les recommandations de Limoges 2010

La première publication, par le Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie (CEDR), des recommandations de Limoges sur les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires

non cancéreuses remonte à 1999. Ces recommandations ont été actualisées en 2010 par le Professeur Vergne-Salle (Rhumatologue, CHRU Limoges).

Il ressort de ces recommandations que les opioïdes forts ne présentent un intérêt thérapeutique qu'après échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux de première intention, le but étant de diminuer l'intensité douloureuse et de permettre une amélioration fonctionnelle du patient et de sa qualité de vie.

« L'introduction d'un opioïde fort nécessite une démarche diagnostique complète. En cas de doute, il sera légitime de solliciter un avis spécialisé de prise en charge de la douleur. » [27]

Les formes orales notamment à libération prolongée sont à privilégier.

Les opioïdes forts peuvent être prescrits dans certaines pathologies ostéo-articulaires telles que l'arthrose de genou, de hanche ou la lombalgie chronique mais suivant des conditions bien précises (échec des traitements ultérieurs, absence de contexte de bénéfice secondaire, pas de facteurs d'addiction). Ils ne sont pas recommandés dans la fibromyalgie.

Le traitement antalgique dans le cadre des douleurs ostéo-articulaires repose avant tout sur le traitement étiologique des pathologies concernées.

1.7.3. Les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)

Suite à l'augmentation de la consommation de morphiniques et des mésusages qui peuvent en découler, la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) travaille depuis plusieurs mois sur des recommandations pour l'utilisation des opioïdes forts en douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Ces recommandations devraient paraître dans les mois qui viennent.

2). La douleur chronique non cancéreuse (DCNC)

2.1. Historique de la prise en charge de la Douleur Chronique Non Cancéreuse

De tout temps, l'homme s'est intéressé à l'existence de la douleur. Les mécanismes créant la douleur n'ayant été découverts que récemment, à l'échelle de l'être humain, les hommes ont utilisé toutes sortes de croyances pour expliquer cette expérience désagréable.

C'est vers la fin de la deuxième guerre mondiale que le jeune anesthésiste américain John Bonica se penche sur le problème de la douleur en tant qu'entité propre. Jusque-là la douleur était considérée simplement comme le symptôme d'une maladie.

En 1953 dans son ouvrage « The management of pain » [29] il définit la douleur comme une entité autonome qui nécessite une prise en charge à part entière par le corps médical. L'autre idée véhiculée par Bonica est la prise en charge globale du patient. Ses idées ne trouvent écho que dans les années 70 suite aux découvertes sur la physiopathologie de la douleur (théorie du « Gate Control » en 1965, découverte des récepteurs aux opiacés en 1973) et à la création des premières unités de soins palliatifs (création du St Christopher Hospice en 1967). Ce contexte d'avancées médicales et scientifiques permet à Bonica de sensibiliser ses collègues à la prise en charge de la douleur.

C'est ainsi qu'en 1973, à Seattle-Issaquah aux Etats-Unis, a lieu la première grande réunion multidisciplinaire autour de la douleur. Cette réunion est à la base de la fondation de l'International Association for the Study of Pain (IASP) puis de la revue PAIN. [30] La douleur chronique est enfin distinguée de la douleur aiguë.

Ces découvertes font des émules en France et conduisent à l'émergence des premières consultations douleurs.

Il faut attendre 1993 en France, pour qu'une réflexion gouvernementale soit lancée sur la prise en charge de la douleur chronique. Le Ministre de la Santé de l'époque le Docteur Philippe Douste-Blazy diffuse des recommandations sur la prise en charge de la douleur chronique. Ces recommandations sont suivies d'un plan triennal en 1998 puis de deux plans quadriennaux en 2002 et 2006. En 2002, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a reconnu le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. En 2004, la loi relative à la politique de santé publique l'a inscrite dans ses cent objectifs de santé publique. Le troisième plan douleur (2006-2010) met l'accent sur

les personnes vulnérables : « améliorer la prise en charge de la douleur chez les personnes les plus vulnérables : enfants, personnes handicapées... ».

A l'heure actuelle, les moyens mis en place sont insuffisants, tant au niveau des effectifs des Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur (CETD) que de la formation médicale. Le délai d'attente moyen pour une consultation spécialisée dans une structure douleur est de 3 à 4 mois. [31]

2.2. Anatomie et mécanismes physiopathologiques de la douleur

2.2.1. Définition

La douleur est définie comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion». [32] Pour qu'il y ait douleur à proprement parler il faut que le stimulus nociceptif soit intégré au niveau cérébral. Durant les différentes étapes qui amènent à l'intégration nous parlerons donc de nociception. La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électro-physiologiques et neurochimiques, où 3 étapes vont se succéder :

- Elaboration au niveau des terminaisons libres amyéliniques d'un influx nociceptif. Celui-ci va être transmis par l'intermédiaire de fibres nerveuses périphériques A δ ou C vers la moelle épinière.
- Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, le message nociceptif est modulé puis relayé vers le cerveau.
- L'intégration finale de l'influx à lieu dans différentes structures cérébrales. C'est à ce moment-là que le stimulus nociceptif devient une douleur à part entière avec toutes ses composantes (sensori-discriminative, émotionnelle).[29,30]

2.2.2. Bases physiopathologiques de la douleur

Contrairement à d'autres fonctions somesthésiques, il n'existe pas de récepteurs spécifiques pour la détection des stimuli nociceptifs. Les influx nociceptifs sont générés au niveau de terminaisons libres qui forment des arborisations plexiformes au sein même des tissus. On trouve ces terminaisons dans la peau, les muscles, les viscères et les articulations. Au niveau cutané on compte 600 terminaisons libres par cm².

Les messages peuvent alors être véhiculés par deux types de fibres nerveuses périphériques :

- Les fibres A δ (faiblement myélinisées) sont responsables de la douleur « rapide » qui est ressentie comme une pique brève, localisée et précise. Elle apparaît 300 millisecondes environ après le stimulus.
- Les fibres C (amyéliniques) sont responsables de la douleur « tardive » qui est ressentie comme une brûlure prolongée, mal définie et diffuse. Elle apparaît dans un deuxième temps qui est de l'ordre de la seconde.

2.2.2.1. A la périphérie

- **Nocicepteurs**

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques (nocicepteurs), très nombreuses, organisées en plexus, arborisées dans les tissus cutanés et musculaires et les parois viscérales. Les nocicepteurs cutanés existent sous 2 formes :

- les mécano-nocicepteurs, qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement). Ils se prolongent par des fibres de type A δ .
- les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes), thermiques ($T > 42^{\circ}\text{C}$). Ils se prolongent par des fibres de type C.

Les nocicepteurs cutanés ont pour caractéristiques :

- un seuil de réponse élevé, nécessitant une stimulation intense
- une absence d'activité spontanée
- une sensibilisation par une stimulation nociceptive répétée, ou hyperalgésie primaire

Il existe aussi des nocicepteurs profonds, présents au niveau de la capsule des organes pleins, le réseau musculaire des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés, et les structures péri-articulaires. Ce sont des mécano-nocicepteurs, activés par l'ischémie, la distension, la contraction.

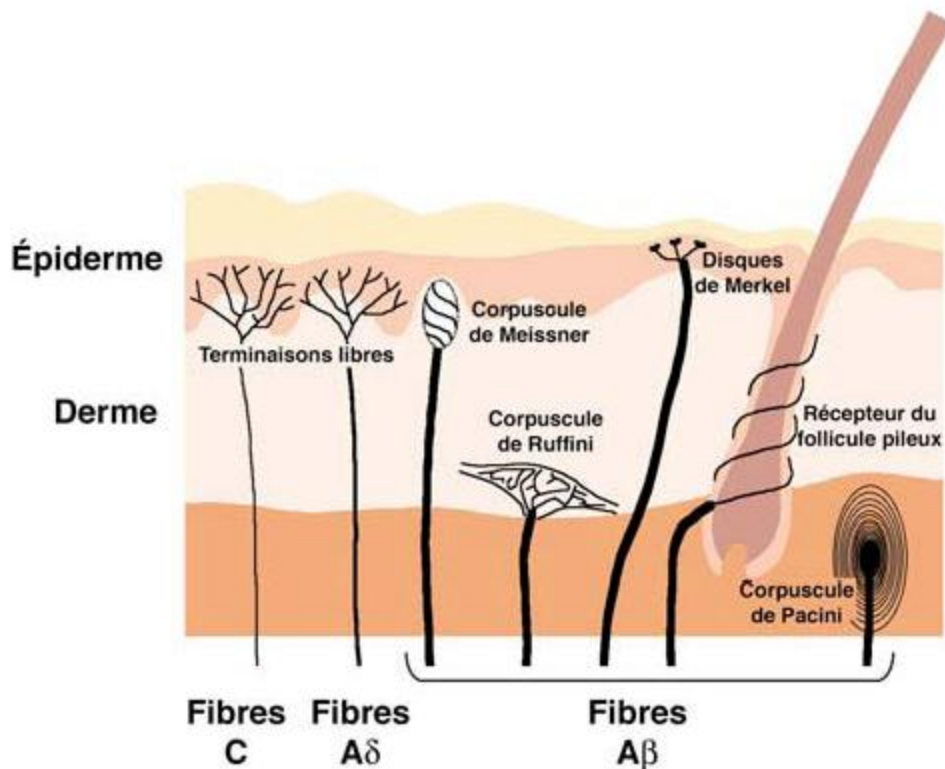


Figure 3 : Les principaux récepteurs cutanés. [35]

- **Transmission**

Après activation des nocicepteurs, le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres de petit calibre faiblement myélinisées ($A\delta$, vitesse de 4 à 30 m/s), responsables de la douleur localisée et précise à type de pique, et par les fibres non myélinisées (C, vitesse de 0,4 à 2 m/s) responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive à type de brûlure. Les afférences primaires fortement myélinisées ($A\alpha\beta$ (alpha-bêta), vitesse 30 à 120 m/s) répondent aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher, mais ne répondent pas aux stimulations nociceptives.

- **Substances algogènes**

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs périphériques sont nombreux, d'où le terme de « soupe inflammatoire ». Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages, et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P, peptide lié au gène de la calcitonine ou CGRP). Parmi ces substances, on distingue :

- la bradykinine, maillon chimique essentiel. Outre son action directe pro-nociceptive, elle induit une cascade d'effets avec libération des autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chémoattractisme leucocytaire.
- les prostaglandines (PG), qui ne sont pas algogènes, mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation).
- l'histamine, qui est prurigineuse puis douloureuse. Elle est issue de la dégranulation des mastocytes.

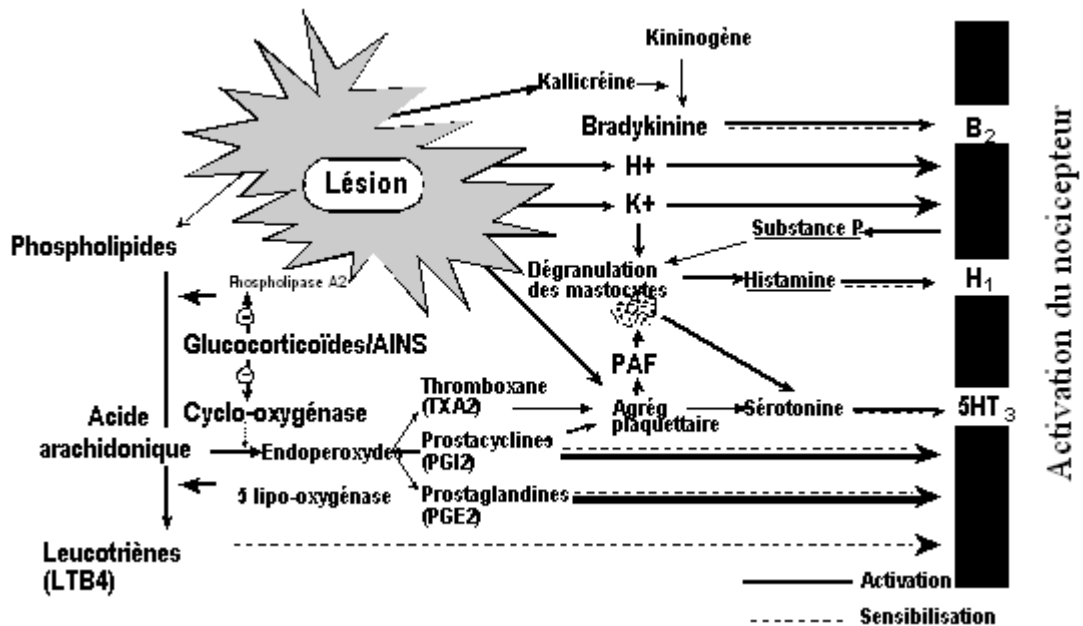


Figure 4 : Génèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire)
(J.F. Payen, d'après Guirimand et LeBars 1996)

- **Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone**

Le message nociceptif initial peut être amplifié par des mécanismes d'hyperalgésie :

L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés, les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire une activité spontanée.

L'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels, les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Cette amplification du message nociceptif joue un rôle dans le déclenchement de l'alerte et des réactions servant à la maîtriser.

Le réflexe d'axone ou « inflammation neurogène » correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes (substance P, CGRP, neurokinine A) présents dans

le ganglion rachidien. Ces neuropeptides circulent par voie antidromique le long des fibres nociceptives activées. Ils sont libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'à la périphérie de la lésion initiale et vont intéresser progressivement tous les tissus sains adjacents. C'est une hyperalgésie en tache d'huile ou hyperalgésie secondaire.

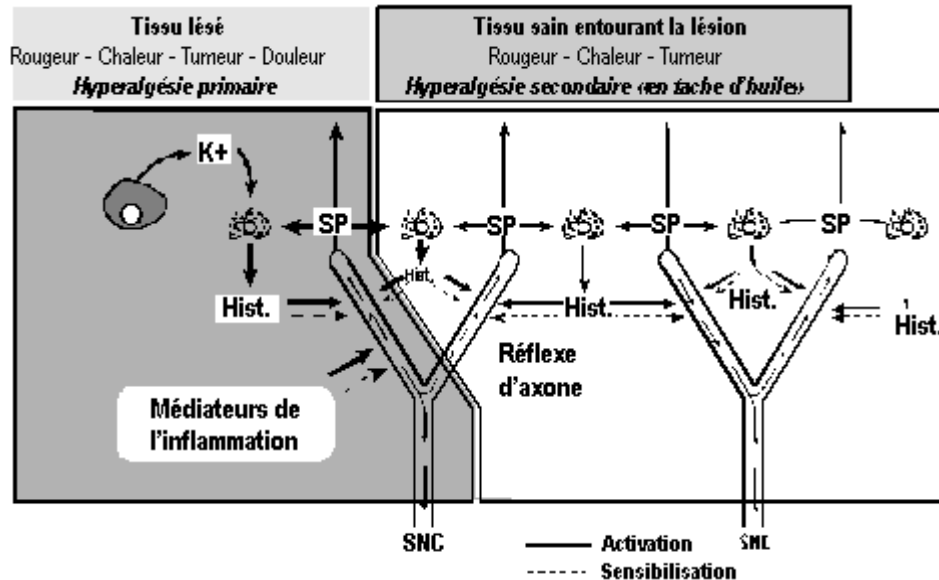


Figure 5 : Hyperalgésie et réflexe d'axone

(D'après Guirimand et LeBars 1996) (J.F. Payen)

Le blocage électif des fibres nociceptives est possible, soit par les anesthésiques locaux pour les fibres C, soit par le bloc ischémique pour les fibres A-delta. Le blocage précoce des fibres nociceptives interrompt le cercle vicieux de la douleur périphérique et empêche l'installation de l'hyperalgésie induite par les stimulations nociceptives répétées. La thermo-coagulation utilise la plus grande sensibilité à la chaleur des petites fibres (nociceptives) et permet de réaliser une section élective des voies de la douleur avec respect des autres sensibilités.

2.2.2.2. Le relais médullaire

- **L'entrée des afférences primaires**

La plupart des fibres afférentes primaires rejoignent le système nerveux central via les racines rachidiennes postérieures ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens. Les fibres A β acheminent les informations tactiles et proprioceptives via un contingent de fibres qui passe par les cordons postérieurs de la moelle pour activer les neurones du système lemniscal. Elles envoient le reste de leurs axones vers la substance grise médullaire de la corne dorsale (couches III-IV).

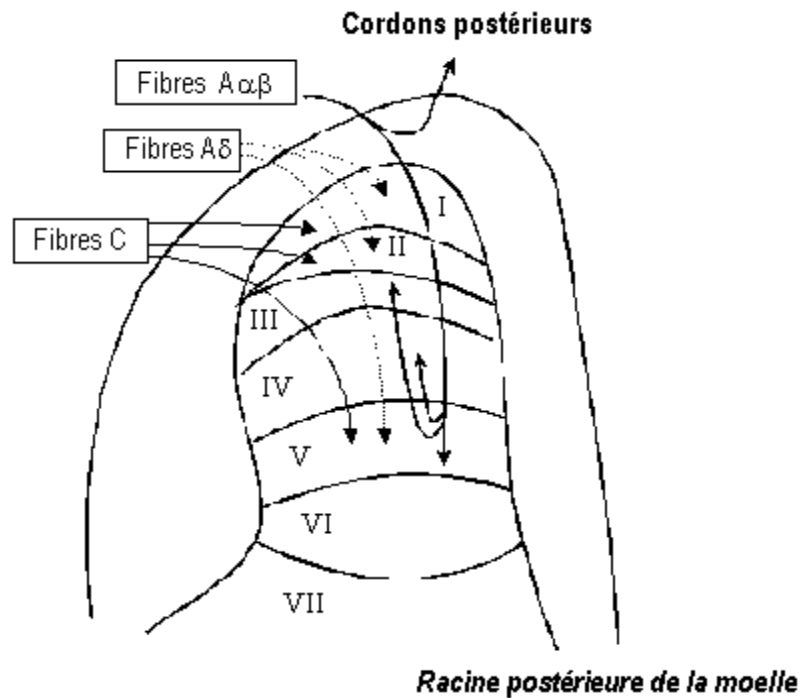


Figure 6 : Entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière (J.F. Payen, D'après Guirimand et Le Bars 1996)

- **Les neurones médullaires**

Le relais médullaire se fait alors avec deux types de neurones : les neurones nociceptifs spécifiques ne véhiculent que des stimuli douloureux. Ils sont plus volontiers localisés dans les couches superficielles (I et II) ; les neurones nociceptifs non spécifiques, appelés aussi « neurones convergents », peuvent véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux. Ils sont localisés dans les couches profondes (V). Le neurone convergent transporte les informations venant d'un champ récepteur cutané, viscéral, et/ou musculaire.

En clinique : la convergence des afférences sensibles de provenance variée (peau, muscle ou viscères) sur les neurones convergents spinothalamiques de la corne postérieure transportant jusqu'au cerveau des influx d'origine topographique diverse et de qualité différente (nociceptif ou non), est le support des douleurs projetées. Les douleurs projetées sont des douleurs rapportées par "erreur" lors de l'analyse corticale au métamère cutané (le plus largement représenté), alors que l'origine réelle est viscérale, articulaire ou musculaire. En effet, la cartographie corticale pariétale possède une somatotopie topographique très précise pour la peau, mais imprécise pour les muscles, les vaisseaux et les viscères. Les douleurs référées sont d'interprétation plus difficile et sont le support de pièges bien connus en médecine. La convergence des influx à chaque niveau métamérique explique les douleurs de mâchoires et de membre supérieur lors des infarctus myocardiques, le Mac Burney de l'appendicite, les douleurs inter-scapulaires d'origine vésiculaire.

- **Neurochimie de la corne postérieure**

Au niveau de la corne dorsale, les fibres A δ et C libèrent dans l'espace synaptique des peptides (substance P, neurokinines A, CGRP, somatostatine, CCK, VIP) et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). La substance P et le glutamate semblent jouer un rôle important mais non exclusif dans la transmission du message nociceptif jusqu'aux couches profondes, point de départ du faisceau spinothalamique. On distingue plusieurs types de récepteurs du glutamate : le récepteur AMPA, le récepteur Kainate (KA), le récepteur NMDA (N Methyl D Aspartate), et des récepteurs métabotropiques liés aux protéines G. Les récepteurs AMPA et KA sont reliés à des canaux ioniques (sodique), d'activation rapide et impliqués dans la transmission excitatrice rapide. Le récepteur NMDA est lié à l'entrée de calcium dans la cellule. Son activation est beaucoup plus lente et il est contrôlé par la glycine et le magnésium. Le récepteur NMDA est impliqué uniquement dans des modifications neuronales à long terme. L'entrée massive de calcium dans la cellule va déclencher une cascade de mécanismes intracellulaires: synthèse de NO et de prostaglandines, activation de protéine kinase (PKC) et expression de proto-oncogènes (C Fos protein). Ces neurotransmetteurs créent une dépolarisation post-synaptique lente et de durée prolongée qui permet une sommation temporelle des influx nociceptifs. La cellule devient hyperactivable, les canaux ioniques restent ouverts et la synapse est totalement perméable. On assiste donc à une hyperexcitabilité des neurones convergents pouvant aboutir au maximum à un dysfonctionnement neuronal global avec destruction neuronale, perte des mécanismes inhibiteurs et accroissement de la douleur en intensité et dans le temps. C'est l'hyperalgésie centrale ou sensibilisation centrale.

En clinique : la stimulation des mécanorécepteurs de bas seuil véhiculant dans des conditions normales la sensibilité tactile, peut en cas de sensibilisation médullaire déclencher une réponse douloureuse, expliquant l'allodynie et l'hyperalgésie des zones péri-lésionnelles. Dès lors, une douleur qui persiste peut être responsable de modifications neurochimiques durables expliquant la pérennisation et la mémorisation des phénomènes douloureux.

- **Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle**

Au niveau de la moelle, l'information douloureuse peut être modulée entre autre par deux mécanismes :

- Le contrôle de la porte ou « Gate Control » (théorie de Melzack et Wall)

L'activation des fibres de gros diamètre A δ met en jeu des inter-neurones situés dans la substance gélatineuse qui vont inhiber la transmission des influx nociceptifs vers les

neurones à convergence des couches profondes de la corne dorsale. L'activité de ces grosses fibres afférentes augmentent l'activité des inter-neurones et ferme la porte de la douleur, tandis que l'activité des fibres C et A δ réduit ce tonus inhibiteur et ouvre la porte facilitant ainsi la transmission vers les neurones convergents. Ces mécanismes segmentaires pouvant être également contrôlés par des influences supra-spinales. Ces contrôles s'exercent par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l'acide gamma amino butyrique (GABA).

Inhibition segmentaire (corne postérieure de la moelle)

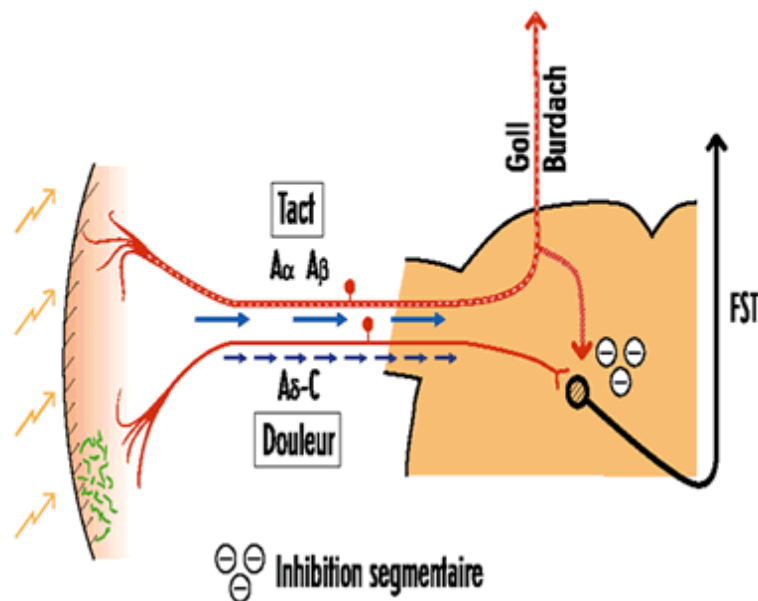


Figure 7 : Théorie de la Porte. Les fibres du tact, de gros calibre (A α et A β) exercent une action inhibitrice sur les fibres nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. (J.F. Payen)

En thérapeutique, la Théorie du « Gate Control » est le support de l'utilisation de la neurostimulation transcutanée (TENS) et cordonale, à visée antalgique. La stimulation médullaire intéresse les cordons postérieurs qui, par une circulation à contre-courant (antidromique), inhiberait les neurones nociceptifs convergents de la corne postérieure de la moelle.

- Le système opioïde

Il existe de nombreux récepteurs pré- et postsynaptiques aux opioïdes, répartis en 3 classes : Mu (ou OP3), Delta (ou OP1), et Kappa (ou OP2). Ces récepteurs sont présents dans tout le système nerveux central mais également en périphérie. Les agonistes des récepteurs Mu (morphine) bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces récepteurs sont très largement distribués dans le système

nerveux central, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les endorphines sont des peptides endogènes qui miment l'action de la morphine et se fixent sur les récepteurs opiacés. Elles appartiennent à 3 grandes familles : la proenképhaline à l'origine des enképhalines, la pro-opio-mélanocortine à l'origine des bêta-endorphines et la prodynorphine à l'origine des dynorphines. Ces endorphines sont distribuées largement dans les structures cérébrales, principalement celles impliquées dans la nociception, et au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

En clinique, l'administration répétée d'opioïdes peut conduire à l'apparition d'une tolérance (diminution des effets pharmacologiques) et de dépendance physique ou psychique. Ces mécanismes dépendent de modifications neuronales mettant en jeu l'activation des récepteurs aux acides aminés excitateurs. L'activation des récepteurs opioïdes pourrait, dans le même temps que l'effet analgésique, mettre en jeu des molécules endogènes douées de propriétés anti-opioïdes.

- **Les contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle**

Différents peptides ont été reconnus pour avoir une action pro-algique et anti-opioïde : cholécystokinines (CCK), neuropeptide SF (NPFS), nociceptine. Les CCK sont présentes dans le système nerveux central, et leur distribution est à peu près superposable à celle des récepteurs opioïdes et des enképhalines. Le CCK est un antagoniste endogène du système opioïde, qui par le biais des récepteurs CCKB pourrait inhiber le système opioïde. Les opioïdes endogènes et le CCK régiraient donc une homéostasie entre le système anti-nociceptif et le retour à l'apparition d'une douleur.

En clinique : l'hyperactivité des systèmes anti-opioïdes pourrait également intervenir dans les douleurs neuropathiques expliquant en particulier la relative inefficacité des morphiniques pour soulager ce type de douleur.

2.2.2.3. Les faisceaux ascendants

La majeure partie des messages nociceptifs croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure après leur relais avec les neurones de la corne postérieure. Deux voies ascendantes sont impliquées dans la transmission à l'étage supra-spinal de la douleur :

- le faisceau spino-thalamique (FST) chemine au niveau du cordon

antérolatéral de la moelle. Les fibres du FST sont des fibres A δ , et se projettent dans le thalamus latéral, puis dans le cortex sensitif (voie de la sensation).

- le faisceau spino-réticulothalamique (FSRT) chemine aussi au niveau du

cordons antéro-latéraux de la moelle. Les fibres du FST sont des fibres C, et se projettent dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale (fuite, anticipation).

2.2.2.4. Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux

- **Intégration corticale de la douleur**

Les stimuli nociceptifs sont intégrés essentiellement au niveau du cortex insulaire, de l'aire SII, et du gyrus cingulaire antérieur et, de façon plus inconstante, dans le thalamus et l'aire SI. Les réponses au niveau insulaire/SII et thalamiques reflètent la composante sensori-discriminative de la douleur. La réponse du cortex SI est plus en rapport avec la stimulation nociceptive cutanée de surface (dépendante des sommations temporelles et spatiales) et modulée par l'attention portée au stimulus. La réponse thalamique, souvent bilatérale fait probablement intervenir des phénomènes d'éveil en réponse à la douleur. La réponse cingulaire antérieure reflète plutôt des processus attentionnels et émotionnels. L'attention au stimulus douloureux fait intervenir également le cortex pariétal postérieur et le cortex pré-frontal dorso-latéral droits qui participent au réseau cortical attentionnel et/ou mnésique.

- **Les contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux**

Schématiquement, 2 types de contrôles inhibiteurs descendants ont été identifiés :

- Les contrôles descendant déclenchés par des stimulations cérébrales

Ils sont issus du tronc cérébral (région bulbaire rostro-ventrale) pour agir sur la moelle. Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : la substance grise périaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM), le noyau giganto cellulaire, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. A partir de cette région bulbaire, des fibres empruntent le funiculus dorsal et vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur sur les neurones convergents. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline.

En thérapeutique, les mécanismes sérotoninergiques inhibiteurs descendants justifient l'utilisation des antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la douleur.

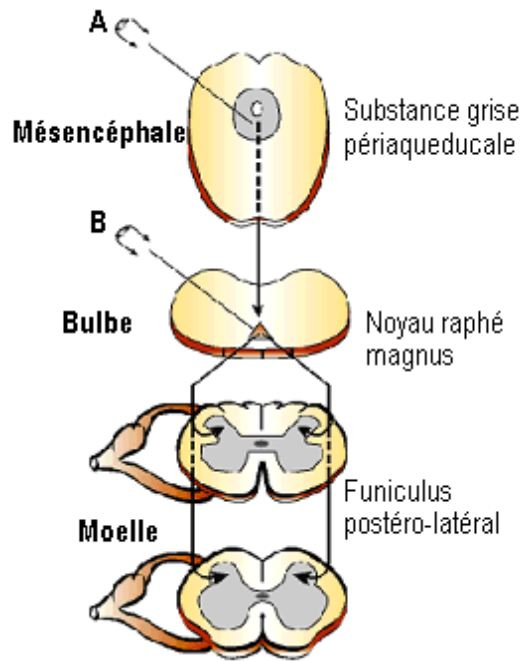


Figure 8 : contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales (D'après Guirimand et Le Bars 1996) (J.F. Payen)

- Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulations nociceptives (CIDN)

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent.. L'importance du CIDN est proportionnelle à l'intensité du stimulus et à sa durée. L'intégrité de la boucle de rétroaction est indispensable. La structure bulbaire impliquée dans cette boucle est la rétillée bulbaire. Les neuromédiateurs des CIDN seraient sérotoninergiques et endomorphiniques. Les CIDN pourraient jouer le rôle d'un filtre facilitant la détection des messages nociceptifs. Les neurones convergents véhiculent des informations nociceptives et non nociceptives, provenant d'origines différentes. Ces neurones ont donc une activité somesthésique de base quasi permanente. En cas de stimulation douloureuse provenant d'une population de neurones convergents donnés, il y a alors mise en jeu des CIDN. On assiste donc à une réduction d'activité des neurones convergents non concernés par cette douleur. Le contraste augmente entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés afin de mieux identifier la localisation précise de cette douleur. Par analogie, un chant au milieu du brouhaha d'une foule a peu de chance d'être entendu; par contre la foule réduite au silence va permettre d'extraire le son d'une meilleure façon.

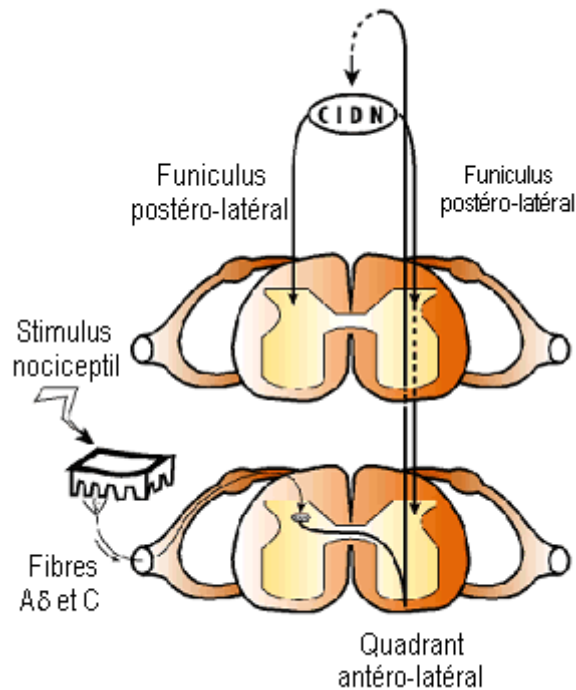


Figure 9 : contrôle inhibiteur descendant déclenché par stimulation nociceptive (CIDN)
(J.F. Payen, D'après Guirimand et Le Bars 1996) [33]

En clinique, la théorie des CIDN pourrait expliquer les douleurs de contre-irritation connues de longue date (pose de ventouses sur peau scarifiée), ainsi que les effets de l'acupuncture qui entraîne une analgésie inhibée par la naloxone.

2.3. Les différents types de douleur

2.3.1. Douleur aiguë / douleur chronique

Toute douleur aiguë se manifeste par une sensation désagréable, où le patient ressent une menace de son intégrité corporelle. Cela provoque des réactions végétatives (tachycardie,...), musculaires et comportementales (vocalisations,...). L'attention est entièrement mobilisée par la douleur, et le sujet va organiser les moyens pour essayer de s'y soustraire. C'est une douleur alarme. Quand la lésion guérit (cicatrisation par les processus inflammatoires locaux), le système nociceptif revient à son état initial. La finalité biologique des modifications induite par la douleur est de favoriser la guérison par un ajustement des réactions et des comportements.[32]

A l'inverse, toute stimulation nociceptive qui se prolonge va entraîner des modifications structurelles du système nerveux central, liées à la plasticité neuronale. Les réactions inflammatoires et les transformations tissulaires sont responsables de modifications du seuil de déclenchement des influx nociceptifs. Les douleurs deviennent plus intenses (hyperalgésie). Des stimulations non nocives tactiles vont déclencher des douleurs (allodynie). Des douleurs spontanées sans stimuli nociceptif peuvent également apparaître.

La douleur va alors conditionner la vie de l'individu, entraîner des troubles de l'appétit, une perte du sommeil, envahir son univers affectif, retentir sur le vécu quotidien avec des répercussions sociales, professionnelles et familiales. Elle va mobiliser la totalité des structures nerveuses et va devenir la préoccupation dominante. On admet, de façon arbitraire, qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle dure au-delà de 3 à 6 mois.

2.3.2. Excès de nociception / douleur neuropathique

On distingue classiquement plusieurs types de douleur selon le mécanisme physiopathologique :

- par excès de nociception. Le stimulus nociceptif est prolongé, la réaction inflammatoire intense (par ex, douleur post-opératoire, post-traumatique, viscérale)
- par lésion périphérique ou centrale du système nerveux On parle de douleurs neuropathiques, neurogènes, ou de déafférentation (par ex, étirements de plexus, atteintes thalamiques)
- par stimulation locale du système sympathique, à l'origine de troubles vasomoteurs, trophiques : causalgie, algodystrophie
- par désordre émotionnel sévère modifiant l'intégration du message douloureux conscient (douleurs psychogènes)
- de mécanisme mal connu (douleurs sine materia). Par exemple, les céphalées de tension, les fibromyalgies, les douleurs myofasciales
- par mécanisme mixte (par exemple, inflammatoire et neuropathique), probablement le mécanisme le plus répandu.

Tableau 1 : comparaison des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques (J.F. Payen)

	Exces de nociception	Douleur neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Séméiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlure) Composante intermittente, fulgurante (décharges électriques)
Topographie		Dysthésies (fourmillements, picotements)
Examen clinique	Régionale, sans topographie neurologique	Topographie neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (hémicorps)
	Examen neurologique normal	Neurologique systématisée Zones d'hypoesthésies, d'anesthésie Hyperesthésies, allodynie

L'examen du patient douloureux est essentiel pour préciser les caractéristiques sémiologiques de la douleur. L'évaluation de la douleur constitue une part de cet examen. Quel que soit le site de la douleur, l'examen doit préciser au moins 7 items :

- le profil évolutif : ancienneté de la douleur (depuis plus de 3 à 6 mois ?), mode de début (accident de travail, effort, repas,...), horaire
- la topographie : siège, siège de la douleur maximale, irradiations
- le type de douleur : décharge électrique, brûlure,...
- l'intensité
- les facteurs de soulagement et d'aggravation
- les manifestations associées
- l'impact sur la qualité de vie

Comme il n'existe pas de parallélisme entre l'intensité de la douleur et la gravité des lésions, l'évaluation de l'intensité est le seul moyen d'apprécier l'effet d'un traitement antalgique, et ainsi, d'adapter le traitement symptomatique analgésique. Schématiquement, on distingue deux modes d'évaluation, l'un étant basé d'après l'information verbale transmise par le patient (auto-évaluation), l'autre d'après des mesures faites par un tiers (hétéro-évaluation) ou d'après la mesure de paramètres physiologiques.

2.4. Outils et modalités d'évaluation en douleur chronique

2.4.1. Echelles unidimensionnelles

Il s'agit d'échelles globales car elles ne mesurent que l'intensité de la douleur : échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique (EN), et échelle verbale simple (EVS). Ces échelles sont utilisables chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 5 ans, principalement en douleur aiguë post-opératoire ou traumatique. Elles sont simples, rapides à remplir, ce qui permet des mesures répétées et rapprochées pour apprécier la réponse au traitement.

L'EVA utilise une réglette munie d'un curseur se déplaçant sur la face visible du patient entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable », correspondant à une échelle graduée de 0 à 100 mm sur sa face cachée. L'EVA est la méthode de référence pour quantifier l'intensité douloureuse et la réponse thérapeutique, puisqu'elle est simple, reproductible, sensible et linéaire. On a ainsi montré que le seuil minimal à partir duquel le patient éprouve un début de soulagement après traitement est une baisse de 13 mm sur l'EVA.

Cependant, près de 10% des patients ont des difficultés à pouvoir représenter l'intensité de leur douleur sur une réglette, notamment les sujets âgés; de plus, en post-opératoire immédiat, son usage n'est pas toujours aisé. Aussi, l'EN et l'EVS à 5 niveaux sont des alternatives fiables. L'EN demande au patient de chiffrer l'intensité de sa douleur entre 0 et 100, et l'EVS quantifie la douleur en réponse à des adjectifs proposés au patient : douleur absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense.

Quelle que soit la méthode utilisée, il est préférable d'utiliser toujours le même outil pendant le traitement antalgique, et d'évaluer le patient de manière répétée, au repos et en condition dynamique. Bien qu'il y ait une grande variabilité inter-individuelle dans le niveau de douleur ressentie, l'obtention d'une EVA (ou EN) inférieure à 40 constitue un objectif thérapeutique raisonnable.

2.4.2. Echelles multidimensionnelles

Au-delà de l'aspect quantitatif, il y a tout un vocabulaire employé par le patient, qui décrit la répercussion de la douleur sur un plan affectif et sensoriel dans sa vie quotidienne (par exemple, gênante, angoissante, déprimante,...), son milieu socio-professionnel, sa vie familiale. Pour tenir compte de ces aspects qualitatifs, des questionnaires ont été élaborés, dont le Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ) mis au point par Melzack, et sa version française, le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA) (tableau 2). Le questionnaire français comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes, 9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative. Après avoir sélectionné le terme le plus approprié dans une sous-classe, le

patient pondère son jugement grâce à une échelle de 0 à 4, ce qui permet de calculer un score. Ces questionnaires sont plus longs à traiter qu'une EVA et peuvent poser des problèmes de compréhension. Ils sont utilisés pour évaluer la douleur chronique car ils apprécient l'intensité douloureuse et le vécu de cette douleur.

Tableau 2 : Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA)

<p>A Battements</p> <p>Pulsations</p> <p>Elancements</p> <p>En éclairs</p> <p>Décharges électriques</p> <p>Coups de marteau</p>	<p>E Tiraillements</p> <p>Etirement</p> <p>Distension</p> <p>Déchirure</p> <p>Torsion</p> <p>Arrachement</p>	<p>K Nauséuse</p> <p>Suffocante</p> <p>Syncopale</p> <hr/> <p>L Inquiétante</p> <p>Oppressante</p> <p>Angoissante</p>
<p>B Rayonnante</p> <p>Irradiante</p>	<p>F Chaleur</p> <p>Brûlure</p>	<p>M Harcelante</p> <p>Obsédante</p> <p>Cruelle</p> <p>Torturante</p> <p>Supplicante</p>
<p>C Piqûre</p> <p>Coupure</p> <p>Pénétrante</p> <p>Transperçante</p> <p>Coup de poing</p>	<p>G Froid</p> <p>Glace</p> <hr/> <p>H Picotement</p> <p>Fourmillements</p> <p>Démangeaisons</p>	<p>N Gênante</p> <p>Désagréable</p> <p>Pénible</p> <p>Insupportable</p>
<p>D pincement</p> <p>Serrement</p> <p>Compression</p> <p>Ecrasement</p> <p>En étau</p> <p>Broielement</p>	<p>I Engourdissement</p> <p>Lourdeur</p> <p>Sourde</p> <hr/> <p>J Fatigante</p> <p>Epuisante</p> <p>Ereintante</p>	<p>O Enervante</p> <p>Exaspérante</p> <p>Horripilante</p> <hr/> <p>P Déprimante</p> <p>Suicidaire</p>

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots utilisés pour définir une douleur. Afin de préciser la douleur que vous ressentez, donnez une note à chaque mot, entre 0 (absent), 1 (faible), 2 (modéré), 3 (fort), 4 (extrêmement fort). Pour chaque classe de mots, entourez le mot le plus exact pour décrire votre douleur.

2.4.3. Echelles comportementales

Il existe des méthodes par hétéro-évaluation quand le contact verbal du patient n'est pas possible, par exemple, chez le nouveau-né et nourrisson, le grand vieillard, le sujet polyhandicapé, le patient psychotique ou comateux, le patient qui a des troubles cognitifs. Ces échelles comportementales de douleur, basée sur l'expression corporelle à l'état de repos ou en réponse à un stimulus douloureux. Pour être utilisables, ces échelles doivent répondre à des critères de qualité bien précis :

- être sensible, c'est-à-dire donner des résultats différents d'un individu à l'autre, et aussi différents chez le même individu en fonction du traitement ou de l'évolution de la pathologie
- être fiable, c'est-à-dire donner des résultats concordants pour un même patient lorsqu'il est évalué par des observateurs différents
- être valide, c'est-à-dire mesurer effectivement la douleur et non un autre phénomène comme l'anxiété.

Chez l'adulte, une échelle de douleur a été proposée par l'équipe du Professeur Payen de Grenoble pour les patients de réanimation, basée sur l'observation du tonus des membres supérieurs, l'expression du visage, l'adaptation au ventilateur.

Tableau 3 : Echelle de Payen et al. 2001

Critères	Aspects	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Adapté	1
	Trigge ponctuellement	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

2.4.4. Paramètres physiologiques

La variation de données physiologiques simples (fréquence cardiaque, pression artérielle, pression intracrânienne) peut refléter indirectement la réponse de l'organisme à l'agression douloureuse aigue. Cependant, ces paramètres sont influencés par de nombreux facteurs confondants (agents vaso-actifs, fièvre, état hémodynamique instable), ce qui rend ces mesures peu spécifiques. D'autres techniques sont à l'étude: variabilité de la fréquence cardiaque, analyse quantitative de l'EEG (spectre de puissance), potentiels évoqués auditifs, indice bispectral (BIS). Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de méthode permettant de mesurer l'intensité douloureuse pour ces patients non communiquant.

2.5. Les consultations « Douleur » en Limousin

2.5.1. Localisation

Sur la région du Limousin on comptabilise jusqu'à présent :

- Le Centre de Prise en charge de la Douleur Chronique du CHU :

1,6 ETP médical (1 ETP Dr Wood avec une activité adulte et pédiatrique; 0,5 ETP médical dont le Pr Vergne-Salle et 0,1 ETP de psychiatre)

2,5 ETP non médical (1 ETP de secrétaire ; 0,5 ETP de psychologue ; 1 ETP infirmiers)

- La consultation du CH de Guéret :

0,4 ETP médical (Dr Amilhaud)

1,3 ETP : 0,8 ETP infirmier, 0,3 ETP de secrétaire et 0,2 ETP de psychologue.

Le personnel médical et non médical actuel n'est pas en mesure de répondre à la demande, que cela soit sur le CHU (délai de 6 mois d'attente pour un RDV) ou à Guéret (délai de 4,5 mois d'attente).

2.5.2. Mode de fonctionnement

Les centres de prise en charge de la douleur chronique ont pour vocation de prendre en charge de façon globale et multidisciplinaire les patients.

L'adressage des patients se fait par courrier du médecin traitant ou du spécialiste. Ce courrier doit être détaillé et comporter les résultats importants des examens et avis spécialisés déjà obtenus.

Il y a une collaboration régionale voir extra-régionale entre les différents praticiens et intervenants impliqués dans la prise en charge des patients douloureux chroniques.

La consultation dite de « première fois » est plus longue que les consultations de suivi et dure souvent plus d'une heure. Elle permet de balayer toutes les problématiques du patient. Il en ressort une prise en charge personnalisée du patient avec certes des thérapeutiques médicamenteuses mais surtout des thérapeutiques non médicamenteuses : relaxation, hypnose, suivi psychologique, activité physique progressive, ostéopathie, kinésithérapie... En Annexe 1 se trouve la trame de cette consultation.

2.5.3. Collaboration avec le service d'addictologie du CH Esquirol

Le Centre de prise en charge de la douleur chronique et le service d'addictologie du Centre Hospitalier Esquirol sont en train de développer une collaboration afin d'améliorer la

prise en charge des patients douloureux chroniques ayant développé des mésusages, des addictions ou des problèmes de sevrage aux opioïdes. Pour l'instant, il n'existe pas de lits identifiés pour l'addiction aux morphiniques chez les patients douloureux chroniques. La prise en charge de patients douloureux chroniques ayant des troubles psychiatriques est également compliquée au sein des services classiques de Médecine.

3). Etude sur la prescription des morphiniques par les médecins généralistes du Limousin

3.1. Introduction

Dans cette partie nous aborderons ce travail de thèse autour de deux axes qui sont :

- L'analyse des données de l'assurance maladie sur les prescriptions de morphiniques de plus de trois mois en Limousin.

- L'analyse d'un questionnaire en ligne auprès des médecins généralistes du Limousin. Celui-ci tend à évaluer leurs pratiques de prescription de morphiniques chez leurs patients adultes ayant une douleur chronique non cancéreuse, au cours de l'année 2014.

Il nous semblait primordial d'avoir des données, les plus précises possibles concernant l'état des lieux réel des prescriptions de morphiniques en Limousin et de recueillir l'avis de nos collègues, médecins généralistes libéraux installés concernant leurs habitudes de prescription de morphiniques.

Pour ce travail j'ai collaboré avec la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, ce qui m'a permis de recueillir de nombreuses données sur la prescription de morphiniques en Limousin. L'Union Régionale des Professions de Santé (URPS) du Limousin a eu la gentillesse de relayer mon questionnaire en ligne aux médecins généralistes.

La CPAM m'a également fournie des données concernant les prescriptions associées aux opioïdes d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs.

3.2. Méthodes

3.2.1. Les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie

J'ai contacté le Docteur Hourcade, Médecin Conseil Chef de Service du Groupe Pilotage et Suivi à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie afin que nous voyions ensemble quelles données anonymes je pourrais exploiter.

Les données exploitées ici sont celles de l'année 2014. Le choix de l'année dernière tend à diminuer les biais de mémorisation.

Ce recueil sur une année entière d'exercice m'a permis de mettre en corrélation les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie avec celle de mon questionnaire.

A l'heure où ma thèse est imprimée, je suis dans l'attente de données plus précises sur les prescriptions des morphiniques que j'étudie. En cas d'obtention de ceux-ci, je les exploiterais lors de ma soutenance de thèse.

Périmètre de la requête : Patients âgés de 18 ans et plus, en inter-régimes et rattachés à un organisme de la région Limousin

Période: Année 2014 en date de délivrance

Source : SNIIRAM – DCIR (**source de données anonyme** - base inter régimes)

Rechercher les délivrances d'opioïdes selon les critères suivants :

Patients âgés de 18 ans et plus en inter-régimes et rattachés à un organisme de la région Limousin

Délivrances de spécialités de la **classe ATC "N02A"** Opioïdes, au cours de l'année 2014. La classe ATC est disponible en Annexe 2.

Identifier dans un second temps les patients considérés comme chroniques :

La chronicité (en termes de requêtes) a été définie comme suit :

Une durée de traitement (c'est-à-dire un écart entre la 1^{ère} délivrance et la dernière délivrance) supérieure ou égale à 90 jours.

+ Sélection des patients avec au moins 3 délivrances sur la période

+ Sélection des patients dont la durée moyenne entre les délivrances est strictement inférieure à 35 jours (afin de ne conserver que des traitements continus)

Recenser parmi les patients sous traitement chronique par opioïdes (classe ATC N02A), Recenser les patients en ALD pour tumeur :

Les patients en ALD pour tumeurs sont identifiés à partir du code CIM10 présents dans la base, avec un code CIM10 Chapitre II codes 'C00' à 'D48' pour tumeurs.

Dénombrer les prescriptions effectuées par les médecins généralistes (code spécialité : 01, 22 et 23)

3.2.2. Le questionnaire en ligne.

En concertation avec ma directrice de thèse et après relecture (par le Département Universitaire de Médecine Générale, le Professeur Vergne-Salle et le Docteur Wood), j'ai proposé le questionnaire suivant.

Il a été réalisé à partir du service google documents. J'ai simplifié son adresse URL de façon à pouvoir communiquer le lien plus facilement par téléphone. Il est accessible sur internet grâce au lien <https://goo.gl/MWDQ5A>.

Initialement j'avais prévu d'appeler, entre le 20 juillet et le 14 août 2015, chaque médecin généraliste à son cabinet pour lui donner le lien vers mon questionnaire. J'ai

contacté 56 cabinets en privilégiant les maisons médicales et cabinets de groupe. Devant plusieurs refus de la part des secrétariats j'ai choisi de contacter l'Union Représentative des Professionnels de Santé afin qu'ils diffusent mon questionnaire. Le questionnaire a été envoyé le 7 août 2015, par mail à 377 médecins (92 en Corrèze, 51 en Creuse et 234 en Haute-Vienne).

Son intitulé est : « Questionnaire de thèse sur la prescription des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte par les médecins généralistes du Limousin en 2014. »

Le contenu du questionnaire est reporté en Annexe 3.

3.3. Résultats

3.3.1. Résultats de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie

Au cours de l'année 2014, on retrouvait sur les bases de données inter régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM – DCIR), pour la région Limousin :

- **296 343 délivrances** comprenant au moins un opioïde (classe ATC N 02A) pour des assurés de 18 ans et plus affiliés à un organisme d'assurance maladie de la région.
- Ces délivrances concernaient **91 244** patients différents.

Parmi eux, **14 982 patients** ont été considérés comme « chroniques » soit 16,4%, c'est-à-dire répondant aux critères définis précédemment : une durée de traitement supérieure ou égale à 90 jours, avec au moins trois délivrances sur la période et pour lesquels la durée moyenne entre les délivrances était strictement inférieure à 35 jours.

3.3.1.1. Descriptif de la population sous traitement « chronique » par opioïde :

Cette étude concerne les patients âgés de 18 ans et plus en inter-régimes et rattachés à un organisme de la région Limousin

- **Répartition par classe d'âge, par sexe et par département**

On retrouve, au cours de l'année 2014, sur la base étudiée **14 982 patients sous traitement opioïde chronique (classe ATC N02A)**.

Tableau 4 : Effectif des patients de plus de 18 ans selon leur âge et leur sexe quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ou sans ALD pour tumeur sur l'année 2014 pour la région Limousin

	Femme	Homme	TOTAL
18-20 ans	9	9	18
21-30 ans	145	105	250
31-40 ans	347	294	641
41-50 ans	868	616	1 484
51-60 ans	1 367	1 249	2 616
61-70 ans	1 975	1 378	3 353
71-80 ans	2 118	1 181	3 299
81 ans et +	2 449	872	3 321
TOTAL	9 278	5 704	14 982

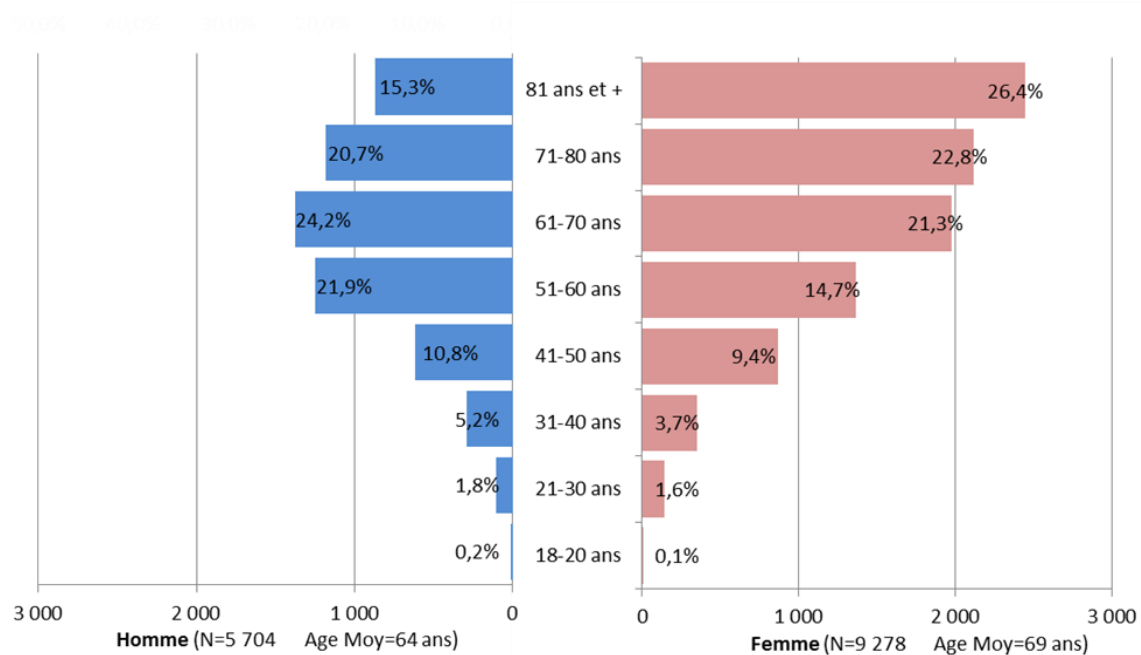


Figure 10 : Répartition des patients sélectionnés, par âge et sexe, sous traitement opioïde chronique de plus de 18 ans

Tableau 5 : Répartition des patients par département

Départements de résidence des patients	Nombre de patients de plus de 18 ans sous opioïdes (quel que soit le prescripteur)
Corrèze	4595
Creuse	3068
Haute Vienne	6933
Autres départements	386
TOTAL région Limousin	14982

Tableau 6 : Régime d'affiliation

Régime d'affiliation	Régime général	MSA	RSI	Total général
Nombre de PATIENTS	11769	2435	778	14982
Pourcentage	78,6%	16,2%	5,2%	100%

- **La notion d'ALD pour tumeurs :**

Parmi la population de plus de 18 ans traitée par opioïdes, on retrouve **2147 patients en ALD pour tumeurs** (codes CIM 10 C00 à D48) soit 14.33% des patients sous opioïdes.

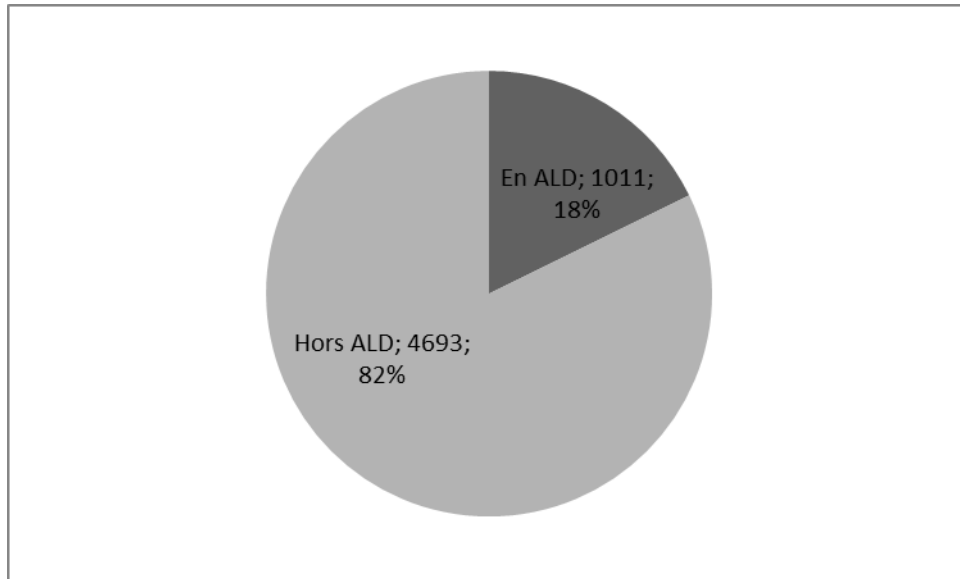


Figure 11 : Répartition des hommes (N=5704) de plus de 18 ans selon le sexe et la notion d'ALD pour tumeurs.

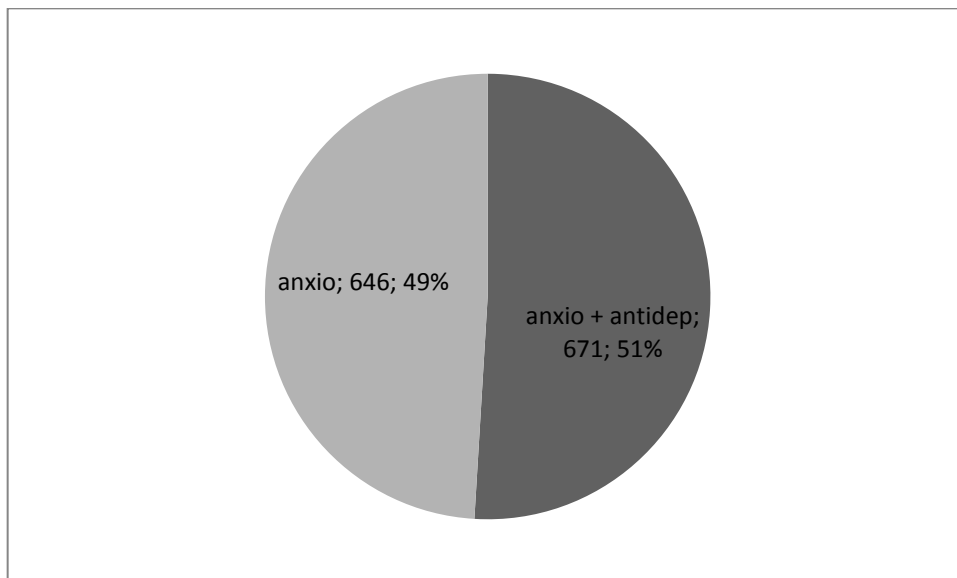


Figure 12 : Répartition des femmes (N=9278) de plus de 18 ans selon le sexe et la notion d'ALD pour tumeurs.

- **Les traitements associés par anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs**

Les classes thérapeutiques (ATC) concernées sont les suivantes :

- Pour les anxiolytiques : N05B
- Pour les hypnotiques et sédatifs : N05C

- Pour les antidépresseurs : N06A

4682 patients n'ont eu aucune délivrance d'anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseur sur la période.

Tableau 7 : Dénombrement des patients chroniques de plus de 18 ans sous traitement opioïde quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ou sans ALD cancer sur l'année 2014 pour la région Limousin (14 982 patients inter-régimes)

		<u>Sans</u> délivrance d'Anxiolytiques- hypnotiques	<u>Avec</u> délivrance d'Anxiolytiques- hypnotiques	TOTAL
NON ALD Tumeur	<u>Sans</u> délivrance d'Antidépresseur	4 119	3 488	7607
	<u>Avec</u> délivrance d'Antidépresseur	1 275	3 953	5228
ALD Tumeur	<u>Sans</u> délivrance d'Antidépresseur	563	696	1259
	<u>Avec</u> délivrance d'Antidépresseur	173	715	888
TOTAL		6130	8852	14982

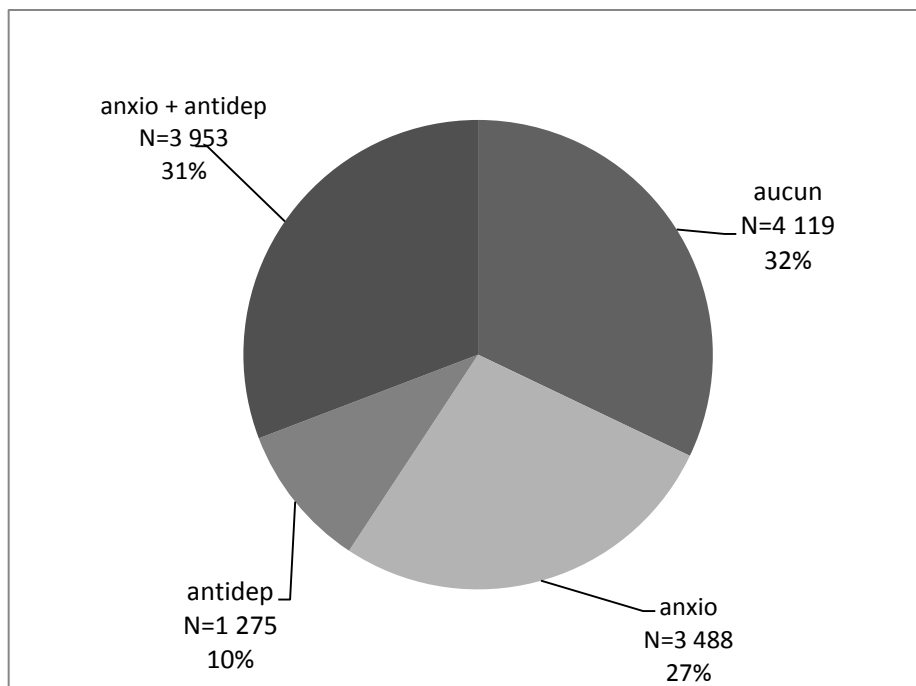


Figure 13 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique quelle que soit la spécialité du prescripteur hors ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (12 835 patients)

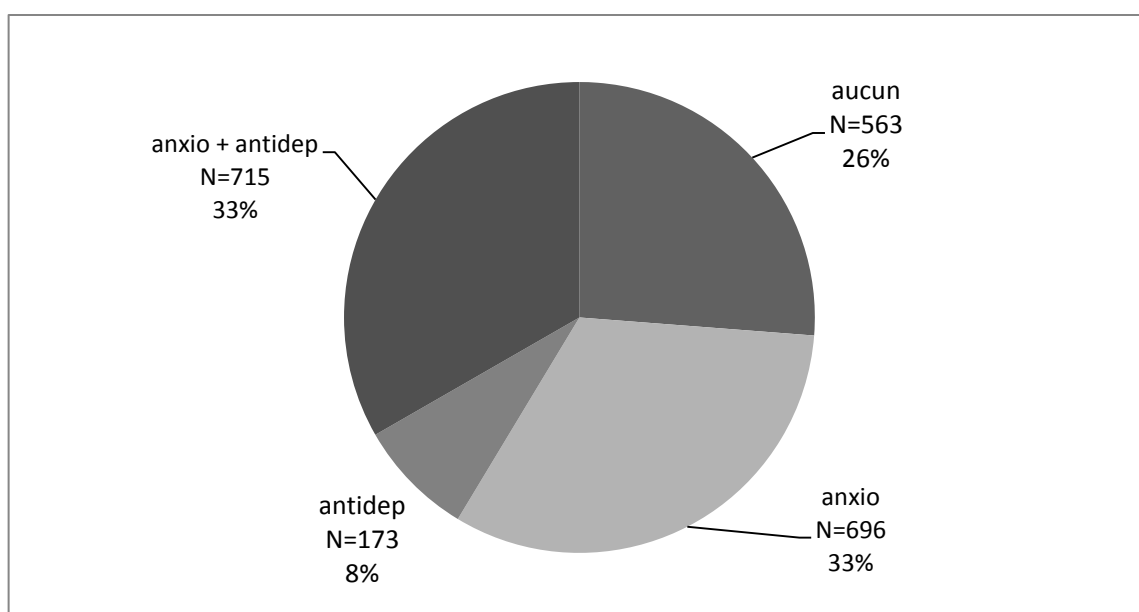


Figure 14 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (2 147 patients)

NB : Anxio = anxiolytiques + hypnotiques

3.3.1.2. Focus sur les prescriptions des médecins généralistes

La majorité des patients sont concernés par des prescriptions émanant de généralistes et de spécialistes au cours de la période.

Si l'on réalise un focus sur les patients pour lesquels la dernière prescription a été effectuée par un médecin généraliste on retrouve 14 242 patients.

Tableau 8 : Dénombrement des patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière prescription a été effectuée par un médecin généraliste avec ou sans ALD tumeurs, sur l'année 2014 en région Limousin (14 242 patients inter-régimes)

		<u>Sans</u> <u>délivrance</u> d'Anxiolytiques et hypnotiques	<u>Avec</u> <u>délivrance</u> d'Anxiolytiques et hypnotiques
NON ALD tumeur	<u>Sans</u> <u>délivrance</u> d'Antidépresseur	3 901	3 357
	<u>Avec</u> <u>délivrance</u> d'Antidépresseur	1 223	3 761
ALD tumeur	<u>Sans</u> <u>délivrance</u> d'Antidépresseur	519	646
	<u>Avec</u> <u>délivrance</u> d'Antidépresseur	164	671

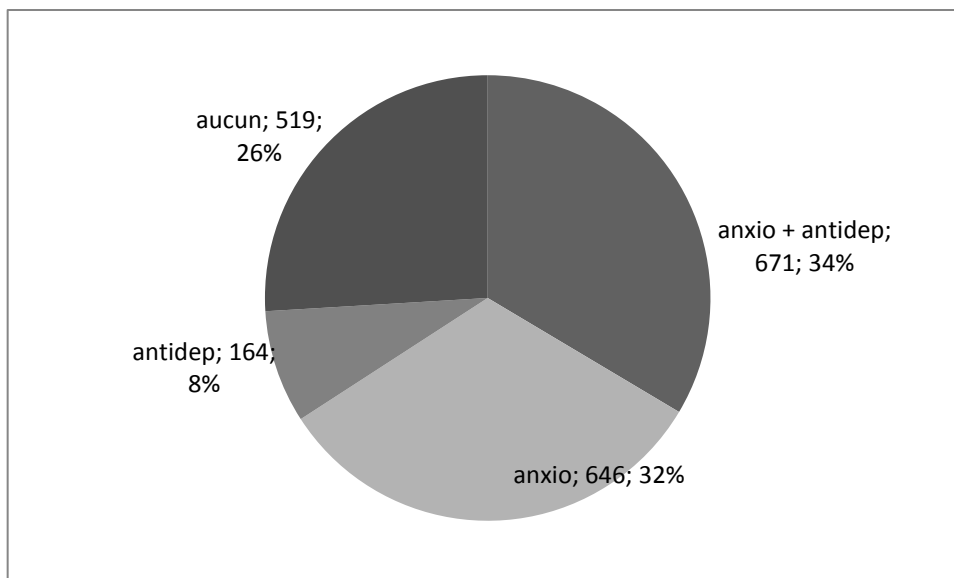


Figure 15 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière **prescription a été effectuée par un médecin généraliste** hors ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (12 242 patients)

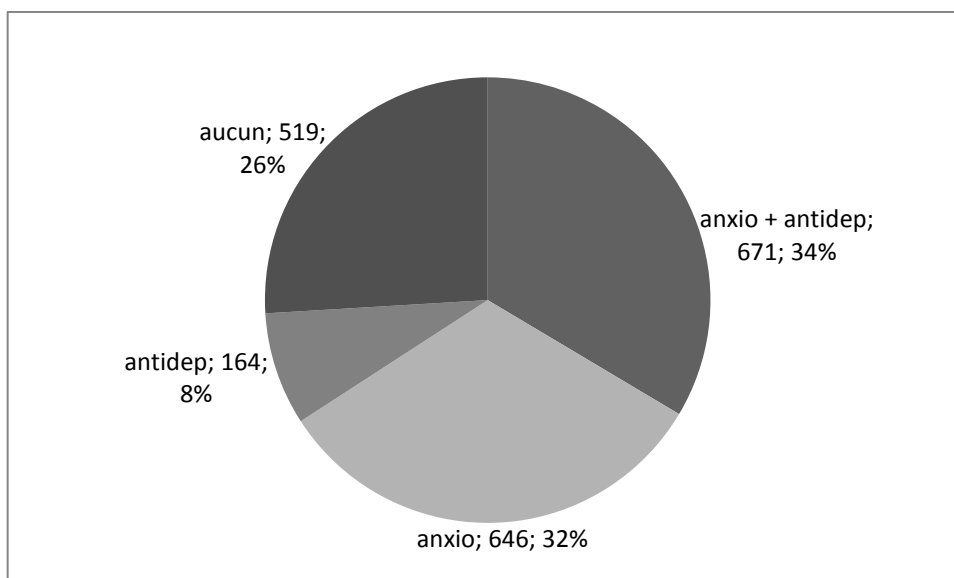
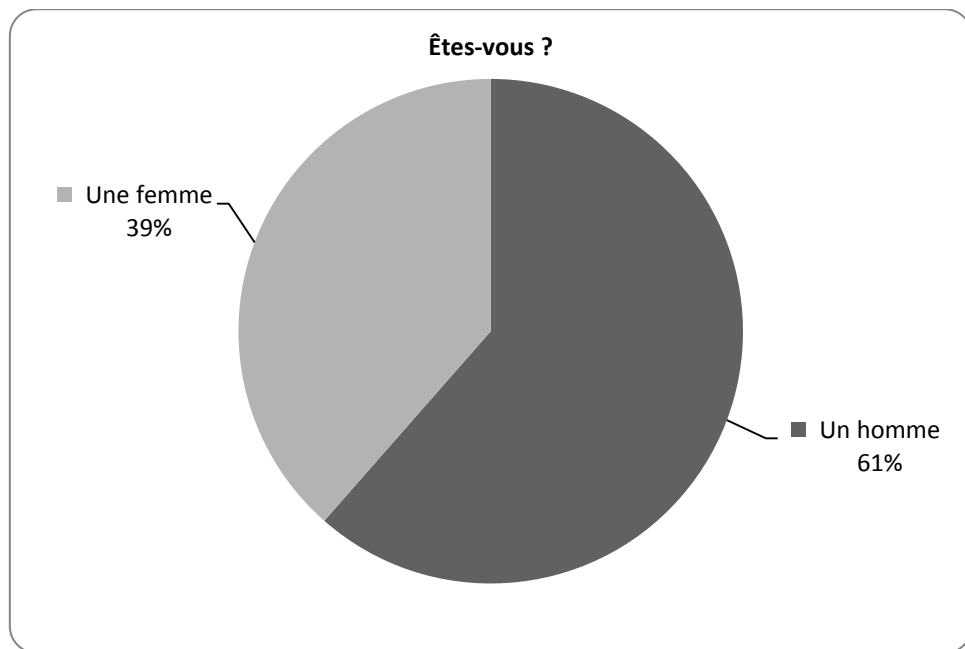


Figure 16 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière **prescription a été effectuée par un médecin généraliste** avec une ALD pour tumeur sur l'année 2014 pour la région Limousin (2 000 patients)

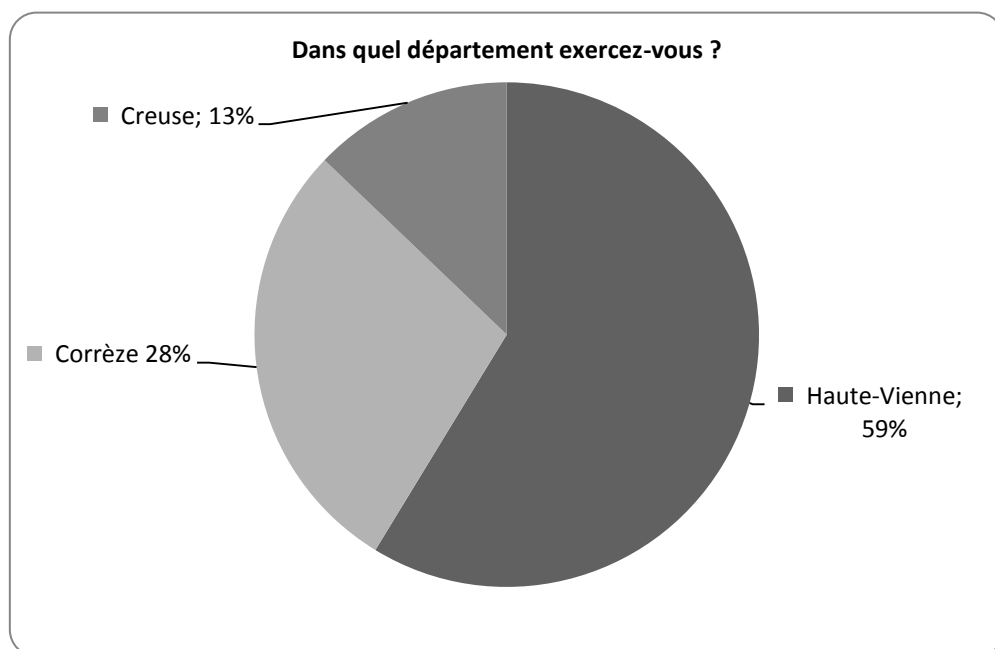
3.3.2. Les résultats du questionnaire

Selon les données du Conseil National de l'Ordre des Médecins, il y avait en 2014, 1156 médecins généralistes en Limousin. 109 praticiens ont répondu à mon questionnaire soit 9.4% des praticiens du Limousin.

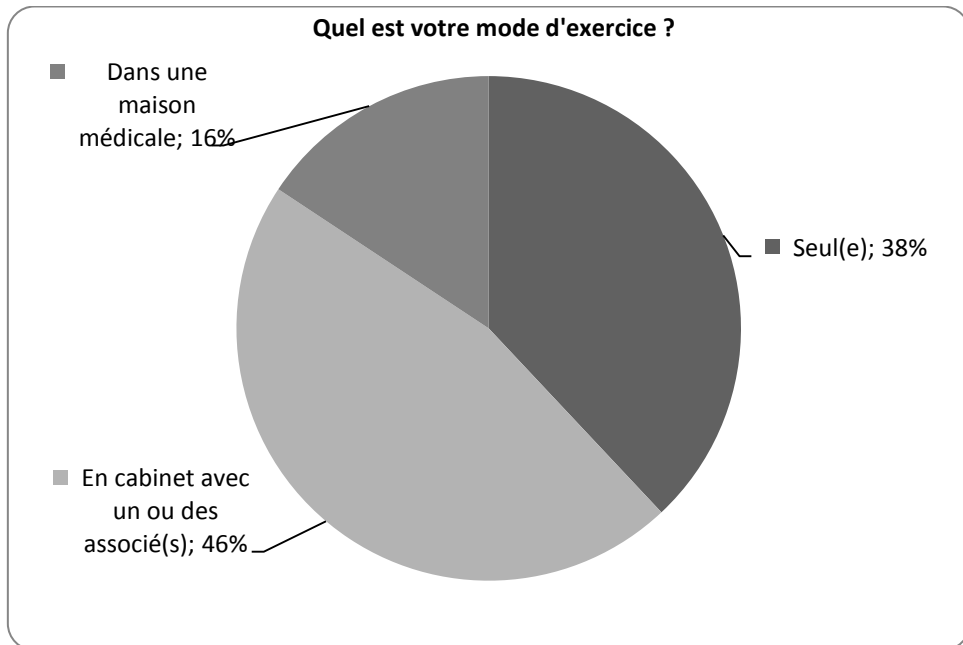
1) La répartition au niveau des sexes est de : 67 hommes pour 42 femmes.



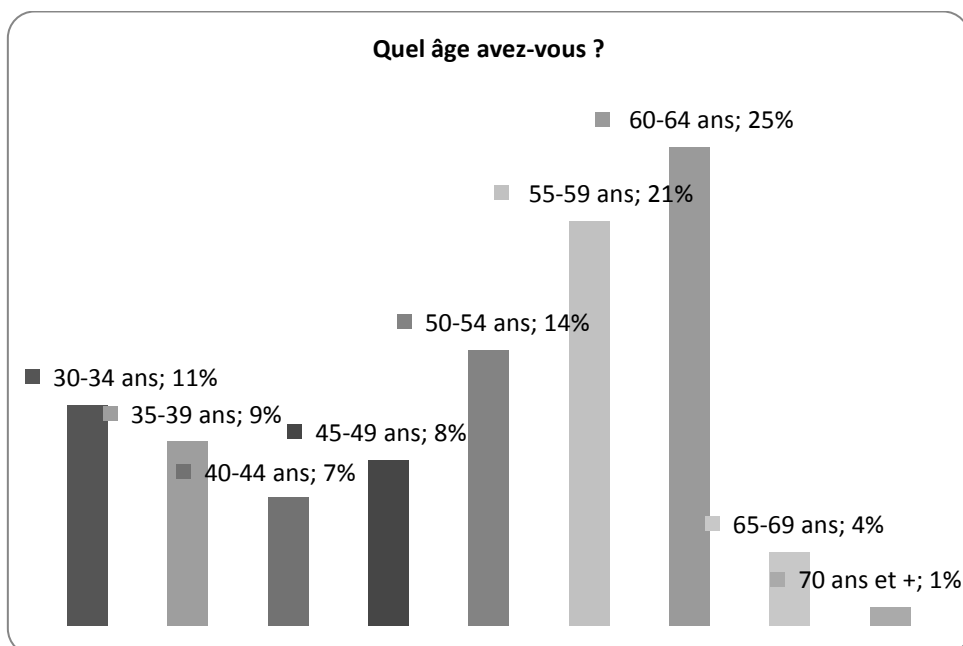
2) 14 des praticiens exercent en Creuse, 31 en Corrèze et 64 en Haute-Vienne.



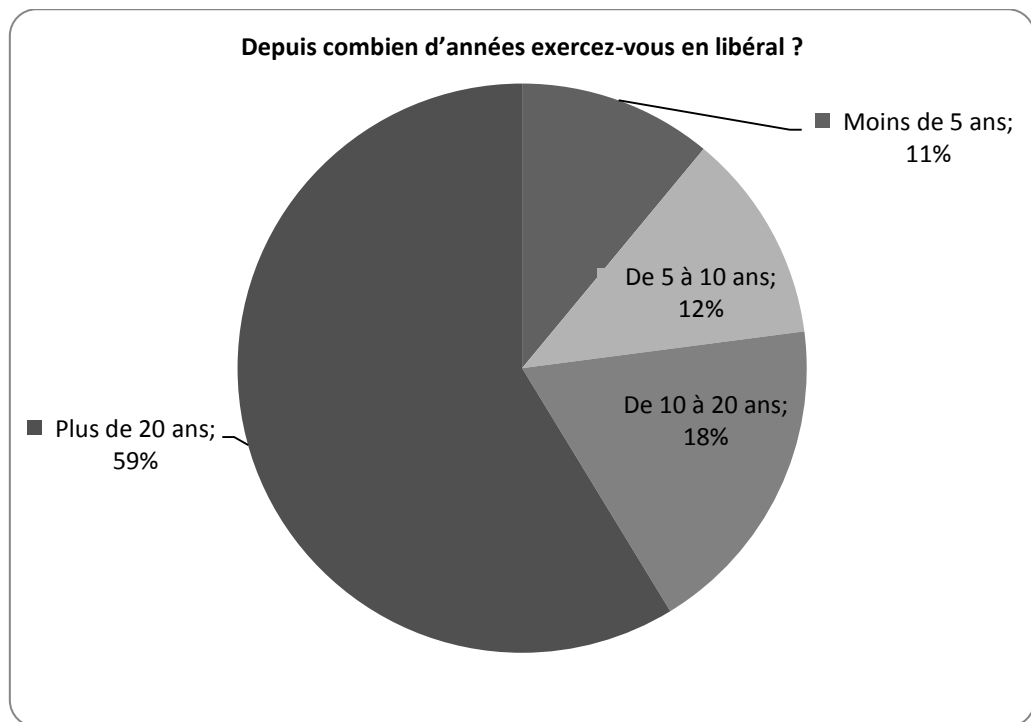
- 3) Le mode d'exercice principal pour 50 d'entre eux est en cabinet avec un ou des associé(s), suivi d'un exercice libéral seul pour 41 praticiens, les 17 restants exerçant en maison médicale.



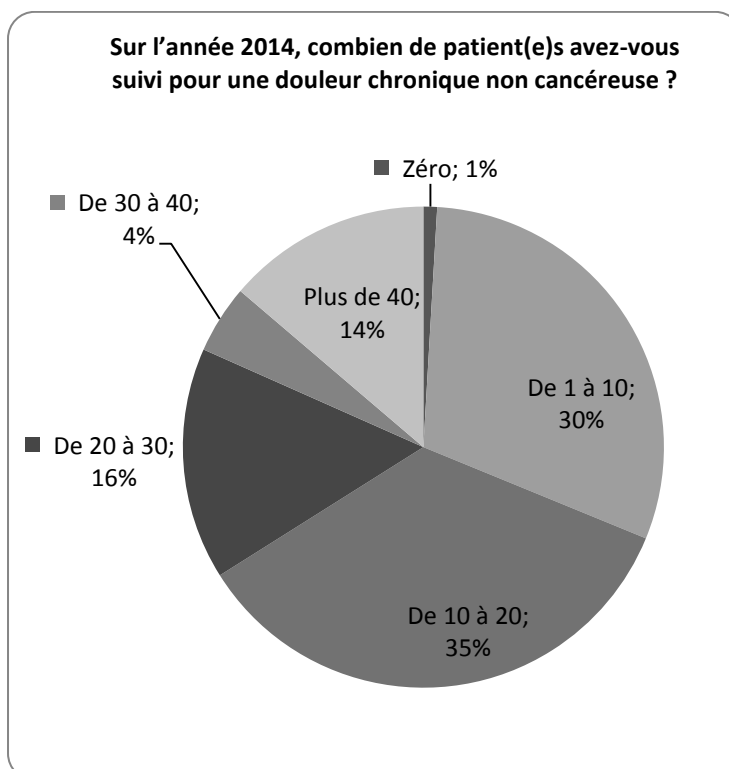
- 4) Le plus jeune des praticiens a 30 ans et le plus vieux a 70 ans. La moyenne pour l'âge est à 51.4 ans et la médiane pour l'âge à 54.5 ans.



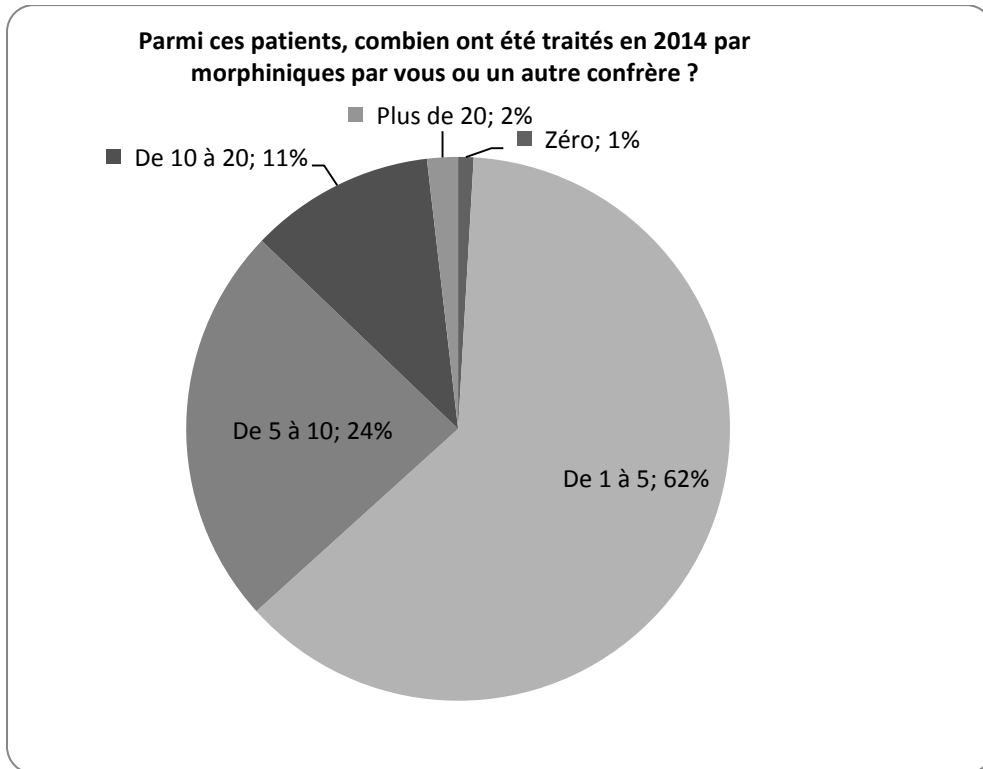
- 5) 64 d'entre eux exercent depuis plus de 20 ans, 20 entre 10 et 20 ans, 13 entre 5 et 10 ans et 12 depuis moins de 5 ans.



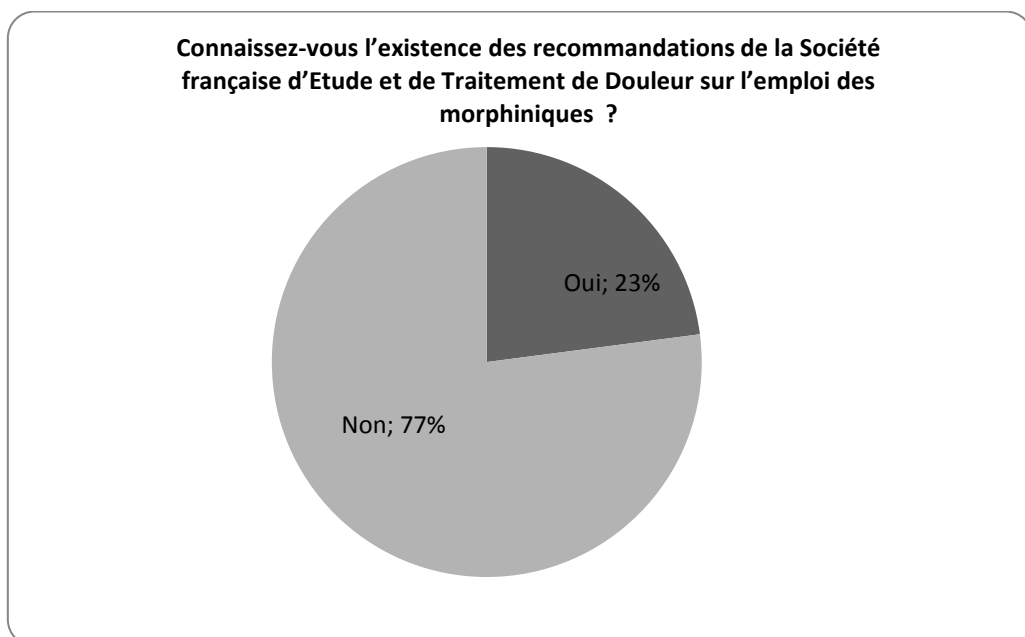
- 6) 38 praticiens ont suivi entre 10 et 20 patients pour une douleur chronique non cancéreuse sur l'année 2014, 34 en ont suivi moins de 10, 17 en ont suivi entre 20 et 30, 15 en ont suivi plus de 40 et 5 praticiens ont eu entre 30 et 40 patients avec une douleur chronique non cancéreuse.



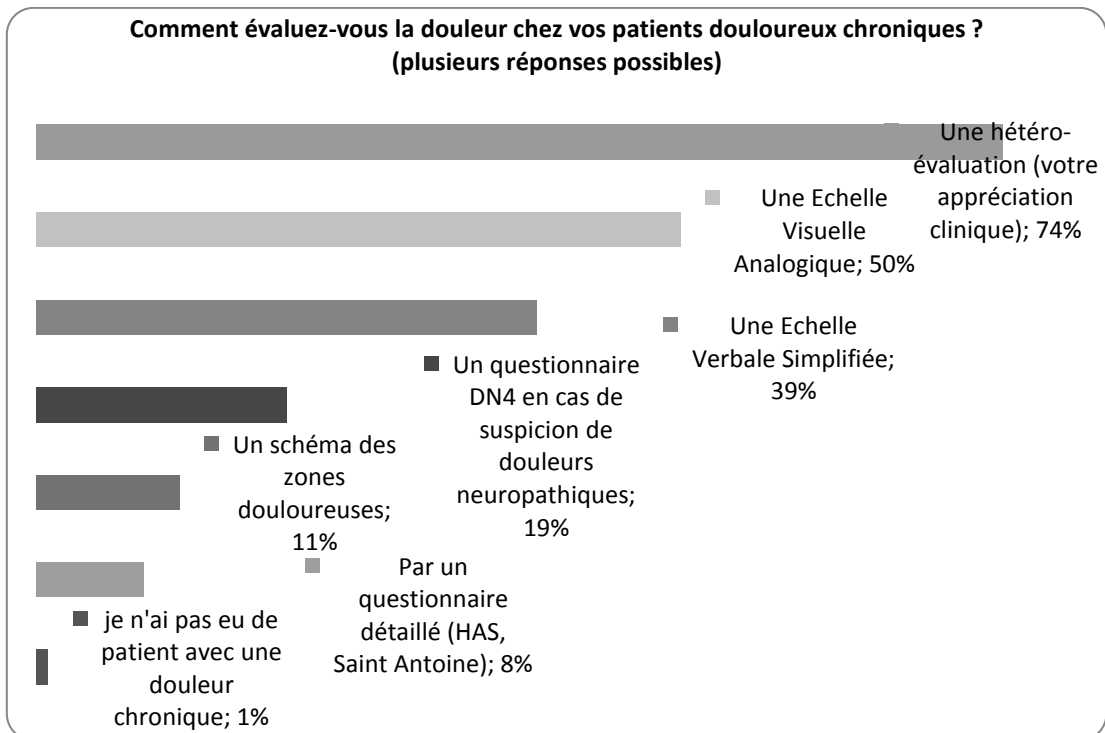
- 7) Parmi les patients suivis ci-dessus, 68 praticiens ont eu moins de 5 patients mis sous morphiniques par eux-mêmes ou un confrère et un praticien n'a eu aucun de ses patients mis sous morphiniques. 26 ont eu entre 5 et 10 patients sous morphiniques, 12 praticiens entre 10 et 20 patients, 2 praticiens ont eu plus de 20 patients sous morphiniques.



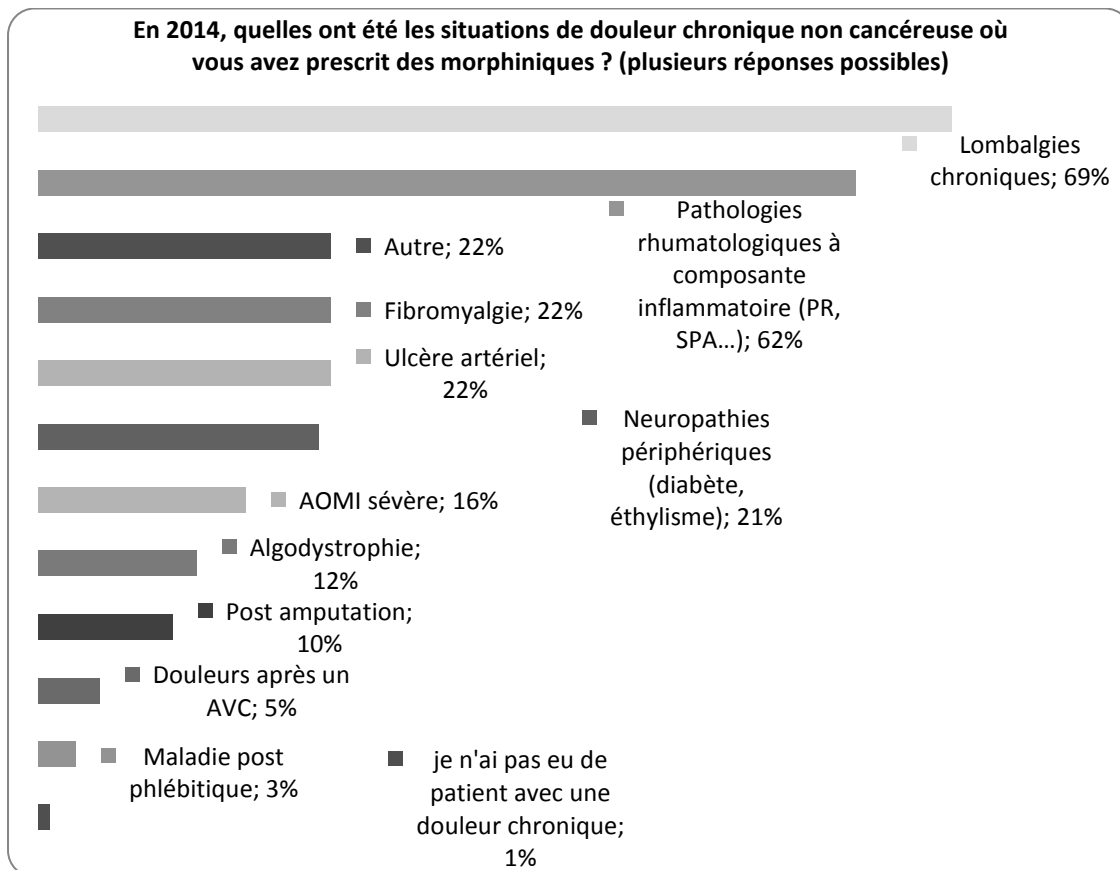
- 8) En ce qui concerne les recommandations des sociétés savantes sur l'emploi des morphiniques, 84 praticiens ne connaissaient pas leur existence.



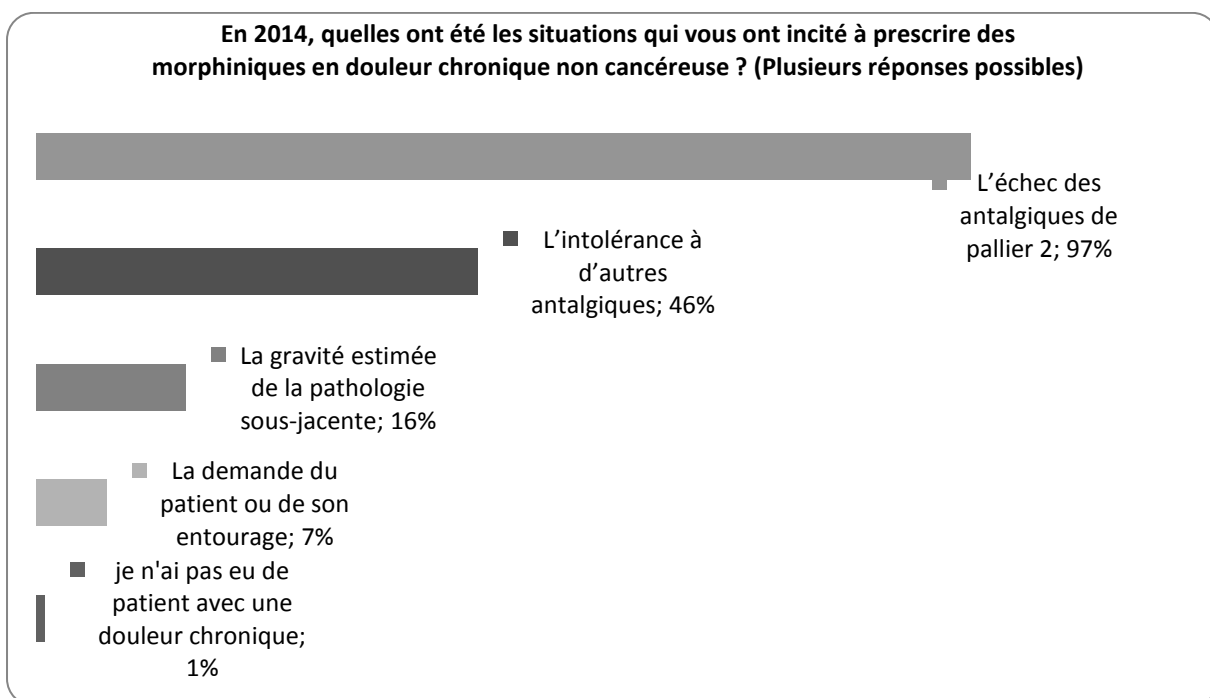
9) En ce qui concerne l'évaluation de la douleur chez les patients douloureux chroniques, la principale méthode utilisée est l'hétéro-évaluation suivie d'une échelle verbale analogique puis d'une échelle verbale simplifiée.



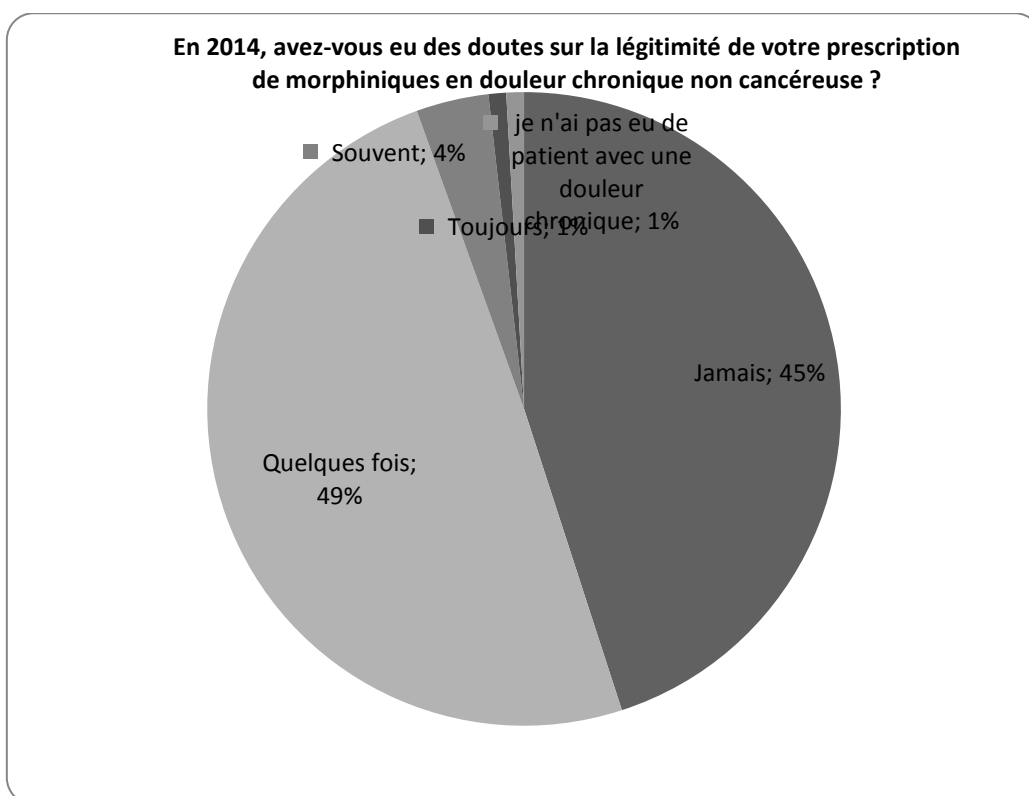
10) Les pathologies qui incitent le plus à la prescription de morphiniques sont les lombalgies chroniques, les pathologies rhumatologiques à composante inflammatoire, les ulcères artériels, la fibromyalgie, les neuropathies périphériques.



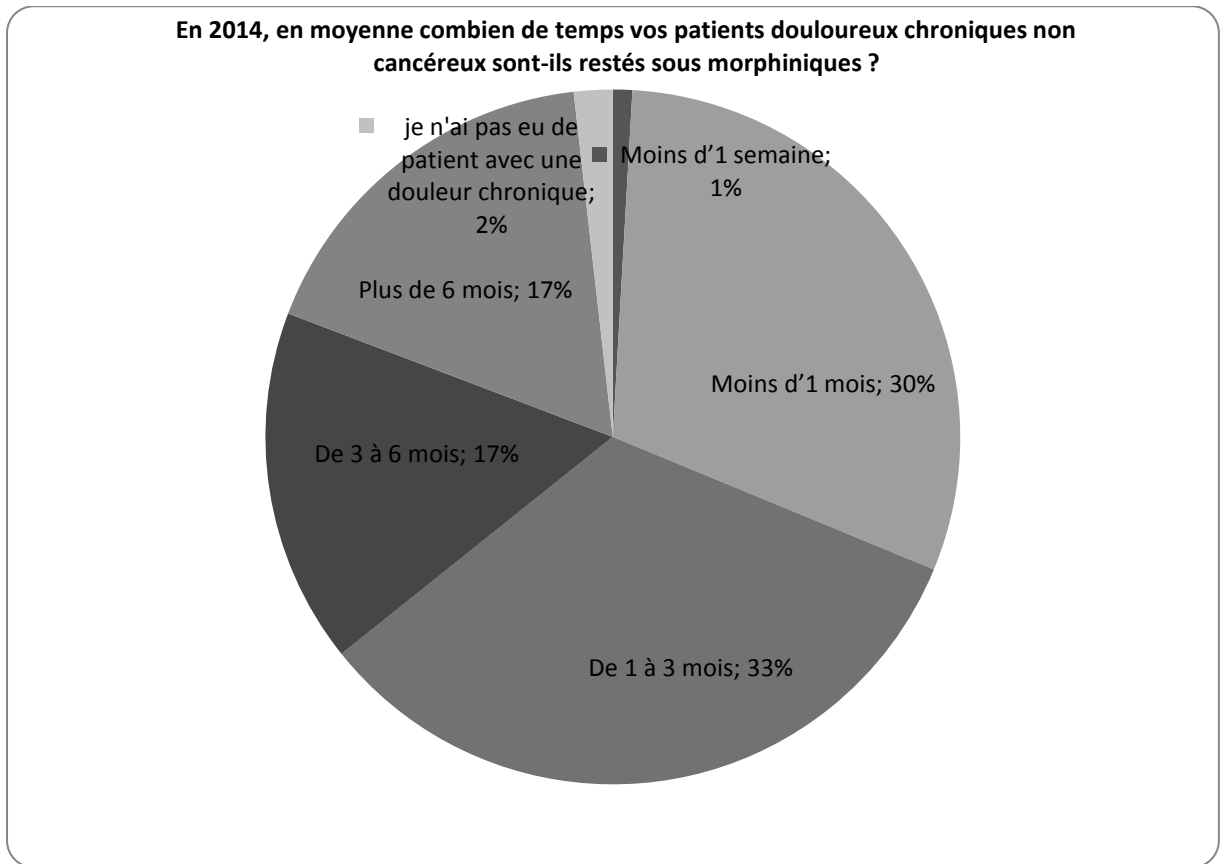
11) Les principaux contextes qui incitent à prescrire sont l'échec des antalgiques de pallier 2, l'intolérance du patient à d'autres antalgiques et la gravité supposée de la pathologie sous-jacente.



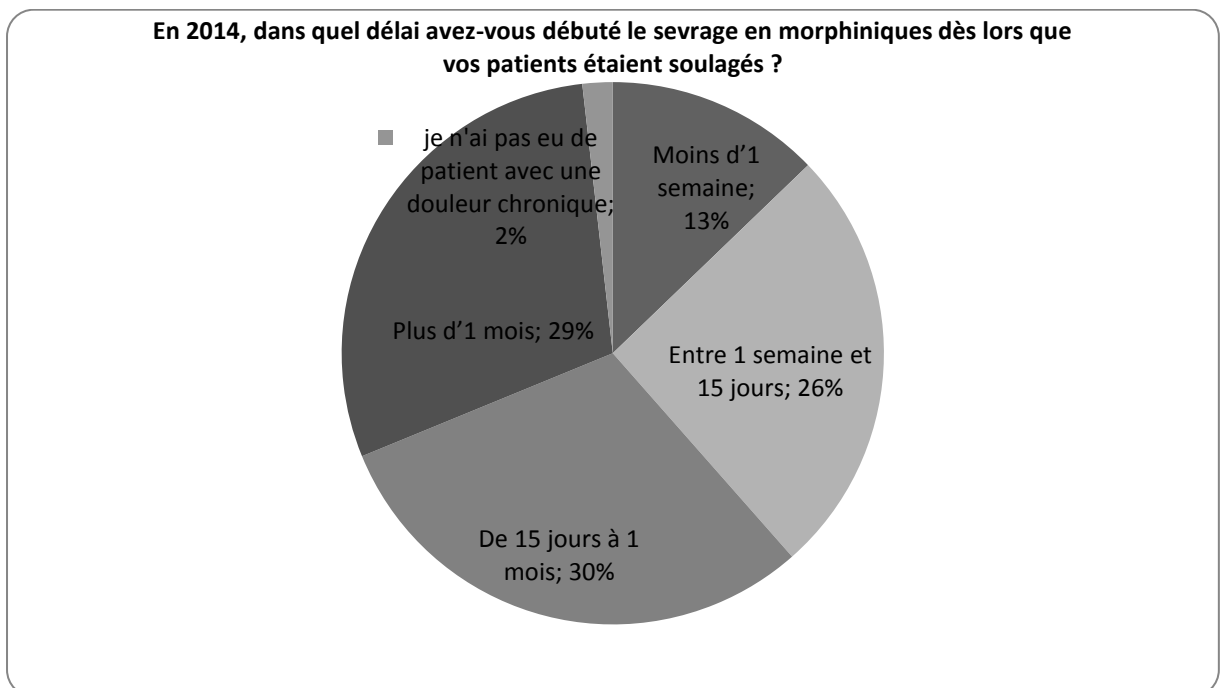
12) Concernant la légitimité de la prescription de morphiniques 54 praticiens ont eu quelques fois des doutes, 49 jamais, 4 souvent et 1 toujours.



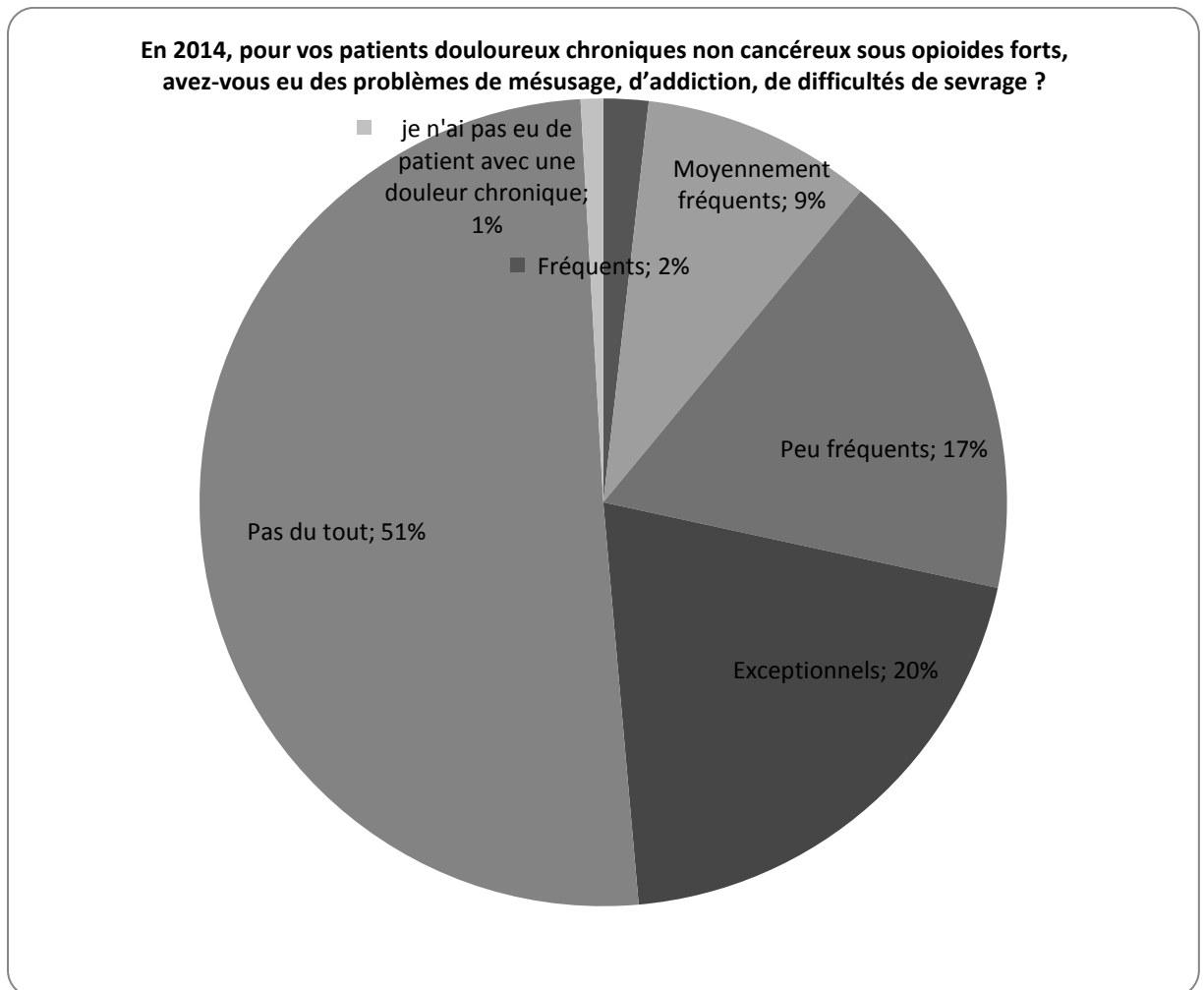
13) 72 praticiens ont gardés leurs patients sous morphiniques pendant moins de 3 mois et 19 pendant plus de 6 mois.



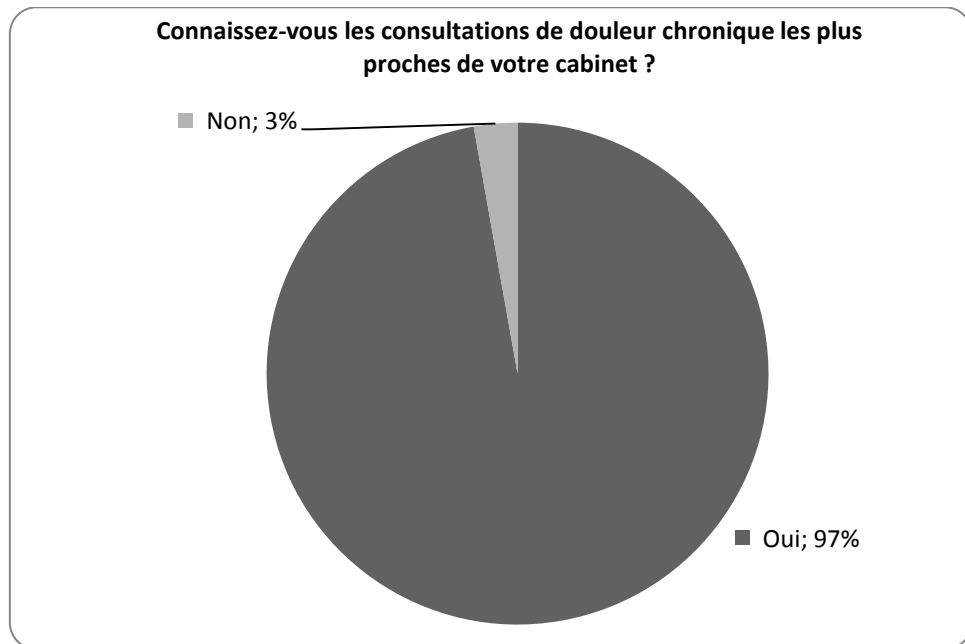
14) Le sevrage en morphinique a été débuté pour 75 praticiens moins d'1 mois après que le patient a été soulagé.



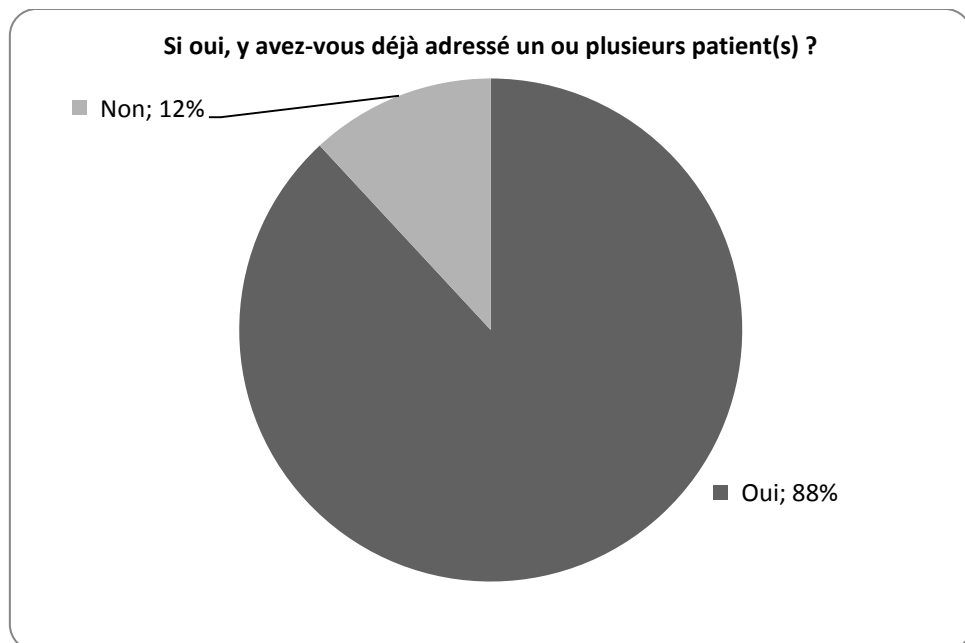
15) 55 praticiens n'ont eu aucun problème de sevrage, mésusage ou d'addiction aux morphiniques chez leurs patients, 41 praticiens trouvent que ces problèmes sont peu fréquents voir exceptionnels.



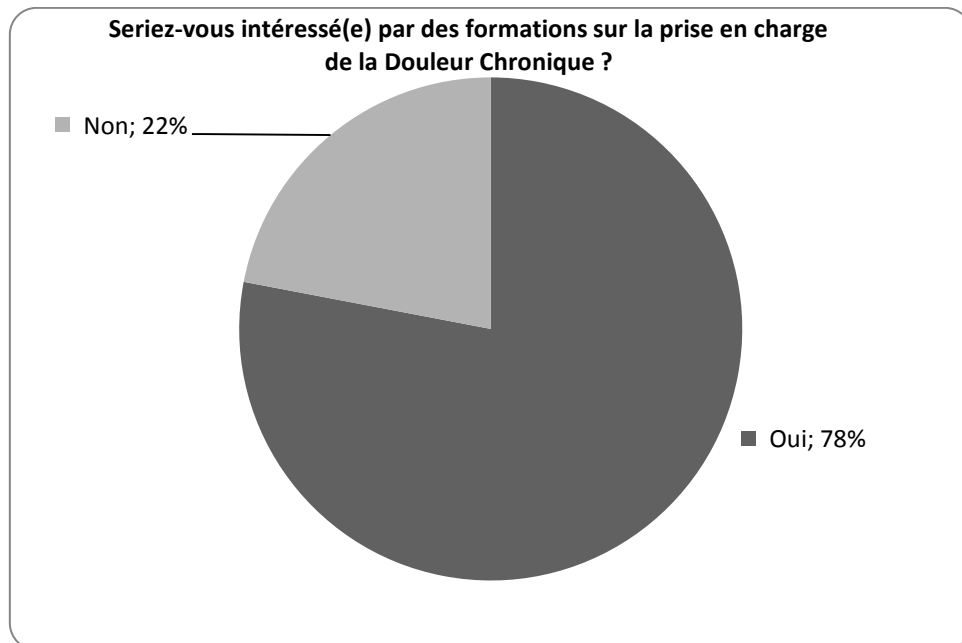
16) 106 praticiens connaissent les consultations douleur les plus proches de leur cabinet.



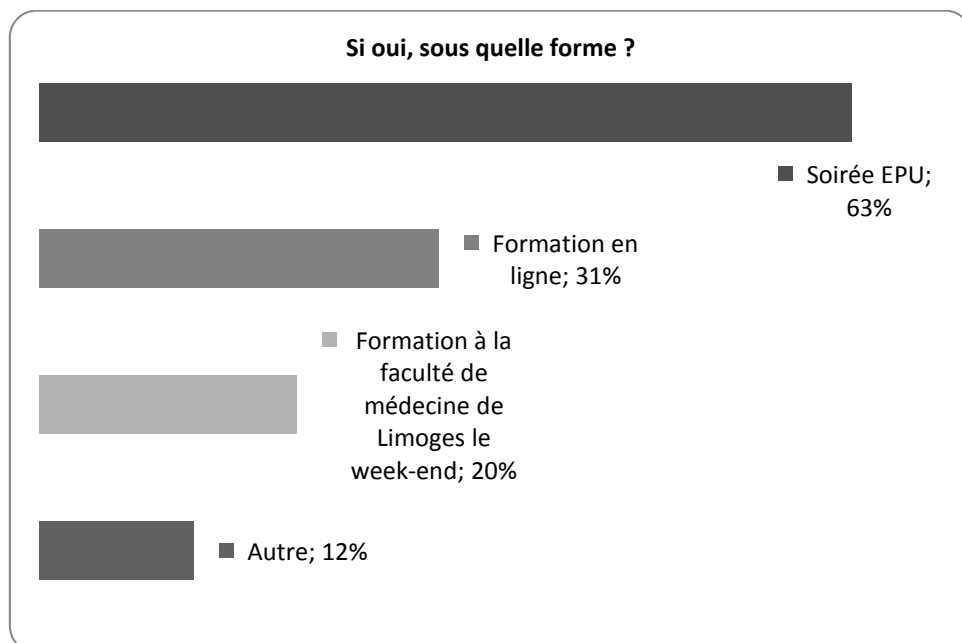
17) 96 praticiens y ont déjà adressé au moins un patient.



18) 85 praticiens seraient intéressés par des formations sur la prise en charge de la douleur chronique.



19) Les soirées EPU, les formations en ligne sont plébiscitées.



20) Parmi les commentaires récurrents on trouve :

- Les délais de consultation trop longs pour les consultations douleur
- Plusieurs praticiens ont une formation en douleur, notamment sous la forme de DU.

J'ai pu croiser plusieurs données du questionnaire à l'aide d'un test du Chi² et d'un test de Fischer lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5. Les tests ont subi une correction de Yates. Une valeur de p inférieure à 0.05 correspond à une différence significative.

Tableau 9 : Impact de la connaissance des recommandations.

Connaissance des recommandations	OUI	NON	Valeur de p
Exercice libéral			0.04
< 10 ans	10	15	
> 10 ans	15	69	
Temps sous morphiniques			0.03
< 1 mois	13	23	
> 1 mois	12	61	
Début du sevrage			0.23
< 1 semaine	6	10	
> 1 semaine	19	74	
Légitimité des prescriptions			0.42
Aucun doute	9	40	
Doutes existants	16	44	
EVA			0.15
Utilisée	16	38	
Non utilisée	9	46	
Nombre patients sous morphiniques			0.11
< 10 patients	19	76	
> 10 patients	6	8	
Patients fibromyalgiques sous morphiniques			0.99
Oui	6	18	
Non	19	66	

Tableau 10 : Corrélation entre le temps passé pour un patient sous morphiniques et la durée d'exercice libéral, la légitimité des prescriptions et le nombre de patients sous morphiniques.

Temps sous morphiniques	< 1 mois	> 1 mois	Valeur de p
Exercice libéral			0.007
< 5 ans	4	73	
> 5 ans	8	24	
Légitimité des prescriptions			0.77
Aucun doute	15	34	
Doutes existants	21	39	
Nombre patients sous morphiniques			0.59
< 10 patients	30	65	
> 10 patients	6	8	

Tableau 11 : Corrélation entre le nombre de patients sous morphiniques, l'exercice libéral, le début su sevrage.

Nombre patients sous morphiniques	< 10 patients	> 10 patients	Valeur de p
Exercice Libéral			0.51 (Test de Fischer)
< 10 ans	23	2	
> 10 ans	72	12	
Début du sevrage			0.80
< 1 mois	68	9	
> 1 mois	27	5	

Tableau 12 : Corrélation entre la légitimité des prescriptions, la prescription de morphiniques chez les patients fibromyalgiques et le début du sevrage.

Légitimité des prescriptions	Aucun doute	Doutes existants	Valeur de p
Patients fibromyalgiques sous morphiniques			0.04
Oui	6	18	
Non	43	42	
Début du sevrage			0.96
< 1 mois	34	43	
> 1 mois	15	17	

3.4. Discussion

3.4.1. Discussion des résultats de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie

Sur les derniers chiffres publiés par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), le Limousin comptait en 2014 : 735 880 habitants dont 582 836 âgés de 19 ans ou plus, répartis à 50% sur la Haute-Vienne (294 284habitants), à 33% sur la Corrèze (190 908 habitants) et à 17% sur la Creuse (97 644 habitants).

La répartition des patients sous opioïdes depuis au moins trois mois (toute pathologie confondue) est de 46% en Haute-Vienne, 31% en Corrèze et 20.5% en Creuse. Cette répartition **concorde avec la répartition des habitants** du Limousin dans les différents départements.

En ce qui concerne les patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse par opioïdes, on trouve 12835 patients adultes **soit 2.2% de la population limousine** âgée de 19 ans ou plus avec une répartition de 63.4% de femmes pour 36.6% d'hommes. Selon les dernières études européennes [37], le Danemark serait le pays où la consommation de morphiniques serait la plus élevée d'Europe. 19% des danois souffriraient de douleurs chroniques non cancéreuses et 12% d'entre eux seraient sous opioïdes forts. Les patients douloureux chroniques non cancéreux sous opioïdes représenteraient 2% de la population adulte du Danemark. Ces chiffres sont semblables à ceux du Limousin. Il faut cependant

garder à l'esprit que les données de la CPAM comprennent tous les opiacés de la classe ATC.

Sur le plan de la répartition des âges, les patients traités par opioïdes au long cours appartenait majoritairement aux classes 61-70 ans (24.2%), 51-60 ans (21.9%), 71-80 ans (20.7%) chez les hommes et aux classes 81 ans et plus (26.4%), 71-80 ans (22.8%) et 61-70 ans (21.3%) chez les femmes.

L'âge moyen des patients était de 64 ans et de 69 ans chez les patientes concernées. Plus des 2/3 des patients masculins avaient entre 51 et 80 ans et 2/3 des patientes avaient plus de 61 ans. Ces différences de répartition des âges entre les hommes et les femmes sont liées à plusieurs facteurs :

- L'étude comprend les patients cancéreux et non cancéreux souffrant d'une douleur chronique.
- Les femmes ont une espérance de vie de 7 ans supérieure à celle des hommes. [38]

En ce qui concerne les prescriptions associées :

- 32% des patients n'ont aucune prescription d'antidépresseurs, d'anxiolytiques ou hypnotiques.
- 10% ont pris des antidépresseurs avec leur traitement par opiacés.
- 27% ont pris des anxiolytiques ou des hypnotiques avec leur traitement par opiacés.
- 31% ont eu des prescriptions d'anxiolytiques ou d'hypnotiques avec une prescription d'antidépresseurs s'ajoutant à leur traitement par opiacés.

La prévalence de la dépression est de 35% [39] chez les patients douloureux chroniques. De même la prévalence de l'anxiété varie de 15 à 40% [40,41] suivant les études concernant des patients douloureux chroniques. Les données en Limousin sont donc dans les valeurs hautes des prescriptions d'anxiolytiques et d'antidépresseurs.

En ce qui concerne les derniers renouvellements de morphiniques, 95% d'entre eux sont fait par les médecins généralistes en Limousin. Sans oublier que parmi ces renouvellements, il y a des opioïdes comme le tramadol et la codéine. En France, le motif « douleur » apparaît dans 18% des consultations de suivi en Médecine Générale [3]. L'impact des médecins généralistes sur la prescription de morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse prend tout son sens.

N'ayant pas de données sur les prescriptions de morphiniques de plus de trois mois au niveau national, j'attirerai juste l'attention sur le fait que des collaborations étroites entre

spécialistes et médecins généralistes pourraient améliorer les prescriptions d'antalgiques et la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse

Tableau 13 : Données sur la répartition Homme/Femme dans les différents départements du Limousin.

	Corrèze	Creuse	Haute-Vienne	Total
Hommes et Femmes (tout âge)	239555	120156	376169	735880
Hommes et Femmes (>19 ans)	190908 33%	97644 17%	294284 50%	582836 100%
Hommes (tout âge)	116016	58409	180311	354736
Hommes (> 19 ans)	90885	46700	138684	276269
Femmes (tout âge)	123539	61747	195858	381144
Femmes (>19 ans)	100023	50944	155600	306567

3.4.2. Discussion des résultats du questionnaire

3.4.2.1. La population de médecins généralistes du Limousin

En Limousin, il y a 662 médecins hommes et 494 médecins femmes soit une répartition de 57% d'hommes et 43% de femmes. Mon échantillon avec 61% d'hommes et 39% de femmes est représentatif en ce qui concerne la répartition des sexes chez les médecins généralistes.

En Limousin, les médecins généralistes exercent pour 29% en Corrèze, 14% en Creuse et 57% en Haute-Vienne. Au point de vue de la répartition des médecins généralistes sur les trois départements mon panel, de praticien est représentatif avec 13% de médecins creusois, 28% de médecins corrèziens et 59% de médecins haut-viennois.

La moyenne pour l'âge est à 51,4 ans pour les médecins qui ont répondu au questionnaire et à 52 ans sur l'ensemble des praticiens limousins.

La population de médecins ayant répondu au questionnaire est représentative des médecins généralistes limousins en ce qui concerne l'âge, le sexe et la répartition géographique.

En ce qui concerne la connaissance des recommandations des sociétés savantes, il existe une différence significative ($p = 0.04$) entre les médecins installés depuis moins de 10 ans et ceux installés depuis plus de 10 ans.

3.4.2.2. La population de patients douloureux chroniques non cancéreux

Si l'on réalise une moyenne pondérée basse, chaque praticien devrait avoir suivi entre 15 et 20 patients douloureux chroniques non cancéreux sur l'année 2014. Il existe de grandes disparités entre les différents praticiens sur le nombre de patients suivis. Un tiers des praticiens a suivi plus de 20 patients douloureux chroniques en 2014.

Il serait intéressant de rechercher dans un prochain travail si ces disparités sont le fruit d'une surexpression de douleurs chroniques non cancéreuses au sein d'une patientèle donnée ou liées aux critères de diagnostic des médecins ?

Si on extrapole aux 1156 médecins du Limousin on trouve une population de 17000 patients. Cela représenterait 3% de la population limousine adulte ce qui est bien inférieur aux 20% d'adultes européens qui présentent une ou plusieurs douleurs chroniques. [42]

Parmi ces patients douloureux chroniques, environ 5,6 patients par praticien ont été sous morphiniques. Si on extrapole cela représenterait 6400 patients sous morphiniques (méthadone, fentanyl, morphine, oxycodone) pour des douleurs non cancéreuses en Limousin. Ce chiffre sera à comparer avec les données détaillées de la CPAM car mon questionnaire ne portant que sur certains morphiniques (morphine, méthadone, oxycodone et fentanyl), il existe une discordance avec les chiffres de la CPAM qui eux regroupent toutes les catégories d'opioïdes et notamment la codéine et le tramadol.

Il ressort du questionnaire que dans 74% des cas, l'évaluation du patient douloureux est une hétéro-évaluation soit une évaluation subjective. Dans le cadre des douleurs neuropathiques le questionnaire DN4 qui est un bon outil de dépistage n'est utilisé que par un médecin sur cinq. Cependant il est bien de noter que 50% des praticiens réalisent une échelle visuelle analogique comme cela est recommandé par la Haute Autorité de Santé. [1]

Il en ressort qu'il existe une sous-utilisation des outils d'évaluation de la douleur. Il serait intéressant de rechercher pourquoi ces outils sont peu utilisés. Est-ce un manque de connaissance, un emploi mal adapté à la Médecine Générale ?

Les cas de mésusage ou d'addiction rapportés par les praticiens sont peu fréquents voir exceptionnels. Selon une méta-analyse publiée en 2008, l'incidence de survenue d'addiction chez les patients douloureux chroniques sous opioïdes au long cours serait de 3.27% [43] Il reste cependant important de dépister les patients à risque afin d'éviter d'en arriver à des situations complexes pour le patient et le praticien.

3.4.2.3. Les contextes de prescriptions de morphiniques

Les situations qui incitent le plus à prescrire des morphiniques en Médecine Générale pour des douleurs chroniques non cancéreuses sont :

- L'échec ou l'intolérance des antalgiques de pallier 2 de l'Organisation Mondiale de la Santé dans 97% des cas. C'est d'ailleurs un des critères de passage à des opioïdes forts. L'indication peut donc se justifier si tous les traitements de pallier 2 ont été essayés dans les conditions adéquates.
- La gravité estimée de la pathologie du patient. Ce critère reste très subjectif et ne fait pas partie des recommandations des sociétés savantes. Il ne devrait pas induire de prescription d'opioïdes forts.
- Dans 7% des cas, ce qui est quand même important, la prescription serait motivée par une demande du patient ou de la famille. Ce critère n'est en aucun cas adapté. Le médecin reste avant tout le prescripteur et ne doit pas être influencé dans ses prescriptions par le patient ou la famille de ce dernier.

- Les pathologies rhumatologiques : lombalgies 69%, rhumatismes inflammatoires 62% et fibromyalgie 22%. Selon les recommandations des sociétés savantes, la prescription de morphiniques pour des pathologies rhumatologiques a été très bien définie. Il est par ailleurs stipulé que les morphiniques n'ont pas démontré d'intérêt dans la fibromyalgie et sont à proscrire. Cependant, sur les 109 médecins interrogés 24 d'entre eux ont des patients fibromyalgiques sous morphiniques depuis plus de trois mois. Pour six praticiens ces prescriptions sont d'ailleurs légitimes.

La durée de mise sous morphiniques est assez disparate suivant les médecins mais l'on note qu'un tiers des patients a été sous morphiniques pendant plus de trois mois dont 17% pendant plus de six mois. On note que les médecins qui connaissent les recommandations gardent leurs patients moins d'un mois sous morphiniques ($p = 0.039$).

Les sevrages ont été débutés plutôt rapidement dans 2/3 des cas, c'est-à-dire dans le mois qui a suivi le soulagement des patients.

En ce qui concerne la connaissance des recommandations sur la prescription des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse, 77% des médecins qui ont répondu

disent ne pas les connaître mais seuls 6% d'entre eux ont des doutes concernant leurs prescriptions. Ces chiffres sont semblables à ceux de 2007 parus en Angleterre [44]. Il est ressorti que sur la population de médecins généralistes interrogés, une minorité d'entre eux connaissaient les recommandations anglaises sur la prescription des opioïdes et que la connaissance des recommandations ne modifier pas leurs habitudes de prescription.

Les limites de mon travail sont notamment :

- l'exploitation de données sur les opiacés et non sur les opioïdes forts comme dans mon questionnaire. Je vais tenter d'y remédier en récupérant des données plus précises auprès de l'Assurance Maladie.

- Le faible taux de participation des médecins généralistes qui est en partie dû à un problème de diffusion. Il existe également un probable biais de sélection chez les praticiens. Les médecins qui ont répondu sont-ils plus demandeurs de formation ? Quelles sont les pratiques des 90% de médecins qui n'ont pas répondu ?

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, il est apparu qu'il y aurait une forte prescription d'opioïdes chez les patients douloureux chroniques en Limousin. Cette tendance est à modérer dans l'attente des données affinées de l'Assurance Maladie.

La population de patients douloureux chroniques est probablement sous-estimée par rapport à la réalité des faits. Tous les patients douloureux chroniques ne consultent pas et ils ne sont pas tous sous traitement opioïdes.

Les outils d'évaluation de la douleur restent peu employés en Médecine Générale. Il existe une méconnaissance importante en limousin des recommandations en vigueur dans la prescription des opioïdes avec des prescriptions inadaptées dans plusieurs pathologies. Cependant la demande de formation, pour y remédier, de la part des médecins généralistes interrogés est extrêmement forte.

Il ressort de ce travail plusieurs pistes à améliorer :

- Premièrement, répondre à la demande de formation des médecins généralistes limousins notamment sur l'évaluation et la prise en charge de la Douleur Chronique. Cela peut se faire par l'intermédiaire du Département Universitaire de Médecine Générale et du Centre de prise en charge de la douleur chronique lors de cours aux internes. Les internes de Médecine Générale seraient également intéressés par des stages d'observation au Centre de prise en charge de la douleur chronique au même titre que les stages en milieu pénitencier lors du stage chez le praticien. Les médecins installés ont plébiscité les formations sous formes de soirée ou de cours en ligne. Plusieurs d'entre eux ont demandé pour ces formations une indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique.
- Deuxièmement, à l'aube de nouvelles recommandations de la SFETD, il y a un important travail d'information à faire concernant la douleur chronique et les thérapeutiques à employer. Il pourrait être judicieux que ces formations soient en collaboration avec les rhumatologues étant donné que la majorité des prescriptions d'opioïdes concernent des pathologies appartenant au domaine de la Rhumatologie.
- Enfin, il faut améliorer le dépistage des patients risquant de développer des conduites addictives ainsi que le sevrage des patients sous morphiniques en collaborant avec les équipes régionales d'Addictologie.

Le médecin généraliste a un rôle central dans la prise en charge des patients douloureux chroniques non cancéreux mais encore faut-il qu'il ait les bons outils à sa disposition.

Références bibliographiques

- [1] HAS. « Haute Autorité de Santé - Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. » [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/en/chronic-pain-identification-assessment-and-referral-of-patient-with-chronic-pain-syndrome > (consulté le 7 septembre 2015)
- [2] SERRIE A. « La prise en charge de la douleur chronique par la télémedecine : états des lieux et recommandations. » *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 15, n°5, p. 232-238. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2014.08.001> >
- [3] COLLET M., GOUYON M. « Genèse des recours urgents ou non programmés à la médecine générale - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé. » [s.l.] : [s.n.], 2007. Disponible sur : < <http://www.drees.sante.gouv.fr/genese-des-recours-urgents-ou-non-programmes-a-la-medecine-generale,4440.html> > (consulté le 8 septembre 2015)
- [4] VALLEUR M., RICHARD D. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Paris : Larousse , 2004.[s.l.] : [s.n.], [s.d.].(In extenso). ISBN : 2-03-505431-1.
- [5] STRABON. *Géographie Tome V, livre VIII*. [s.l.] : [s.n.], 1978. (Collection des Universités de France).
- [6] LUDWIG D. *Traité du bon choix des médicaments*. rue Merciere, à la Croix d'Or, LYON : Antoine Boudet, 1710.
- [7] FLAHAUT J. « Les Derosne, pharmaciens parisiens, de 1779 à 1855. » *Rev. Hist. Pharm.* [En ligne]. 2005. Vol. 93, n°346, p. 221–234. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3406/pharm.2005.5802> >
- [8] MAGENDIE F. *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, tels que la noix vomique, la morphine, l'acide prussique, la strychnine, la véatrine, les alcalis des quinquinas, l'iode...* Paris : Méquignon-Marvis, 1822.
- [9] « Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique générale ... - Adrien Jacques de Lens, François-Victor Mérat - Google Livres. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < https://books.google.fr/books?id=A2a6KLnQg3sC&pg=PA471&lpg=PA471&dq=bally+morphine&source=bl&ots=_5gKLGAFQx&sig=- >

1cysPnPrJiPsRKWnYxrqK4hS3I&hl=fr&sa=X&ved=0CCEQ6AEwAGoVChMIkcuYstGbxwIVQjgUCh3wBwAo#v=onepage&q=bally%20morphine&f=false > (consulté le 9 août 2015)

[10]ROBIQUET. *Journal de pharmacie et des sciences accessoires*. [En ligne]. [s.l.] : Louis Colas, 1833. Disponible sur : < <https://books.google.fr/books?id=ahckAQAAMAAJ&pg=PA87&lpg=PA87&dq=william+gregory+morphine&source=bl&ots=Vb0y2XTJF3&sig=uMwP1on2C1HMI6spQ-ed9NSryXM&hl=fr&sa=X&ved=0CEAQ6AEwBGoVChMlrdeXstWbxwIVA88UCh3Obg9r#v=onepage&q=william%20gregory%20morphine&f=false> > (consulté le 9 août 2015)

[11]MAUGEAIS P. « Sainte Morphine, fléau de l'humanité. » *Hist. Économie Société*. 1988. p. 587-608.

[12]WOOD A. « A New Method for Treating Neuralgia by the Direct Application of Opiates to Painful Points. » *Edinb. Med. Surg. J*. 1855.

[13]ROSENZWEIG M. *Drogues et civilisations-Une alliance ancestrale*. De Boeck Université.rue des minimes 39,B-1000 Bruxelles : [s.n.], 2008. ISBN : 978-2-8041-5637-4.

[14]*World Drug Report* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2008/WDR_2008_eng_web.pdf >

[15]MASSON GULLAND JOHN, ROBINSON R. *The Constitution of the Morphine Alkaloids: Researches on the Naphthyridines and Other Heterocyclic Compounds*. [s.l.] : University of St Andrews, 1924.

[16]BOULANGER L., THIBAUT M. « Le cocktail de Brompton. » *Sept*. 1979. Vol. 12, n°7,.

[17]GATES M., TSCHUDI G. « The Synthesis of Morphine. » *J. Am. Chem. Soc.* [En ligne]. 1 avril 1956. Vol. 78, n°7, p. 1380-1393. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1021/ja01588a033> >

[18]KIEFFER B. L., EVANS C. J. « Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. » *Neuropharmacology* [En ligne]. 2009. Vol. 56, n°Suppl 1, p. 205-212. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.033> >

- [19]LEVRAN O., YUFEROV V., KREEK M. J. « The genetics of the opioid system and specific drug addictions. » *Hum. Genet.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 131, n°6, p. 823-842. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-012-1172-4> >
- [20]MCMURRY J. *Chimie organique des processus biologiques*. de Boeck.[s.l.] : [s.n.], 2006. ISBN : 2-8041-5021-6.
- [21]FREDHEIM O. M. S., MOKSNES K., BORCHGREVINK P. C., KAASA S., DALE O. « Clinical pharmacology of methadone for pain. » *Acta Anaesthesiol. Scand.* [En ligne]. août 2008. Vol. 52, n°7, p. 879-889. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01597.x> >
- [22]Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [23]« Ordonnances sécurisées - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.sante.gouv.fr/ordonnances-securisees.html> > (consulté le 30 août 2015)
- [24]Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [25]Code de la sécurité sociale - Article L162-4-2. [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [26]TREVES R., BANNWARTH B., BERTIN P., JAVIER R.-M., GLOWINSKI J., BARS M. L., PERROT S. « Les recommandations de Limoges. » *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues162456870001000133* [En ligne]. juin 2000. Disponible sur : < <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/81801/resultatrecherche/25> > (consulté le 6 septembre 2015)
- [27]VERGNE-SALLE P., LAROCHE F., BERA-LOUVILLE A., MARTY M., JAVIER R.-M., PERROT S. « Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : "Les recommandations de Limoges 2010". » *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 13, n°6, p. 259-275. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2012.09.001> >
- [28]AFSSAPS. « Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses -Mise au point (15/05/2008) application/pdf. » [s.l.] : [s.n.], 2008.

Disponible sur : <
[http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/\(sort\)/score?SearchText=opioides](http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/(sort)/score?SearchText=opioides) >
(consulté le 12 août 2015)

[29]BONICA J. *The management of pain*. [s.l.] : [s.n.], 1953.

[30]BASZANGER I. « L'invention de la médecine de la douleur. » *médecine/sciences* [En ligne]. 1996. Vol. 12, n°6-7, p. 822. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4267/10608/831> >

[31]SERRIE A., MOURMAN V., TREILLET E., MAIRE A., MAILLARD G. « La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. » *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* [En ligne]. juin 2014. Vol. 15, n°3, p. 106-114. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2014.04.002> >

[32]POHL M. « Douleur. » [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur> > (consulté le 30 août 2015)

[33]GUIRIMAND F., LE BARS D. « [Physiology of nociception]. » *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* [En ligne]. 1996. Vol. 15, n°7, p. 1048-1079. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0750-7658\(96\)89477-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0750-7658(96)89477-9) >

[34]PAYEN J. F., BRU O., BOSSON J. L., LAGRASTA A., NOVEL E., DESCHAUX I., LAVAGNE P., JACQUOT C. « Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. » *Crit. Care Med.* décembre 2001. Vol. 29, n°12, p. 2258-2263.

[35]ROSTAING-RIGATTIERI S., BONNET F. *Médecine de la douleur et médecine palliative*. Médecine-Sciences.[s.l.] : Flammarion, 2009. (Le livre de l'interne).

[36]BOUREAU F. *Sémiologie de : Douleurs Aigues, Douleurs Chroniques, Soins Palliatifs*. Med-Line.[s.l.] : [s.n.], 2001.

[37]ERIKSEN J., SJØGREN P., BRUERA E., EKHOLM O., RASMUSSEN N. K. « Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. » *Pain* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 125, n°1-2, p. 172-179. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.009> >

- [38] *World Population Prospects, the 2012 Revision* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2012-revision.html> >
- [39] MILLER L. R., CANO A. « Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? ». *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* [En ligne]. juin 2009. Vol. 10, n°6, p. 619-627. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.007> >
- [40] MANCHIKANTI L., PAMPATI V., BEYER C., DAMRON K., BARNHILL R. C. « Evaluation of psychological status in chronic low back pain: comparison with general population. » *Pain Physician.* avril 2002. Vol. 5, n°2, p. 149-155.
- [41] MANCHIKANTI L., FELLOWS B., PAMPATI V., BEYER C., DAMRON K., BARNHILL R. C. « Comparison of psychological status of chronic pain patients and the general population. » *Pain Physician.* janvier 2002. Vol. 5, n°1, p. 40-48.
- [42] BREIVIK H., COLLETT B., VENTAFRIDDA V., COHEN R., GALLACHER D. « Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. » *Eur. J. Pain Lond. Engl.* [En ligne]. mai 2006. Vol. 10, n°4, p. 287-333. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009> >
- [43] FISHBAIN D. A., COLE B., LEWIS J., ROSOMOFF H. L., ROSOMOFF R. S. « What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. » *Pain Med. Malden Mass* [En ligne]. juin 2008. Vol. 9, n°4, p. 444-459. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x> >
- [44] HUTCHINSON K., MORELAND A. M. E., DE C WILLIAMS A. C., WEINMAN J., HORNE R. « Exploring beliefs and practice of opioid prescribing for persistent non-cancer pain by general practitioners. » *Eur. J. Pain Lond. Engl.* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 11, n°1, p. 93-98. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.01.003> >

Table des annexes

Annexe 1. Questionnaire de consultation du Centre de prise en charge de la douleur chronique.	99
Annexe 2. Classes thérapeutiques étudiées.....	102
Annexe 3. Questionnaire en ligne.....	106

Annexe 1. Questionnaire de consultation du Centre de prise en charge de la douleur chronique.

CENTRE DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE SERVICE DE RHUMATOLOGIE CHU DUPUYTREN – LIMOGES

Pr Philippe BERTIN

Pr Pascale VERGNE SALLE

Dr Chantal WOOD

Dr Myriam HURON LE VEVE

Dr Hervé LE FLAHEC

Consultation

Hôpital de jour

Date :

NOM :

PRENOM :

SEXE :

DATE DE NAISSANCE :

ADRESSE :

TEL. :

MOTIF DE LA CONSULTATION :

SITUATION FAMILIALE :

Célibataire Marié Veuf Div. Vie maritale

Enfant (s) Age (s)

Profession:

Tél. prof.:

Médecin traitant :

SITUATION PROFESSIONNELLE :

Actif Retraité Chômeur Sans emploi

SITUATION ACTUELLE :

AVP Accident du Travail Litige Arrêt maladie
 Invalidité Longue maladie

ANTECEDENTS DOULOUREUX FAMILIAUX :

- La douleur, est-ce que quelqu'un en a déjà eu ?

PARTICULARITES DE L'HISTOIRE FAMILIALE :

(Décès, naissance, problèmes psy. Etc)

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

ANTECEDENTS PERSONNELS :

COMMENT SE DETEND-IL, QU'EST-CE QU'IL AIME FAIRE ?

QUALITE DU SOMMEIL :

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- 1 – Début de la douleur, mode d'apparition, description, localisation, évolution
- 2- Traitements pris
- 3 – Facteurs qui aggravent et qui soulagent la douleur
- 4 – Répercussion de la douleur : activité, sommeil

EXAMEN CLINIQUE : poids :

Taille :

CONCLUSION :

DECISIONS THERAPEUTIQUES :

AVIS DU MEDECIN PSYCHIATRE / AVIS DU PSYCHOLOGUE :

AVIS DES INFIRMIERE DE TENS :

Annexe 2. Classes thérapeutiques étudiées

La classification retenue a été l'ATC (Classes anatomique thérapeutique et chimique)

Classe N02A : OPIOIDES

N02AA : ALCALOIDES NATURELS DE L'OPIUM

N02AA01 Morphine

N02AA02 Opium

N02AA03 Hydromorphone

N02AA04 Nicomorphine (en)

N02AA05 Oxycodone

N02AA08 Dihydrocodéine

N02AA09 Diamorphine

N02AA10 Papaveretum (en)

N02AA51 Morphine, associations

N02AA55 Oxycodone, associations

N02AA58 Dihydrocodéine, associations

N02AA59 Codéine, associations sans psycholeptiques

N02AA79 Codéine, associations avec des psycholeptiques

N02AB : DERIVES DE LA PHENYLPIPERIDINE

N02AB01 Kétobémidone (en)

N02AB02 Péthidine

N02AB03 Fentanyl

N02AB52 Péthidine, associations sans psycholeptiques

N02AB72 Péthidine, associations avec des psycholeptiques

N02AC : DERIVES DE LA DIPHENYLPROPYLAMINE

N02AC01 Dextromoramide

N02AC03 Piritramide (en)

N02AC04 Dextropropoxyphène

N02AC05 Bézitramide (en)

N02AC52 Méthadone, associations sans psycholeptiques

N02AC54 Dextropropoxyphène, associations sans psycholeptiques

N02AC74 Dextropropoxyphène, associations avec des psycholeptiques

N02AD : DERIVES DU BENZOMORPHANE

N02AD01 Pentazocine

N02AD02 Phénazocine (en)

N02AE : DERIVES DE L'ORIPAVINE

N02AE01 Buprénorphine

QN02AE90 Étorphine

QN02AE99 Dérivés de l'oripavine en association

N02AF : DERIVES DU MORPHINANE :

N02AF01 Butorphanol

N02AF02 Nalbuphine

N02AG : OPIOIDES EN ASSOCIATION AVEC DES ANTISPASMODIQUES

N02AG01 Morphine et antispasmodiques

N02AG02 Kétobémidone et antispasmodiques

N02AG03 Péthidine et antispasmodiques

N02AG04 Hydromorphone et antispasmodiques

N02AX : AUTRES OPIOIDES

N02AX01 Tilidine

N02AX02 Tramadol

N02AX03 Dézocine (en)

N02AX05 Meptazinol (en)

N02AX06 Tapentadol (en)

N02AX52 Tramadol en association

N05B : ANXIOLYTIQUES

N05BA : DERIVES DE LA BENZODIAZEPINE

N05BB : DERIVES DU DIPHENYLMETHANE

N05BC : CARBAMATES

N05BD : DERIVES DU DIBENZO-BICYCLO-OCTADIENE

N05BE : DERIVES DE L'AZASPIRODECANEDIONE

N05BX : AUTRES ANXIOLYTIQUES

N05C : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS

N05CA : BARBITURIQUES NON ASSOCIES

N05CB : BARBITURIQUES EN ASSOCIATION

N05CC : ALDEHYDES ET DERIVES

N05CD : DERIVES DE LA BENZODIAZEPINE

N05CE : DERIVES DE LA PIPERIDINEDIONE

N05CF : MEDICAMENTS RELIES AUX BENZODIAZEPINES

N05CH : AGONISTES DES RECEPTEURS DE LA MELATONINE

N05CM : AUTRES HYPNOTIQUES ET SEDATIFS

N05CX : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS EN ASSOCIATION,
BARBITURIQUES EXCLUS

N06A : ANTIDEPRESSEURS

N06AA : INHIBITEURS NON SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE

N06AB : INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE

N06AF : INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE, NON SELECTIFS

N06AG : INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE TYPE A

N06AX : AUTRES ANTIDEPRESSEURS

Annexe 3. Questionnaire en ligne

Le mot d'accueil : Actuellement interne en dernière année de Médecine Générale, je collabore avec le Centre de la Douleur Chronique du CHRU de Limoges.

Je souhaite réaliser un état des lieux des prescriptions de morphiniques, dans le Limousin, chez l'adulte en douleur chronique non cancéreuse.

Ma thèse est dirigée par le Docteur Prioux (Faux-La-Montagne).

De nouvelles recommandations sur les opioïdes en douleur chronique non cancéreuse vont être publiées courant 2015. Il est primordial de comprendre quelles sont les situations qui nous incitent en tant que médecin généraliste à prescrire des morphiniques à nos patients.

Ce questionnaire est anonyme.

Durée de remplissage estimée à 5 minutes.

Tout au long du questionnaire nous ne parlerons que :

- D'adultes
- De douleur chronique non cancéreuse
- De "morphiniques" : Morphine, Oxycodone, Fentanyl et Methadone
- De l'année 2014

Merci de vos réponses.

1) Etes-vous ? *

Un homme

Une femme

2) Dans quel département exercez-vous ? *

Corrèze

Creuse

Haute-Vienne

3) Quel est votre mode d'exercice ?

Seul(e)

En cabinet avec un ou des associé(s)

Dans une maison médicale

4) Quel âge avez-vous ?

5) Depuis combien d'années exercez-vous en libéral ? *

Moins de 5 ans

De 5 à 10 ans

De 10 à 20 ans

Plus de 20 ans

6) Sur l'année 2014, combien de patient(e)s avez-vous suivi pour une douleur chronique non cancéreuse ? *

Moins de 10 patients

Entre 10 et 20 patients

Entre 20 et 30 patients

Entre 30 et 40 patients

Plus de 40 patients

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

7) Parmi ces patients, combien ont été traités en 2014 par morphiniques par vous ou un autre confrère? *

Zéro

Moins de 5

Moins de 10

Entre 10 et 20

Plus de 20

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

8) Connaissez-vous l'existence des recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de Douleur(1,2) sur l'emploi des morphiniques ? *

Oui

Non

9) Comment évaluez-vous la douleur chez vos patients douloureux chroniques ? (plusieurs réponses possibles) *

Par un questionnaire détaillé (HAS, Questionnaire de Saint Antoine)

Une Echelle Visuelle Analogique

Une Echelle Verbale Simplifiée

Un questionnaire DN4 en cas de suspicion de douleurs neuropathiques

Un schéma des zones douloureuses

Une hétéro-évaluation (votre appréciation clinique)

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

10) En 2014, quelles ont été les situations de douleur chronique non cancéreuse où vous avez prescrit des morphiniques ? (plusieurs réponses possibles) *

Pathologies rhumatologiques à composante inflammatoire (PR, SPA...)

Lombalgies chroniques

AOMI sévère

Ulcère artériel

Maladie post phlébitique

Douleurs après un AVC

Neuropathies périphériques (diabète, éthylisme)

Post amputation

Algodystrophie

Fibromyalgie

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

Autres :

11) En 2014, quelles ont été les situations qui vous ont incité à prescrire des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse ? (Plusieurs réponses possibles)

*

La gravité estimée de la pathologie sous-jacente

L'échec des antalgiques de pallier 2

L'intolérance à d'autres antalgiques

La demande du patient ou de son entourage

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

12) En 2014, avez-vous eu des doutes sur la légitimité de votre prescription de morphiniques en douleur chronique non cancéreuse ? *

Jamais

Quelques fois

Souvent

Toujours

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

13) En 2014, en moyenne combien de temps vos patients douloureux chroniques non cancéreux sont-ils restés sous morphiniques ? *

Moins d'1 semaine

Moins d'1 mois

De 1 à 3 mois

De 3 à 6 mois

Plus de 6 mois

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

14) En 2014, dans quel délai avez-vous débuté le sevrage en morphiniques dès lors que vos patients étaient soulagés ? *

Moins d'1 semaine

Entre 1 semaine et 15 jours

De 15 jours à 1 mois

Plus d'1 mois

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

15) En 2014, pour vos patients douloureux chroniques non cancéreux sous opioïdes forts, avez-vous eu des problèmes de mésusage, d'addiction, de difficultés de sevrage ? *

Fréquents

Moyennement fréquents

Peu fréquents

Exceptionnels

Pas du tout

Je n'ai pas eu de patient avec une douleur chronique

16) Connaissez-vous les consultations de douleur chronique les plus proches de votre cabinet (3) ? *

Oui

Non

17) Si oui, y avez-vous déjà adressé(e) un ou plusieurs patient(s) ? *

Oui

Non

18) Seriez-vous intéressé(e) par des formations sur la prise en charge de la Douleur Chronique ? *

Oui

Non

19) Si oui, sous quelle forme ?

Soirée EPU

Formation à la faculté de médecine de Limoges le week-end

Formation en ligne

Autre :

20) Commentaires

Table des illustrations

Figure 1 : Prof. Dr. Otto Wilhelm Thomé “ <i>Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz</i> ” 1885, Gera, Germany	20
Figure 2 : Relief assyrien -879 av J-C (Metropolitan Museum de New York)	20
Figure 3 : Les principaux récepteurs cutanés. [35]	45
Figure 4 : Génèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire) ..	46
Figure 5 : Hyperalgésie et réflexe d'axone	47
Figure 6 : Entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière (J.F. Payen, D'après Guirimand et Le Bars 1996).....	48
Figure 7 : Théorie de la Porte. Les fibres du tact, de gros calibre ($A\alpha$ et $A\beta$) exercent une action inhibitrice sur les fibres nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. (J.F. Payen)	50
Figure 8 : contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales (D'après Guirimand et Le Bars 1996) (J.F. Payen).....	53
Figure 9 : contrôle inhibiteur descendant déclenché par stimulation nociceptive (CIDN)	54
Figure 10 : Répartition des patients sélectionnés, par âge et sexe, sous traitement opioïde chronique de plus de 18 ans	65
Figure 11 : Répartition des hommes (N=5704) de plus de 18 ans selon le sexe et la notion d'ALD pour tumeurs.....	67
Figure 12 : Répartition des femmes (N=9278) de plus de 18 ans selon le sexe et la notion d'ALD pour tumeurs.....	67
Figure 13 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique quelle que soit la spécialité du prescripteur hors ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (12 835 patients)	69
Figure 14 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (2 147 patients)	69
Figure 15 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière prescription a été effectuée par un médecin généraliste hors ALD pour tumeurs sur l'année 2014 pour la région Limousin (12 242 patients).....	71

Figure 16 : Patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière **prescription a été effectuée par un médecin généraliste** avec une ALD pour tumeur sur l'année 2014 pour la région Limousin (2 000 patients).....71

Table des tableaux

Tableau 1 : comparaison des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques (J.F. Payen)	56
Tableau 2 : Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA)	58
Tableau 3 : Echelle de Payen et al. 2001	59
Tableau 4 : Effectif des patients de plus de 18 ans selon leur âge et leur sexe quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ou sans ALD pour tumeur sur l'année 2014 pour la région Limousin.....	65
Tableau 5 : Répartition des patients par département	66
Tableau 6 : Régime d'affiliation	66
Tableau 7 : Dénombrement des patients chroniques de plus de 18 ans sous traitement opioïde quelle que soit la spécialité du prescripteur avec ou sans ALD cancer sur l'année 2014 pour la région Limousin (14 982 patients inter-régimes)	68
Tableau 8 : Dénombrement des patients de plus de 18 ans sous traitement opioïde chronique dont la dernière prescription a été effectuée par un médecin généraliste avec ou sans ALD tumeurs, sur l'année 2014 en région Limousin (14 242 patients inter-régimes)	70
Tableau 9 : Impact de la connaissance des recommandations.....	83
Tableau 10 : Corrélation entre le temps passé pour un patient sous morphiniques et la durée d'exercice libéral, la légitimité des prescriptions et le nombre de patients sous morphiniques.....	84
Tableau 11 : Corrélation entre le nombre de patients sous morphiniques, l'exercice libéral, le début du sevrage.....	84
Tableau 12 : Corrélation entre la légitimité des prescriptions, la prescription de morphiniques chez les patients fibromyalgiques et le début du sevrage.....	85
Tableau 13 : Données sur la répartition Homme/Femme dans les différents départements du Limousin.	87

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Gaelle MARTINÉ-FABRE

Titre : Les morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse : évaluation de la prescription par les médecins généralistes du Limousin.

Résumé :

En France, la douleur chronique touche 20% de la population. C'est un vrai problème de société dont la prise en charge est complexe. Les morphiniques ont des indications dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant à l'aube de nouvelles recommandations sur leurs emplois, il apparaît important d'évaluer la cohérence des prescriptions vis-à-vis de ces recommandations. Ici, les prescriptions de morphiniques en douleur chronique non cancéreuse par les médecins généralistes en Limousin ont été analysées sur l'année 2014. En complément des données de l'Assurance Maladie sur la délivrance de traitements opioïdes supérieurs à trois mois, les habitudes de prescription ont été déterminées par un questionnaire en ligne à destination des médecins généralistes. Il en ressort une méconnaissance des recommandations sur l'emploi des morphiniques en douleur chronique non cancéreuse. Ainsi, la mise en place d'une formation sur la prise en charge de la douleur chronique à destination des médecins généralistes du Limousin apparaît judicieuse.

Mots-clés : douleur chronique non cancéreuse, médecine générale, Limousin, morphiniques.

Abstract:

Chronic pain affects 20% of French population and has become a real public health concern. Its complex management sometimes involves opioid drug prescriptions, for which new recommendations were recently released by French experts. However, the adequacy of physician's prescriptions with such recommendations remains to be assessed. Here, opioid drug prescriptions in chronic non-malignant pain (CNMP) by physicians of the Limousin region during year 2014 were analyzed with two sources of data: (i) opioid drug delivery statistics provided by health insurance funds, and (ii) prescriptions habits by physicians collected via an online survey. Results showed a lack of knowledge of the recommendations. Therefore, the setup of a continuous training course for general practitioners on the prescription of opioid drugs in CNMP appears wise.

Keywords: chronic non-malignant pain, general practice, Limousin, opioid drugs.