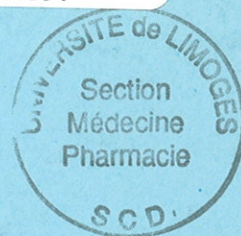




UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2002

THESE N° 333/12

**EVALUATION DE LA CONSOMMATION
DES ANTALGIQUES OPIACES
EN HEMATOLOGIE CLINIQUE
AU C.H.U. DE LIMOGES
DE 1997 A 2001**

THESE

pour le diplôme d'état de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2002
par

Catherine JULIA épouse BOULIN

Née le 26 novembre 1976 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur OUDART N.	Président
Madame le Professeur BORDESSOULE D.	Juge
Monsieur le Professeur BUXERAUD J.	Juge
Madame le Docteur RATSIMBAZAFY V.	Juge
Monsieur le Docteur MOREAU S.	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

ASSISTANT

FAURE Monique

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ATER

POUGET Christelle

RIAH DEHKORDI Homayoun

TALLET Dominique

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHYSIQUE-INFORMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

ANGLAIS

CHIMIE THERAPEUTIQUE

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

PHARMACOLOGIE

A notre président de thèse,

Madame le Professeur N. OUDART

Professeur des Universités de pharmacodynamie,

Vous nous avez fait profiter de l'étendue de vos connaissances par votre enseignement, vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, qu'il nous soit permis à cette occasion de vous exprimer notre gratitude et notre respect.

A nos juges,

Madame le Professeur D. BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie et de Transfusion,

Médecin des hôpitaux,

Chef de service,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et d'en accepter la direction. Nous tenons à vous remercier pour l'aide que vous nous avez apportée dans l'élaboration de cette thèse ainsi que pour votre disponibilité et votre sympathie.

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD

Professeur des Universités de chimie thérapeutique,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre grande reconnaissance pour la qualité de votre enseignement.

Madame le Docteur **V. RATSIMBAZAFY**

Maître de Conférence,

Pharmacien des hôpitaux,

Nous vous sommes reconnaissant de votre aide et de votre intérêt pour ce travail, ainsi que de bien vouloir participer au jury de cette thèse. Soyez assurée de notre profonde gratitude et reconnaissance.

Monsieur le Docteur **S. MOREAU**

Praticien Hospitalier,

Nous vous remercions pour votre contribution à ce travail et nous sommes très honorés de le soumettre à votre jugement.

A Vincent,

pour ta présence en toute circonstance,
pour ton soutien et ta patience de tous les jours,
pour notre famille à venir,
avec tout mon amour.

A mes parents,

pour votre précieux soutien et votre amour de chaque instant,
avec toute ma tendresse.

A Fred, Magali et Laetitia,

pour tous les bons moments passés et à venir,
avec toute ma tendresse.

A mes grands-parents,

à l'ensemble de **ma famille,**
pour leurs témoignages d'affection.

A Christiane, Bernard et Marie-laure,

à l'ensemble de **ma belle famille,**
avec toute mon affection.

A mes amis,

pour tous les moments de détente et de complicité qui ont accompagné ces
années d'étude et pour tous ceux à venir,
avec toute mon amitié.

Nous tenons à remercier également Monsieur de la Burgade ainsi que l'ensemble de
son équipe officinale pour leur accueil chaleureux durant mon stage de 6^{ème} année.

PLAN

INTRODUCTION

LA DOULEUR ET SES TRAITEMENTS

LA DOULEUR

- I. Le concept de douleur
- II. Définitions
- III. Aspects physiologiques de la douleur.
 - A. Les circuits de la douleur
 - B. Les mécanismes de contrôle de la nociception
- IV. Aspects psychologiques de la douleur
 - A. Les répercussions psychologiques de la douleur
 - B. Influence des troubles psychologiques sur la douleur
 - C. La notion de comportement douloureux
- V. La douleur et les hémopathies
 - A. Les tissus hématopoïétiques
 - B. Douleurs et hémopathies
- VI. Les méthodes d'évaluation de la douleur
 - A. Les échelles unidimensionnelles
 - B. Les échelles multidimensionnelles : le M.P.Q.
 - C. Les échelles comportementales
 - D. L'appréciation de la consommation médicamenteuse

LES TRAITEMENTS DE LA DOULEUR

- I. La lutte contre la douleur : une préoccupation ancestrale
- II. Les traitements antalgiques
 - A. Règles générales : les trois paliers de l'O.M.S.

- B. Les antalgiques non morphiniques
 - C. Les antalgiques morphiniques
 - D. Les avancées de ces dernières années
- III. Les traitements médicamenteux non antalgiques
- A. Les psychotropes
 - B. Les anti-histaminiques
 - C. Les agonistes alpha 2 adrénergiques
- IV. Les traitements non médicamenteux de la douleur

CONSOMMATION DES ANTALGIQUES OPIACES DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE ET DE THERAPIE CELLULAIRE DU C.H.U. DE LIMOGES

MATERIEL ET METHODE

- I. Unité de lieu : le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges
- A. Présentation du service
 - B. Evaluation de la douleur dans le service
- II. Extraction des données
- III. Equivalences analgésiques
- A. Méthodes
 - B. Les facteurs de conversion

RESULTATS

- I. Selon les antalgiques
- A. Les antalgiques de palier 1
 - B. Les antalgiques de palier 2
 - C. Les antalgiques de palier 3
- II. En quantité totale
- III. Evolution des dépenses concernant les antalgiques

DISCUSSION

- I. Les antalgiques de palier 1
- II. Les antalgiques de palier 2
- III. Les antalgiques de palier 3

CONCLUSION

ABREVIATIONS

ACP : analgésie contrôlée par le patient
=CPA : patient controlled analgesia

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AVK : antivitaminiques K

BOM : biopsie ostéo-médullaire

CAT : conduite à tenir

CGRP : peptide lié au gène de la calcitonine

CHU : centre hospitalier universitaire

COX : cyclooxygénase

EN : échelle numérique

EVA : échelle visuelle analogique

EVS : échelle verbale simple

FC : facteur de conversion

5-HT : sérotonine

IL : interleukine

INF : interféron

IV : intraveineux

LA : leucémie aiguë

LMC : leucémie myéloïde chronique

LT : leucotriène

MPQ : Mc Gill Pain questionnaire

NGF : facteur de croissance neuronale

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

PG : prostaglandine

QDSA : questionnaire de Saint-Antoine

SE : seringue électrique

SMM : splénomégalie myéloïde

SNET : stimulation nerveuse électrique transcutanée

TE : thrombocytémie essentielle

TNF : facteur de nécrose tumorale

TTS : transdermic therapeutic system (dispositif transdermique)

TX : thromboxane

UF : unité fonctionnelle

VO : voie orale

« L'Homme est un apprenti, la douleur est son maître,
Et nul ne se connaît tant qu'il n'a pas souffert »

Alfred de MUSSET (1810-1857)

INTRODUCTION

La douleur est une composante fréquente de la maladie et il ne faut pas la considérer comme une fatalité. Trop longtemps négligée, sa prise en charge bénéficie aujourd'hui d'incontestables progrès. Le statut de la douleur évolue, les mentalités changent.

Le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges a mis en place en septembre 1999 des fiches d'évaluation de la douleur au pied du lit du malade. Notre travail consiste à observer l'influence de cette initiative sur les prescriptions d'antalgiques au sein du service.

Dans un premier temps, après une brève définition, nous ferons un rappel sur la physiologie et la psychologie de la douleur. Puis nous verrons les différentes douleurs rencontrées en hématologie. Et enfin, un récapitulatif des diverses méthodes d'évaluation de la douleur nous montrera à quel point cette évaluation est difficile.

Dans une seconde partie nous rappellerons les différentes stratégies thérapeutiques qui s'offrent au personnel soignant pour lutter au mieux contre la douleur.

Nous ferons dans une troisième partie l'étude de la consommation des antalgiques dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges. Cette étude portera sur cinq années : 1997, 1998, 1999, 2000 et 2001 et nous nous intéresserons plus particulièrement aux antalgiques opiacés.

Enfin, nous discuterons de l'évolution de la consommation des antalgiques dans ce service et de l'intérêt des fiches d'évaluation de la douleur.

LA DOULEUR

ET SES

TRAITEMENTS

LA DOULEUR

I. Le concept de douleur : un peu d'histoire

Dans les peuplades primitives, la douleur était considérée comme l'introduction de démons ou de fluides magiques dans le corps humain : elle traduisait la présence d'un mauvais esprit à l'intérieur de l'individu. Plus tard, les médecins égyptiens l'ont reliée à l'expérience sensorielle, dont ils localisèrent le « centre » dans le cœur. Ce concept fut repris par Aristote qui a fait du cœur le centre de toutes les fonctions vitales et le siège de l'âme. Galien quant à lui va localiser la douleur dans le cerveau et sera le premier à rechercher dans la chirurgie et dans la pharmacologie des moyens de lutte contre la douleur. Mais il faudra attendre la renaissance et les théories de Léonard de Vinci et de Descartes pour que commence l'étude de l'anatomie et de la physiologie de la douleur, et que les systèmes nerveux périphérique et central soient impliqués dans la sensibilité. A partir du 19^{ème} siècle, les conceptions actuelles de la douleur se sont développées ; l'existence de récepteurs et la mise en jeu de voies spécifiques ont été démontrées.

II. Définitions

L'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain : I.A.S.P.) la définit comme « *une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes* » (27).

Pour optimiser le traitement de la douleur, il est indispensable de distinguer les différents types de douleurs et de comprendre leurs origines. Tout d'abord, la douleur aiguë, sensation vive et cuisante qui s'inscrit dans un tableau clinique d'évolution rapide, s'oppose à la douleur chronique qui est une douleur rebelle aux traitements antalgiques usuels et évoluant au moins six mois. D'autre part, les

progrès de la neurophysiologie permettent de définir trois grandes catégories de douleurs :

- les douleurs par excès de nociception : elles sont de loin les plus fréquentes. Elles résultent de lésions des tissus périphériques, provoquant un excès d'influx douloureux transmis par un système nerveux intact.

- les douleurs neurogènes : elles ont pour origine la lésion de structures périphériques ou centrales du système nerveux :

- allodynie : douleur ressentie comme douloureuse alors qu'elle est suscitée par un stimulus non douloureux.

- douleur de désafférentation : syndromes douloureux qui peuvent apparaître à la suite d'une lésion du système nerveux périphérique ou central se traduisant par des symptômes de déficit décelable.

- les douleurs psychogènes : elles regroupent toutes les douleurs qui ne peuvent être classées dans l'une ou l'autre des deux catégories précédentes. Ce sont des douleurs sans lésion apparente, et dont la dimension essentielle semble résider dans le psychisme.

La douleur résulte de deux composantes distinctes : l'une sensorielle et l'autre affective ou motivante. La composante sensorielle, qui se manifeste à travers le seuil de détection, est constante, alors que la composante affective, qui se manifeste par la tolérance à la douleur, est très variable et dépend surtout de la personnalité des malades (20). Dans les paragraphes suivants nous détaillerons ces deux composantes en étudiant l'aspect physiologique de la douleur d'une part et son aspect psychologique d'autre part, nous verrons ensuite les douleurs rencontrées en hématologie, puis nous déterminerons les différentes méthodes d'évaluation de la douleur.

III. Aspects physiologiques de la douleur

Entre la stimulation due à la lésion tissulaire et l'expérience sensorielle de la douleur, une cascade de phénomènes à la fois électriques et chimiques entre en jeu. Quatre opérations distinctes sont impliquées :

- la transduction : c'est l'induction par les stimuli nociceptifs d'une activité électrique dans les terminaisons nerveuses sensorielles.

- la transmission : elle résulte d'un système complexe qui permet de faire cheminer les potentiels d'actions du site de transduction jusque dans le thalamus et le cortex via la moelle épinière et le tronc cérébral.

- la modulation : elle se rapporte à l'activité nerveuse qui contrôle les neurones transmettant la douleur. L'excitation de ce système de modulation inhibe l'activité provoquée par les stimuli nociceptifs.

- la perception : par un mécanisme totalement inconnu, les phénomènes nerveux objectifs vont être traduits en une expérience subjective.

A. Les circuits de la douleur

1. Les mécanismes périphériques de la nociception

a) Les nocicepteurs et leur activation : genèse du message nociceptif

Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres amyéliniques constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires, ainsi que dans les parois des viscères. Les messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques (les fibres $A\delta$ et les fibres C), appelées nocicepteurs, vers la moelle épinière. Ces fibres, dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions des racines rachidiennes postérieures, sont classées selon leur diamètre et la présence ou non d'une gaine de myéline en trois grands groupes :

- **les fibres $A\alpha\beta$** : elles possèdent une importante gaine de myéline et conduisent rapidement l'influx nerveux. Elles sont responsables des sensations tactiles ou proprioceptives. Un mauvais fonctionnement de ces fibres, générant des réponses exagérées à des stimulations tactiles de faible intensité, pourrait être à l'origine d'une allodynie.

- **les fibres $A\delta$** : elles sont peu myélinisées et conduisent l'influx nerveux à une vitesse moyenne.

- **les fibres C** : elles ne sont pas myélinisées et conduisent lentement l'influx nerveux. Ce sont les plus nombreuses (80% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres viscérales).

Les fibres A δ et les fibres C transmettent les sensations douloureuses et thermiques : les fibres A δ seraient responsables de la douleur rapide, bien localisée et à type de piqûre, alors que les fibres C induiraient la douleur tardive, plus diffuse, à type de brûlure.

Chez l'animal, les fibres A δ et C ont été bien identifiées au niveau des articulations, des muscles et des viscères. Elles ne semblent pas exister au niveau du cartilage. (41)

L'existence de ces deux catégories de fibres permet d'expliquer chez l'Homme le phénomène de double douleur déclenchée par l'application d'un stimulus nociceptif bref mais intense. La première douleur, à type de piqûre, est bien localisée et apparaît très rapidement après le stimulus : elle correspond à l'activation des fibres A δ . La seconde, souvent à type de brûlure diffuse et mal localisée, survient plus tardivement et correspond à l'activation des fibres C.

Une stimulation de faible intensité, non nociceptive, stimule les fibres A $\alpha\beta$ et provoque une sensation tactile bien localisée. En augmentant l'intensité, les fibres A δ sont activées et la sensation devient douloureuse, à type de fourmillements ou de picotements bien localisés. Enfin, une stimulation de forte intensité excite les fibres C et une sensation de brûlure diffuse mal localisée en résulte. (27)

b) Les médiateurs périphériques

Les mécanismes intimes de la genèse des messages nociceptifs ne sont certes pas élucidés entièrement ; néanmoins, il est bien établi que de nombreuses substances chimiques sont libérées lors de lésions tissulaires par les cellules sanguines (plaquettes, lymphocytes, polynucléaires, macrophages) et par les mastocytes. (Figure 1)

La bradykinine, la sérotonine, les ions potassium et l'hydrogène activent directement les nocicepteurs et sont algogènes. La production d'acide lactique est à l'origine des douleurs rencontrées au cours de l'ischémie ou d'exercices musculaires. L'histamine, habituellement prurigineuse, devient douloureuse à concentration élevée. Des neuropeptides, tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) sont également libérés au niveau périphérique. La substance P se trouve en abondance dans les fibres fines périphériques et intervient dans la transmission des messages nociceptifs vers les neurones spinaux. Par ailleurs, ce peptide joue

également un rôle important dans les mécanismes périphériques de la nociception. En effet il induit la libération d'agents vasodilatateurs capables d'augmenter la perméabilité capillaire et ainsi d'entraîner une fuite plasmatique responsable de la libération d'autres substances algogènes. Il induit également une dégranulation des mastocytes, elle-même à l'origine d'une libération localisée d'histamine.

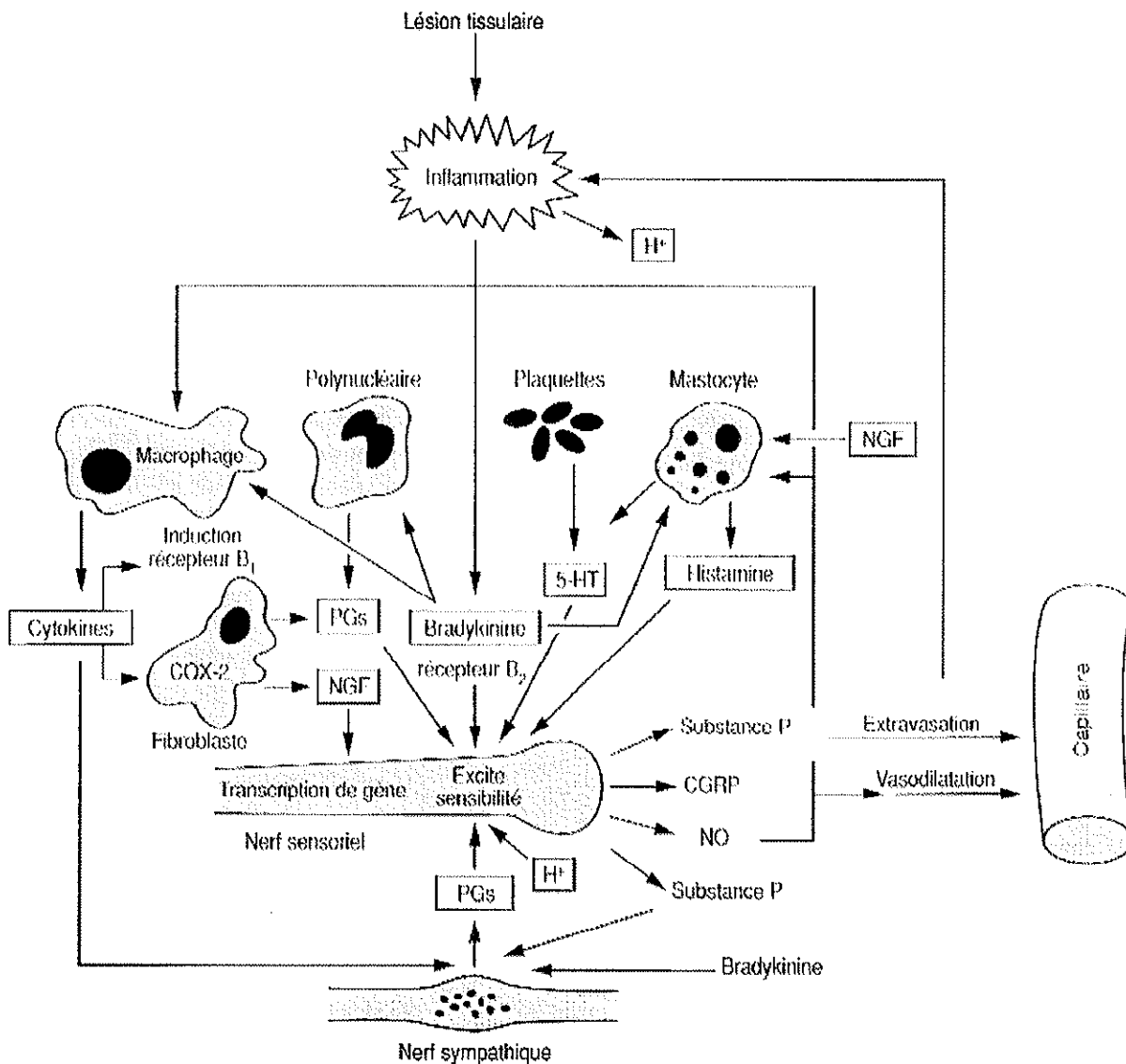


Figure 1 : Schéma résumant les interactions entre les différentes substances libérées par les cellules de la réaction immunitaire, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques lors d'une lésion tissulaire inflammatoire. (26)

Cette cascade d'événements est appelée inflammation neurogène. En dehors de ces substances qui, pour la plupart, sont libérées assez précocement lors de l'installation d'une lésion, d'autres facteurs telles que les cytokines (interleukines (IL1), interférons (INF γ), facteur de nécrose tumorale (TNF α)) sont libérés par les phagocytes ou par les cellules du système immunitaire lorsqu'il s'agit d'un processus persistant. Certaines de ces substances sont des agents inflammatoires qui peuvent agir sur l'activité des neurones sensoriels. Le facteur de croissance neuronale (NGF) intervient également dans les phénomènes nociceptifs, notamment dans le cas de processus inflammatoires durables. Les prostaglandines et les leucotriènes sont peu algogènes mais jouent un rôle essentiel puisqu'ils sensibilisent les récepteurs à l'action d'autres substances.

Il apparaît donc que toute une multitude de substances chimiques très diverses, dite « soupe périphérique » (28), et interagissant entre elles, puisse moduler l'activité des nocicepteurs. Ainsi, si un stimulus est capable de déclencher une sensation de douleur, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires, eux-mêmes à l'origine de l'activation et de la sensibilisation des nocicepteurs (27).

2. Les mécanismes spinaux de la nociception

Les terminaisons des fibres fines véhiculant les messages nociceptifs aboutissent au niveau de la corne dorsale de la moelle, puis émettent sur plusieurs segments, une branche ascendante et une branche descendante. A ce niveau, deux types de neurones de la corne dorsale sont bien individualisés :

- les neurones nociceptifs non spécifiques : encore appelés « neurones à convergence » ou « neurones à large gamme dynamique » (27), ces neurones répondent à des stimulations cutanées de faible intensité, mais leur décharge s'accroît progressivement à mesure que la stimulation augmente en intensité, et devient nociceptive.

- les neurones nociceptifs spécifiques : ils ne reçoivent comme afférences périphériques que des fibres A δ et C. Ils ne sont donc activés que par des stimulations exclusivement nociceptives. Le champ récepteur de ces neurones, contrairement à celui des neurones précédents, est de petite taille.

Ainsi, au niveau spinal, la stimulation nociceptive a pour effet l'activation de deux catégories de neurones à gamme de sensibilité différente, qui vont transmettre directement ou indirectement l'information vers de nombreuses structures supraspinales, par l'intermédiaire de faisceaux ascendants. (26)

3. Les voies ascendantes

La majeure partie des fibres des neurones de la corne postérieure gagnent les voies ascendantes dans le quadrant antérolatéral. Ces voies ascendantes sont formées par de nombreux faisceaux qui projettent vers les structures supraspinales. Les faisceaux spinothalamiques et spinoréticulaires ont été les plus étudiés, leur rôle dans la nociception étant essentiel. (27)

4. Les structures supraspinales

Les trois principales structures supraspinales sont : la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus.

Du fait de la convergence de nombreuses voies dans le thalamus, ce dernier constitue l'étage le plus étudié. Cependant, les relais bulbaire et mésencéphalique sont des structures de première importance, car la très grande majorité des fibres cheminant dans le quadrant antérolatéral de la moelle se termine dans la formation réticulée. (figure 2)

La formation réticulée bulbaire correspond à une zone de contrôle et d'interactions de multiples systèmes (vigilance, respiration, régulation cardiovasculaire, motricité...) dont la nociception.

La région la plus intéressante du **mésencéphale** est sans conteste l'aire parabrachiale latérale qui reçoit des afférences médullaires issues des neurones nociceptifs spécifiques de la corne postérieure et comprend elle-même de nombreux neurones nociceptifs. Ces derniers seraient impliqués dans les réactions émotionnelles, comportementales et neuro-endocriniennes liées à la douleur.

Une multitude de voies susceptibles d'acheminer le message nociceptif convergent vers le **thalamus**. Il faut distinguer deux types de voies aux propriétés fonctionnelles bien distinctes :

⊕ les voies se terminant dans le thalamus latéral : elles émettent des projections vers le cortex somatosensoriel et fournissent des informations sur la stimulation en terme de durée, d'intensité et de localisation.

⊖ les voies se terminant dans le thalamus médian : en raison de leurs projections vers des aires corticales motrices, elles pourraient intervenir dans l'élaboration de réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur. (27)

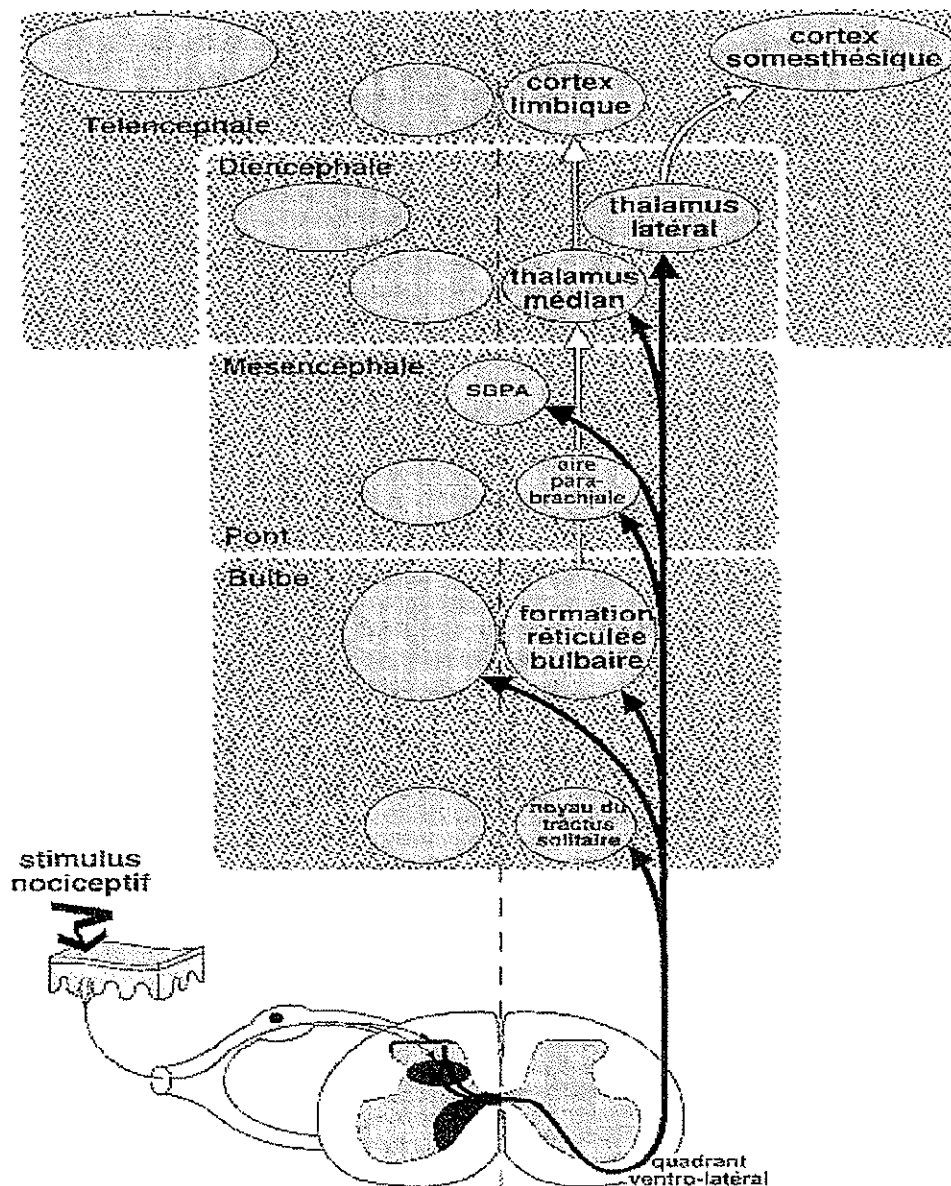


Figure 2 : Les principaux relais supraspinaux impliqués dans la nociception. (27)

B. Les mécanismes de contrôle de la nociception

Dans tous les systèmes sensoriels, il existe des mécanismes modulateurs qui modifient le seuil et le gain des sensations, jouant un rôle de filtre ou d'amplificateur. Le système nociceptif n'échappe pas à cette règle : entre un stimulus périphérique et la sensation de douleur, de multiples mécanismes de contrôle périphériques, spinaux puis supraspinaux modulent la transmission du message. (27)

1. Les mécanismes de modulation au niveau périphérique

Il a été établi que dès l'étape de transduction du message nociceptif, de nombreux phénomènes de modulation peuvent intervenir. Ces contrôles s'exercent soit directement sur le site de transduction, notamment sur la membrane du récepteur, soit sur le corps cellulaire localisé dans le ganglion rachidien. (33)

2. Les mécanismes de modulation au niveau spinal (33)

Dans certains cas ces contrôles, appelés contrôles segmentaires, concernent les neurones spécifiques, mais ils s'exercent surtout sur les neurones non spécifiques (neurones à convergence). En effet, Melzack et Wall (1965) ont proposé que l'activité des neurones non spécifiques était sous la dépendance d'influences excitatrices mais également d'influences inhibitrices. Dans la théorie de ces auteurs ("Gate control theory" ou "théorie du portillon médullaire"), la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre ces diverses influences, la douleur ne survenant que lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs, soit par "excès de nociception", soit par déficit des contrôles inhibiteurs. Dans cette théorie, des interneurones, situés dans la substance gélatineuse (SG) de la corne dorsale de la moelle, régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers les neurones à convergence, situés dans les couches plus profondes (Trigger cells), par un mécanisme inhibiteur présynaptique. La mise en jeu des fibres de gros diamètre $A\alpha\beta$ (stimulus non nociceptif) augmente l'activité de ces interneurones, fermant ainsi le portillon ; la transmission de l'influx aux neurones à convergence ne se fait pas et par conséquent aucune douleur n'est

générée. En revanche, la mise en jeu des fibres $A\delta$ et C (stimulus nociceptif) déprime ce tonus inhibiteur, déclenchant alors l'ouverture du portillon ; l'influx est alors transmis vers les neurones à convergence puis les structures supraspinales, générant ainsi une douleur. (figure 3A)

Cette première théorie a ensuite été modifiée par Wall ; le concept général reste le même, mais les interneurons de la substance gélatineuse sont remplacés par un couple de neurones inhibiteur et excitateur. (figure 3B)

Ces contrôles sont eux-mêmes soumis à des contrôles d'origine supraspinale.

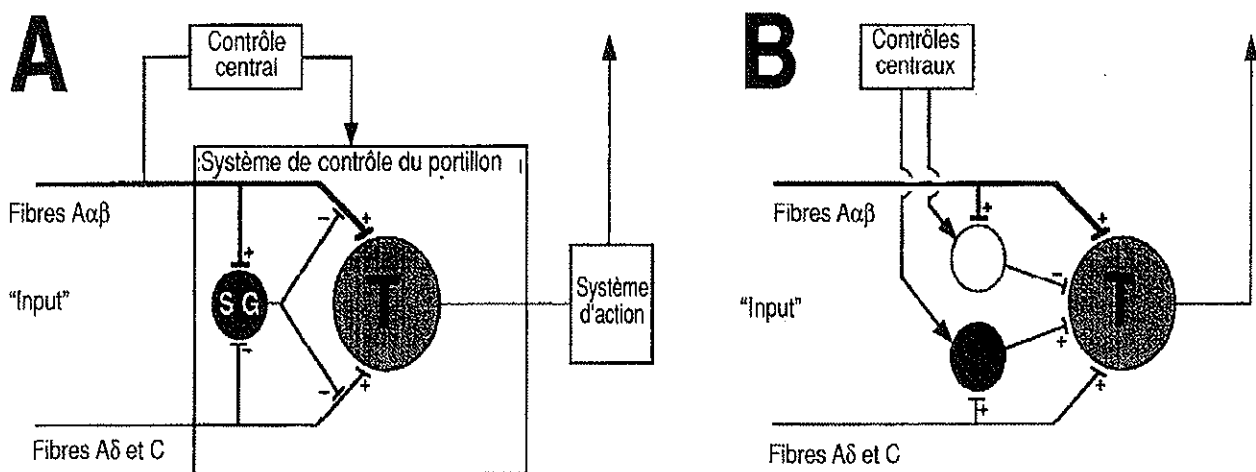


Figure 3 : La théorie du portillon médullaire (« gate control theory ») (33) :

A - Schéma résumant cette théorie telle qu'elle a été initialement proposée par melzack et Wall en 1965.

B - Schéma résumant cette théorie telle qu'elle a été modifiée ultérieurement par Wall.

3. Les mécanismes de modulation d'origine supraspinale (27)

Dès leur arrivée dans la moelle, les influx nociceptifs sont soumis à des contrôles descendants issus principalement du tronc cérébral et plus accessoirement du thalamus, de l'hypothalamus ou du cortex.

- les contrôles toniques : ils sont issus de la région bulbaire et s'exercent par l'intermédiaire des monoamines (sérotonine, noradrénaline) sur des interneurons spinaux.

- les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par les stimulations cérébrales : la stimulation électrique de zones précises du mésencéphale et du bulbe provoque l'activation de contrôles inhibiteurs descendants qui s'exercent, par des mécanismes sérotoninergiques et opioïdiques, sur les neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs. La participation d'autres peptides dans ces mécanismes d'inhibition est aujourd'hui bien établie, notamment celle de la cholécystokinine, du peptide intestinal vasoactif, de la somatostatine ou encore du GABA (acide gamma-aminobutyrique).

- les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives : CIDN : ils sont déclenchés spécifiquement par des stimulations nociceptives et par la mise en jeu des fibres périphériques de petit calibre A δ et C.

IV. Aspects psychologiques de la douleur (25)

Les aspects psychologiques de la douleur prennent une place importante dans l'évaluation de la douleur et dans la mise en place d'un traitement adéquat. Cette composante ne doit pas être sous-estimée lors de l'évaluation de la douleur par les équipes soignantes.

A. Les répercussions psychologiques de la douleur

La douleur est associée à des affects négatifs. Si la douleur persiste, les affects négatifs se développent et conduisent à une humeur désagréable. La contribution des affects à la douleur est vérifiée par la fréquence avec laquelle les malades utilisent des mots ayant un contenu émotionnel, par exemple

"insupportable" ou "atroce" pour décrire leur douleur. L'étude de ces mots a permis la mise en place des premières méthodes d'évaluation de la douleur.

Une relation étroite entre la peur ou l'anxiété et la douleur a été mise en évidence ; cette relation nous permet de penser que les sujets anxieux ou craintifs percevront la douleur de manière plus intense. Il peut être important pour le traitement de comprendre comment les différences individuelles peuvent modifier les réponses à la douleur. Le fait de rassurer le malade, de lui donner l'impression qu'il contrôle la situation, ou l'utilisation à court terme d'anxiolytiques peuvent être d'un très grand secours, surtout dans les douleurs aiguës d'origine somatique.

Outre les modifications de l'humeur, on observe des troubles de la pensée et du comportement. Il est évident que la douleur chronique est démoralisante et potentiellement dévastatrice.

L'expérience clinique et quelques études systématiques, utilisant des tests psychométriques standard comme l'Inventaire de Personnalité Multiphasique du Minnesota (IPMM), montrent que la douleur est associée à des perturbations émotionnelles. Dans la douleur aiguë, l'anxiété et la peur prédominent. Dans la douleur chronique, la dépression se développe tandis que persistent anxiété et préoccupation somatique.

B. Influence des troubles psychologiques sur la douleur

- la dépression :

L'expérience clinique montre clairement l'association entre la douleur chronique et les symptômes de la dépression. Toutes deux sont caractérisées par leurs effets négatifs et quand les deux sont présentes chez le même sujet, elles sont liées réciproquement. La douleur induit des symptômes dépressifs et la dépression diminue les capacités du malade à faire face à la douleur. La douleur et la dépression s'entretiennent donc l'une l'autre : la douleur augmente la tristesse et le pessimisme tandis que la dépression abaisse la tolérance à la douleur. Fréquemment, la réussite du traitement de la dépression permettra au malade de maîtriser sa douleur.

- La somatisation et l'hypochondrie :

Elles constituent également deux éléments importants du syndrome de douleur chronique. En ce qui concerne l'hypochondrie, on ne sait pas s'il s'agit du problème primitif ou si elle se développe en réponse à la douleur. Comme pour la

dépression, l'hypochondrie et la douleur interagissent. Les manifestations de la somatisation et de l'hypochondrie sont plus ou moins sévères. Dans les cas graves, elles peuvent constituer un syndrome psychiatrique invalidant. Quand elles sont moins sévères, elles constituent un processus mental existant chez la plupart des malades souffrant de douleurs chroniques.

- la douleur psychogène :

Le terme de douleur psychogène se rapporte à une douleur qui n'est provoquée ni par des stimulations nociceptives, ni par un dysfonctionnement des systèmes de transmission ou de modulation de la douleur. D'un point de vue mécanique, ce type de douleur est analogue à un rêve, une hallucination ou un phénomène mnésique. La notion de douleur purement psychogène peut être acceptée comme un phénomène non prouvé mais plausible ; il est plus juste de penser que des mécanismes psychologiques peuvent amplifier et perpétuer des douleurs habituellement mineures.

Quels qu'en soient les mécanismes, il est clair que chez certains malades, il peut être utile de considérer la douleur comme un trouble psychologique primitif.

C. La notion de comportement douloureux

Les réponses aux stimulations nociceptives peuvent être classées en deux catégories distinctes. L'une est l'expérience subjective de la douleur. L'autre est constituée par les comportements complexes que l'on peut observer : **les comportements douloureux.**

Les comportement douloureux comprennent les grimaces, les gémissements, les claudications, les frictions de la partie douloureuse, le retrait, l'immobilisation et la protection. Pour les comportementalistes, les comportements douloureux sont objectifs et peuvent être influencés par des facteurs environnementaux, notamment par l'attitude de l'entourage du malade douloureux. En effet, l'attention ou à l'inverse le manque d'attention de l'entourage peut entraîner un renforcement du comportement douloureux chez le malade. Cette notion est très nette chez les enfants qui veulent attirer l'attention.

Tous ces aspects psychologiques montrent à quel point la douleur est de nature multidimensionnelle complexe et font comprendre la difficulté de son évaluation.

V. La douleur et les hémopathies

A. Les tissus hématopoïétiques

1. La moelle osseuse (48, 12)

L'hématopoïèse siège dans la moelle osseuse : cette dernière est dite hématopoïétique. Elle se trouve dans les os longs et les os plats (sternum, os iliaques). La moelle osseuse est constituée de différents compartiments :

- des travées osseuses
- un réseau vasculaire
- des îlots hématopoïétiques qui constituent la moelle rouge active et des cellules adipeuses
- du tissu conjonctif avec des fibres de collagène, des cellules réticulaires et les autres glycoprotéines de la matrice extracellulaire.

Les cellules hématopoïétiques se disposent entre les lamelles d'os spongieux. Elles ne couvrent cependant qu'environ 50 % de l'espace situé entre ces lamelles, le reste étant constitué par les adipocytes, irrégulièrement répartis au sein du tissu myéloïde. Il existe une intense coopération cellulaire de l'ensemble de ces constituants. Une innervation se situe au niveau du périoste et des filets nerveux accompagnent les vaisseaux de la moelle.

2. Les organes hématopoïétiques

Nous distinguons d'une part la rate qui est un organe lymphoïde et myéloïde et dont l'innervation se situe au niveau de la capsule, et les ganglions et les organes lymphoïdes d'autre part qui ne sont pas innervés.

B. Douleurs et hémopathies

1. Les pathologies prolifératives

a) les leucémies aiguës (LA) myéloïdes et lymphoïdes

Ces pathologies entraînent des douleurs aiguës du fait de la prolifération rapide des cellules blastiques indifférenciées. Ces douleurs sont souvent le premier signe clinique de ces pathologies chez l'enfant. Elles peuvent être à type de :

- douleurs osseuses qui sont des douleurs violentes, diffuses, insomniantes, exacerbées à la pression des os avec un siège métaphysaire.
- spléналgie (avec une splénomégalie très modérée) due à la mise en tension rapide de la capsule splénique.
- céphalées en cas de méningite leucémique.

b) les pathologies myéloïdes chroniques

Ces pathologies sont souvent asymptomatiques du fait de la lente prolifération des cellules. Parmi ces pathologies nous distinguons les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), la maladie de Vaquez, les splénomégalies myéloïdes (SMM) et les thrombocytémies essentielles (TE). Au cours de ces maladies, il est possible qu'aucune douleur ne se fasse ressentir malgré une splénomégalie de plusieurs kilos car la mise en tension de la capsule splénique est très progressive, sur plusieurs années. Si une douleur apparaît il s'agit alors d'un syndrome d'acutisation avec une spléналgie et des douleurs osseuses, à différencier des douleurs de complications (thromboses, infarctus du mésentère, ulcère de jambe).

c) Les pathologies lymphoïdes

☉ lymphomes, Hodgkin, leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) :

Dans ces pathologies ganglionnaires, les adénopathies pathologiques sont asymptomatiques mais peuvent se compliquer de douleurs compressives des organes adjacents. Par exemples, une adénopathie axillaire peut entraîner une douleur du plexus brachial ; une adénopathie rétropéritonéale peut entraîner quant à

elle une douleur solaire. Les ganglions n'étant pas innervés, il est fréquent d'observer des polyadénopathies volumineuses indolores y compris dans les lymphomes de haut grade.

☉ myélomes :

Les myélomes génèrent des douleurs osseuses diffuses, intenses, nocturnes, insomniantes, non calmées par le repos. Ces douleurs osseuses constituent le principal signe clinique de cette maladie qui est la plus algique des hémopathies. L'utilisation des biphosphonates dans le traitement des myélomes multiples a permis de diminuer de façon drastique les douleurs liées à cette pathologie. Il peut s'agir :

- soit de douleurs osseuses localisées ressenties à la pression des os.
- soit de douleurs radiculaires liées à une compression médullaire réveillée par la percussion de la vertèbre pathologique, comme par exemple une névralgie cervico-brachiale liée à une compression radiculaire cervicale.
- soit de douleurs induites par des fractures sur os pathologique (fracture de côte, fracture du bassin, fracture des os longs, tassement vertébral par exemples).

2. Les pathologies déplétives

☉ les anémies :

Elles ne sont pas douloureuses par elles-mêmes mais elles peuvent entraîner une dyspnée et des douleurs coronariennes à type d'angor. Ces douleurs ne sont donc pas spécifiques.

☉ les leucopénies :

Les douleurs sont induites par les complications infectieuses que les leucopénies engendrent et sont différentes en fonction de la complication :

- douleurs thoraciques sur pneumopathie franche lobaire aiguë signant une infection par pneumocoque ou légionelle.
- douleur intense à l'inspiration profonde signant une aspergillose pulmonaire.
- douleurs musculaires dues à des abcès à candida ou à une septicémie.
- douleurs engendrées par des mycoses buccales ou anales : douleurs sourdes, permanentes induisant un inconfort.
- algies des zones avec des douleurs post-zostériennes.

☉ les thrombopénies :

Les douleurs se rencontrent lors de l'apparition brutale d'un hématome. Il s'agit de douleur aiguës puis chroniques. L'hématome du psoas par exemple entraîne une attitude antalgique appelée psoïtisme. Un hématome intracérébral et/ou une hémorragie cérébrale vont engendrer des céphalées.

3. Les complications iatrogènes

Les mucites constituent la première cause de douleur au cours des LA. Elles sont dues à la toxicité de la chimiothérapie.

Les actes invasifs comme la ponction sternale, la biopsie de moelle osseuse (BOM), la ponction pleurale ou lombaire constituent d'autres sources de douleur. Ces actes sont pratiqués dans un but diagnostique mais également pour le suivi thérapeutique. Ils entraînent des douleurs aiguës plus ou moins intenses selon le seuil douloureux du patient, l'opérateur et la prémédication.

VI. Les méthodes d'évaluation de la douleur

Comme nous l'avons montré dans les paragraphes précédents, la douleur est un phénomène complexe, entièrement subjectif.

- Sa **composante sensorielle**, liée à son origine physio-pathologique, lui confère ses caractères qualitatifs, quantitatifs et spatiaux temporels.

- Sa **composante affective**, allant du désagrément à l'insupportable, entraîne les réactions d'anxiété, d'angoisse, de dépression, de détresse psychologique qui s'intriquent dans le vécu global de la maladie.

- Sa **composante cognitive** résulte de tous les processus mentaux influençant sa perception : signification, interprétation, focalisation, anticipation, résurgence de situations anciennes.

- Sa **composante comportementale** se traduit par ce que le malade en dit verbalement ou physiquement, et qui s'exprime dans le corps par le comportement global. (39)

L'évaluation de la douleur est une étape fondamentale dans la prise en charge d'un patient douloureux. Elle va avant tout aider à choisir une thérapeutique, mais elle va permettre également d'apprécier le résultat du traitement proposé et assurer le suivi thérapeutique. Il s'agit d'une démarche clinique puisqu'il n'existe pas de marqueur biologique de la douleur. Le clinicien ne dispose que d'échelles et de questionnaires qui se sont progressivement affinés au cours de ces dernières années. Ces méthodes peuvent être subdivisées en quatre catégories:

- des **échelles unidimensionnelles** qui permettent une appréciation globale de l'intensité de la douleur.
- des **échelles multidimensionnelles** qui analysent plusieurs composantes de la douleur : quantitative, émotionnelle et affective.
- des **échelles comportementales**.
- **l'appréciation de la consommation médicamenteuse**.

Ces méthodes de mesure de l'intensité d'une douleur doivent être :

- **fidèles** : les résultats obtenus doivent être reproductibles dans le temps.
- **faciles** d'utilisation pour le patient.
- **rapidement interprétables**.
- **validées** sur un plan statistique.
- **adaptées** : pour aider concrètement au choix d'une thérapeutique, à l'appréciation de son résultat et à son suivi.

A. Les échelles unidimensionnelles (32, 39)

Elles ne s'intéressent qu'à un seul aspect de la douleur : l'intensité.

1. L'échelle verbale simple : E.V.S.

C'est le moyen le plus simple d'évaluer la douleur. Elle est constituée par une liste de cinq qualificatifs présentés par ordre croissant. Le patient doit retenir un seul discriminatif, celui qui correspond le mieux à sa douleur. Leur utilisation sous-entend que le patient est capable de comprendre tous les mots et d'effectuer le choix le plus précis. Depuis la première, introduite par Keele en 1948, plusieurs variantes ont été proposées, comportant plus de réponses potentielles ou des adjectifs associés. Certains auteurs affirment que l'échelle en sept points (absente, très légère, légère, modérée, marquée, très marquée, insupportable) serait parmi les mieux appropriées.

Ces échelles sont simples, facilement compréhensibles, de réalisation rapide et facilement reproductibles. Elles restent tout de même moins sensibles que les échelles numérique et visuelle analogique que nous allons voir plus loin. (46)

2. L'échelle numérique : E.N.

Elle consiste à demander au patient d'évaluer le niveau de sa douleur en lui attribuant un chiffre compris entre 0 et 100, 0 exprimant l'absence de douleur et 100 la douleur insupportable. Il est possible de lui adjoindre une échelle de soulagement qui s'exprime en pourcentage de 0 à 100 %. Elle est simple et de passation rapide.

3. L'échelle visuelle analogique : E.V.A.

C'est probablement la méthode d'évaluation de la douleur la plus utilisée à l'heure actuelle. Dérivée des travaux de Pilowxki, elle a été décrite et utilisée dans la douleur pour la première fois par Huskisson en 1974. (42)

Elle consiste en une ligne non graduée de 10 centimètres de long dont les deux extrémités représentent, pour l'une l'absence de douleur, pour l'autre la douleur maximale imaginable. Ces échelles sont disponibles sous forme de réglettes. Le patient positionne un curseur sur cette ligne, indiquant ainsi le niveau de douleur ressentie. De l'autre côté de la réglette, il existe une ligne graduée de 0 à 10 centimètres, si bien que la position du curseur correspond à une valeur chiffrée que le patient ne peut pas voir. La présentation de cette échelle peut être horizontale ou

verticale, elle ne doit pas changer en cours d'évaluation. Elle peut être utilisée également pour définir l'importance du soulagement ou d'autres composants (anxiété, effets secondaires). (32)

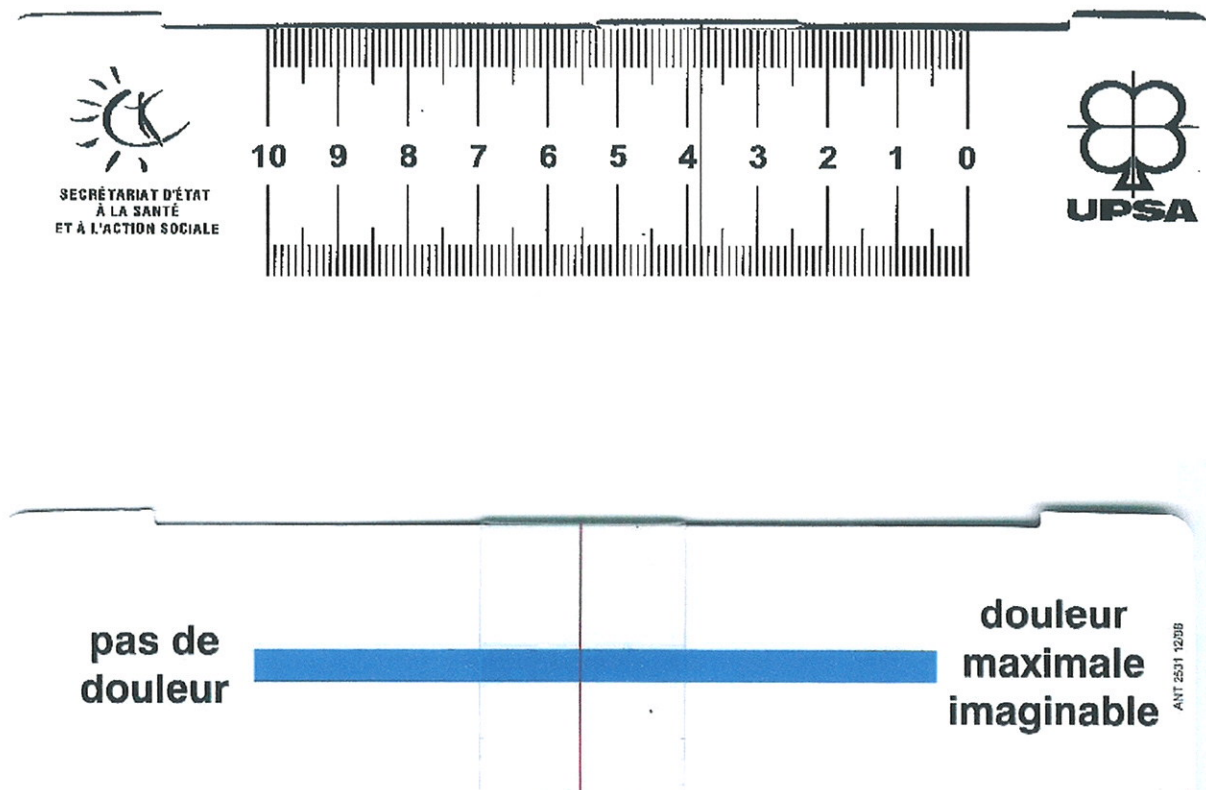


Figure 4 : Schéma d'une E.V.A.

4. Avantages et inconvénients (39)

Ces trois échelles unidimensionnelles ont pour qualités principales la rapidité et la facilité d'utilisation. L'E.V.A. et l'E.N. semblent plus sensibles que l'E.V.S. qui présente des possibilités limitées de réponses. Concernant l'E.V.A. la stabilité des réponses dans le temps est très satisfaisante.

Elles ont pour défaut majeur de n'évaluer qu'une dimension : l'intensité de la douleur, ce qui leur confère un caractère réducteur ne tenant pas compte des

aspects sensoriels, affectifs et cognitifs de la douleur. En effet, "réduire la douleur uniquement en terme d'intensité revient à décrire le monde visuel exclusivement en terme de flux lumineux, en omettant la forme, la couleur, la texture et les diverses dimensions de l'expérience visuelle." (Melzack - 1975) (43)

Il est donc indispensable de recourir également à des échelles plus complexes permettant d'intégrer les autres aspects de la douleur.

B. Les échelles multidimensionnelles : le M.P.Q. (32)

Ces échelles tiennent compte du caractère multifactoriel de la douleur, en incluant les facteurs sensoriels, émotionnels, cognitifs et comportementaux.

Le Mac Gill Pain Questionnaire ou M.P.Q. a été établi en 1975 par Melzack. Il comprend 82 qualificatifs répartis en 20 classes regroupées en 4 catégories décrivant les composantes de la douleur (figure 5) :

- la classe 1 évalue la composante sensitivo-discriminative ; elle comprend les sous-classes de 1 à 10.
- la classe 2 évalue la composante affectivo-émotionnelle ; elle comprend les sous-classes de 11 à 15.
- la classe 3 évalue la composante cognitive et décrit l'intensité subjective générale ; elle comprend la sous-classe 16.
- la classe 4 regroupe divers qualificatifs qui n'ont pas trouvés leur place dans les classes précédentes.

Le patient doit choisir, dans chaque classe, un seul qualificatif qui décrit le mieux la douleur ressentie au moment de l'évaluation. Mais il n'est pas tenu de cocher un mot dans chaque classe. Dans chacune d'entre elles, les qualificatifs sont répertoriés en partant de l'adjectif représentant la douleur la plus minime auquel correspond le chiffre 1, en allant à celui qui décrit le niveau de douleur le plus important, côté à 5.

Trois scores peuvent être obtenus :

- ⊖ *l'index de pourcentage de douleur* : il est basé sur la somme des chiffres correspondant aux qualificatifs.
- ⊖ *le nombre de mots choisis*
- ⊖ *l'intensité actuelle de la douleur* : il correspond à la somme des qualificatifs révélant une augmentation de la sensation douloureuse.

Ce questionnaire fournit des renseignements sur toutes les dimensions de la douleur. Il s'est avéré sensible et fidèle, tant dans l'évaluation des douleurs aiguës que des douleurs chroniques. Cependant, il apparaît que les patients souffrant d'une douleur aiguë utilisent plus volontiers les qualificatifs sensoriels, alors que les patients douloureux chroniques choisissent les qualificatifs affectifs

Le M.P.Q. présente trois défauts majeurs : lenteur d'exécution, nécessité d'une excellente coopération du patient, maîtrise parfaite du vocabulaire par le patient.

Son équivalent français, élaboré avec la même stricte méthodologie, est le Q.D.S.A. ou Questionnaire De Saint-Antoine.

C. Les échelles comportementales

Contrairement aux échelles précédentes qui étaient basées uniquement sur une auto-évaluation, ces échelles peuvent être basées sur une auto ou une hétéro-évaluation.

"Le retentissement d'une douleur sur le comportement est indiscutablement l'indicateur le plus objectif du degré de handicap, d'invalidité et donc de la sévérité de la douleur. Il est donc important de savoir évaluer une douleur d'après ce que le patient fait ou ne fait pas, et non d'après ce qu'il dit de sa douleur." (Boureau)

En effet, son degré d'agitation ou son immobilisme, l'évitement de certains geste, sa "mimique", ses postures, sa plainte ou au contraire ses silences sont autant d'éléments qui traduisent l'intensité de la souffrance. Lors d'une hospitalisation, ces échelles requièrent la participation de tout le personnel soignant. Les corrélations entre les informations obtenues grâce à cette approche comportementale et les échelles uni ou multidimensionnelles sont en général assez satisfaisantes. (4)

Ces échelles nécessitent une période d'observation longue. Elles ont été récemment développées pour les enfants en âge préverbal et les handicapés. (39)

PEUT-ON MESURER LA DOULEUR ?

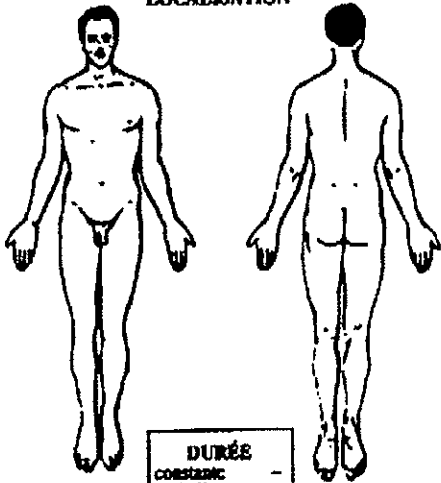
Nom du malade _____ Date _____ Heure _____

Analgésique(s) _____ Posologie _____ Heure de prise _____

_____ Posologie _____ Heure de prise _____

Temps d'administration de l'analgésique (en heures) : + 4 + 1 + 2 + 3

IED S A E D(S) D(AE) D(T) IED(T)
 (1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1. frémissement</td><td>-</td></tr> <tr><td>frisson</td><td>-</td></tr> <tr><td>pulsion</td><td>-</td></tr> <tr><td>bâillement</td><td>-</td></tr> <tr><td>martèlement</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. secousse</td><td>-</td></tr> <tr><td>clignotement</td><td>-</td></tr> <tr><td>éclair</td><td>-</td></tr> <tr><td>3. piqure</td><td>-</td></tr> <tr><td>vipère</td><td>-</td></tr> <tr><td>transpercante</td><td>-</td></tr> <tr><td>poignard</td><td>-</td></tr> <tr><td>4. coupante</td><td>-</td></tr> <tr><td>tranchante</td><td>-</td></tr> <tr><td>lacérante</td><td>-</td></tr> <tr><td>5. pincement</td><td>-</td></tr> <tr><td>pesant</td><td>-</td></tr> <tr><td>tiraillement</td><td>-</td></tr> <tr><td>crampe</td><td>-</td></tr> <tr><td>broiement</td><td>-</td></tr> <tr><td>6. tiraillement</td><td>-</td></tr> <tr><td>arrachement</td><td>-</td></tr> <tr><td>torsion</td><td>-</td></tr> <tr><td>7. chaude</td><td>-</td></tr> <tr><td>brûlante</td><td>-</td></tr> <tr><td>bouillante</td><td>-</td></tr> <tr><td>comme marqué</td><td>-</td></tr> <tr><td>au fer rouge</td><td>-</td></tr> <tr><td>8. fourmillement</td><td>-</td></tr> <tr><td>démangeaison</td><td>-</td></tr> <tr><td>picochement</td><td>-</td></tr> <tr><td>piqure d'abeille</td><td>-</td></tr> <tr><td>9. sourde</td><td>-</td></tr> <tr><td>diffuse</td><td>-</td></tr> <tr><td>douloureuse</td><td>-</td></tr> <tr><td>pénible</td><td>-</td></tr> <tr><td>écrasante</td><td>-</td></tr> <tr><td>10. endolorie</td><td>-</td></tr> <tr><td>crispée</td><td>-</td></tr> <tr><td>écœurée</td><td>-</td></tr> <tr><td>teadue</td><td>-</td></tr> <tr><td>11. fatigante</td><td>-</td></tr> <tr><td>épuisante</td><td>-</td></tr> </table>	1. frémissement	-	frisson	-	pulsion	-	bâillement	-	martèlement	-	2. secousse	-	clignotement	-	éclair	-	3. piqure	-	vipère	-	transpercante	-	poignard	-	4. coupante	-	tranchante	-	lacérante	-	5. pincement	-	pesant	-	tiraillement	-	crampe	-	broiement	-	6. tiraillement	-	arrachement	-	torsion	-	7. chaude	-	brûlante	-	bouillante	-	comme marqué	-	au fer rouge	-	8. fourmillement	-	démangeaison	-	picochement	-	piqure d'abeille	-	9. sourde	-	diffuse	-	douloureuse	-	pénible	-	écrasante	-	10. endolorie	-	crispée	-	écœurée	-	teadue	-	11. fatigante	-	épuisante	-	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>12. à soulever</td><td>-</td></tr> <tr><td>le cœur</td><td>-</td></tr> <tr><td>suffocante</td><td>-</td></tr> <tr><td>13. affreuse</td><td>-</td></tr> <tr><td>effroyable</td><td>-</td></tr> <tr><td>terrifiante</td><td>-</td></tr> <tr><td>14. épouvante</td><td>-</td></tr> <tr><td>écrasante</td><td>-</td></tr> <tr><td>harassante</td><td>-</td></tr> <tr><td>viciée</td><td>-</td></tr> <tr><td>à mourir</td><td>-</td></tr> <tr><td>15. déprimante</td><td>-</td></tr> <tr><td>aveuglante</td><td>-</td></tr> <tr><td>16. agaçante</td><td>-</td></tr> <tr><td>exaspérante</td><td>-</td></tr> <tr><td>intense</td><td>-</td></tr> <tr><td>horrible</td><td>-</td></tr> <tr><td>intolérable</td><td>-</td></tr> <tr><td>17. envahissante</td><td>-</td></tr> <tr><td>rayonnante</td><td>-</td></tr> <tr><td>pénétrante</td><td>-</td></tr> <tr><td>transpercante</td><td>-</td></tr> <tr><td>18. raide</td><td>-</td></tr> <tr><td>engourdie</td><td>-</td></tr> <tr><td>tendue</td><td>-</td></tr> <tr><td>qui serre</td><td>-</td></tr> <tr><td>qui arrache</td><td>-</td></tr> <tr><td>19. fraîche</td><td>-</td></tr> <tr><td>froide</td><td>-</td></tr> <tr><td>glacée</td><td>-</td></tr> <tr><td>20. tenace</td><td>-</td></tr> <tr><td>nauséuse</td><td>-</td></tr> <tr><td>épouvantable</td><td>-</td></tr> <tr><td>atroce</td><td>-</td></tr> <tr><td>à souffrir</td><td>-</td></tr> <tr><td>le martyr</td><td>-</td></tr> </table>	12. à soulever	-	le cœur	-	suffocante	-	13. affreuse	-	effroyable	-	terrifiante	-	14. épouvante	-	écrasante	-	harassante	-	viciée	-	à mourir	-	15. déprimante	-	aveuglante	-	16. agaçante	-	exaspérante	-	intense	-	horrible	-	intolérable	-	17. envahissante	-	rayonnante	-	pénétrante	-	transpercante	-	18. raide	-	engourdie	-	tendue	-	qui serre	-	qui arrache	-	19. fraîche	-	froide	-	glacée	-	20. tenace	-	nauséuse	-	épouvantable	-	atroce	-	à souffrir	-	le martyr	-	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> IAD _____ Commentaires : <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> LOCALISATION  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; width: fit-content; margin-left: auto;"> DURÉE constante - périodique - brève - </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"> Symptômes associés nausée - céphalées - étourdissements - vertiges - constipation - Notes : </td> <td style="width: 33%;"> Sommeil bon - irrégulier - peut pas dormir - Notes : </td> <td style="width: 33%;"> Apports alimentaires complets - partiels - insuffisants - aucun - Notes : </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Activités régulières partielles - minimales - aucune - Notes : </td> <td></td> </tr> </table>	Symptômes associés nausée - céphalées - étourdissements - vertiges - constipation - Notes :	Sommeil bon - irrégulier - peut pas dormir - Notes :	Apports alimentaires complets - partiels - insuffisants - aucun - Notes :	Activités régulières partielles - minimales - aucune - Notes :		
1. frémissement	-																																																																																																																																																																					
frisson	-																																																																																																																																																																					
pulsion	-																																																																																																																																																																					
bâillement	-																																																																																																																																																																					
martèlement	-																																																																																																																																																																					
2. secousse	-																																																																																																																																																																					
clignotement	-																																																																																																																																																																					
éclair	-																																																																																																																																																																					
3. piqure	-																																																																																																																																																																					
vipère	-																																																																																																																																																																					
transpercante	-																																																																																																																																																																					
poignard	-																																																																																																																																																																					
4. coupante	-																																																																																																																																																																					
tranchante	-																																																																																																																																																																					
lacérante	-																																																																																																																																																																					
5. pincement	-																																																																																																																																																																					
pesant	-																																																																																																																																																																					
tiraillement	-																																																																																																																																																																					
crampe	-																																																																																																																																																																					
broiement	-																																																																																																																																																																					
6. tiraillement	-																																																																																																																																																																					
arrachement	-																																																																																																																																																																					
torsion	-																																																																																																																																																																					
7. chaude	-																																																																																																																																																																					
brûlante	-																																																																																																																																																																					
bouillante	-																																																																																																																																																																					
comme marqué	-																																																																																																																																																																					
au fer rouge	-																																																																																																																																																																					
8. fourmillement	-																																																																																																																																																																					
démangeaison	-																																																																																																																																																																					
picochement	-																																																																																																																																																																					
piqure d'abeille	-																																																																																																																																																																					
9. sourde	-																																																																																																																																																																					
diffuse	-																																																																																																																																																																					
douloureuse	-																																																																																																																																																																					
pénible	-																																																																																																																																																																					
écrasante	-																																																																																																																																																																					
10. endolorie	-																																																																																																																																																																					
crispée	-																																																																																																																																																																					
écœurée	-																																																																																																																																																																					
teadue	-																																																																																																																																																																					
11. fatigante	-																																																																																																																																																																					
épuisante	-																																																																																																																																																																					
12. à soulever	-																																																																																																																																																																					
le cœur	-																																																																																																																																																																					
suffocante	-																																																																																																																																																																					
13. affreuse	-																																																																																																																																																																					
effroyable	-																																																																																																																																																																					
terrifiante	-																																																																																																																																																																					
14. épouvante	-																																																																																																																																																																					
écrasante	-																																																																																																																																																																					
harassante	-																																																																																																																																																																					
viciée	-																																																																																																																																																																					
à mourir	-																																																																																																																																																																					
15. déprimante	-																																																																																																																																																																					
aveuglante	-																																																																																																																																																																					
16. agaçante	-																																																																																																																																																																					
exaspérante	-																																																																																																																																																																					
intense	-																																																																																																																																																																					
horrible	-																																																																																																																																																																					
intolérable	-																																																																																																																																																																					
17. envahissante	-																																																																																																																																																																					
rayonnante	-																																																																																																																																																																					
pénétrante	-																																																																																																																																																																					
transpercante	-																																																																																																																																																																					
18. raide	-																																																																																																																																																																					
engourdie	-																																																																																																																																																																					
tendue	-																																																																																																																																																																					
qui serre	-																																																																																																																																																																					
qui arrache	-																																																																																																																																																																					
19. fraîche	-																																																																																																																																																																					
froide	-																																																																																																																																																																					
glacée	-																																																																																																																																																																					
20. tenace	-																																																																																																																																																																					
nauséuse	-																																																																																																																																																																					
épouvantable	-																																																																																																																																																																					
atroce	-																																																																																																																																																																					
à souffrir	-																																																																																																																																																																					
le martyr	-																																																																																																																																																																					
Symptômes associés nausée - céphalées - étourdissements - vertiges - constipation - Notes :	Sommeil bon - irrégulier - peut pas dormir - Notes :	Apports alimentaires complets - partiels - insuffisants - aucun - Notes :																																																																																																																																																																				
Activités régulières partielles - minimales - aucune - Notes :																																																																																																																																																																						

* Adaptation française de Suzanne Veilleux, Didier Sicard & André Bobuon.

Les mots utilisés se regroupent en quatre secteurs : 1 à 10 = sensoriel ; 11 à 15 = affectif ; évaluation = 16 ; divers = 17 à 20.
 La valeur du mot correspond à son rang dans la liste et le total des points est l'Index d'évaluation de la douleur (IED).
 L'intensité actuelle de la douleur (IAD) est calculée sur une échelle de 0 à 5. © R. Meizack, 1970.

Figure 5 : Une version française du McGill Pain Questionnaire. (32)

D. L'appréciation de la consommation médicamenteuse

Cette dernière approche est également importante car l'attitude thérapeutique en dépendra directement. Elle permettra de situer l'intensité de la douleur en fonction de sa résistance aux médicaments déjà utilisés, mais également d'analyser le comportement du patient vis à vis de ces thérapeutiques : surconsommation, rejet, banalisation. Certaines méthodes sont sophistiquées et certainement très précises, mais jamais utilisées en pratique quotidienne. Le M.Q.S. (Medication Quantification Scale) comprend des scores attribués à chaque médicament en fonction de sa classe (OMS) et de la dose administrée. La somme des différents scores donne un index quantitatif de l'ensemble du traitement. Cette méthode a été validée statistiquement ; elle est adaptée à l'évaluation des douleurs chroniques. (44)

En milieu hospitalier, en post-opératoire, certaines équipes ont montré que l'Analgésie Contrôlée par le Patient (ACP) pourrait être une méthode plus objective d'évaluation que l'observation du patient par le personnel médical ou paramédical. Cette hypothèse est basée sur le principe même de l'ACP : le patient déclenche une injection de morphiniques quand son niveau de douleur augmente. L'inconvénient est qu'en fonction de sa personnalité et de son niveau de compréhension, l'opéré n'utilise pas toujours la pompe comme il le devrait. Des études sont encore nécessaires afin d'accepter l'Analgésie Contrôlée par le Patient comme une méthode d'évaluation de la douleur. (32)

De nombreuses autres techniques d'évaluation de la douleur ont été mises en place au fil des années : des échelles affectives et émotionnelles, la projection de la douleur sur la silhouette, des questionnaires de qualité de vie, ou encore, des échelles plus spécifiques en fonction de l'âge du patient (enfants ou personnes âgées).

En ce qui concerne le patient cancéreux, la maladie grave dont il est atteint renforce en général l'amalgame inconscient "douleur-maladie". Évaluer la douleur du malade cancéreux c'est considérer ce symptôme comme une constante biologique méritant une évaluation régulière, plurijournalière afin de mieux prendre en charge le patient et sa maladie. (39)

Ainsi, la multiplication des échelles d'évaluation de la douleur témoignent qu'aucune n'est satisfaisante. En pratique courante, les échelles d'évaluation unidimensionnelles sont les plus fréquemment utilisées. Elles possèdent des avantages communs : la sensibilité, la simplicité d'utilisation et la rapidité d'interprétation. Leur inconvénient majeur est de réduire la douleur à une sensation simple caractérisée par une intensité, sans prendre en compte les facteurs psychosociologiques modifiant la perception douloureuse. Elles ne tiennent compte que du caractère subjectif de la douleur ce qui peut entraîner une sur ou une sous évaluation de la douleur par le malade. Nous pouvons citer en exemple deux malades : l'un est peu mobile, prostré avec un faciès figé et s'auto-évalue à 3 sur l'E.V.A. ; l'autre qui s'auto-évalue à 8 se lève et se mobilise très aisément.

Pour évaluer les différentes composantes de la douleur, il faut recourir à des échelles multidimensionnelles, qui ne sont pas toujours d'utilisation simple quand le patient n'est pas en possession de toutes ses facultés intellectuelles (32). En effet, elles sont complexes, longues et nécessitent une coopération et souvent un niveau intellectuel et culturel qui ne s'adressent pas à tous les patients. Certains patients déments, frustrés ou avec un niveau de vigilance insuffisant ne peuvent répondre qu'à des échelles de type E.V.A.

LES TRAITEMENTS DE LA DOULEUR

I. La lutte contre la douleur : une préoccupation ancestrale

Depuis au moins 2500 ans, le liquide extrait de la graine de pavot (*Papaver somniferum*) est utilisé pour calmer la douleur. (21)

Au 19^{ème} siècle, il était admis que l'excitation nerveuse était la composante principale de la perception douloureuse et qu'elle devait être combattue par la saignée, les applications froides, en particulier sur la tête, et que les médicaments n'avaient de valeur antalgique que dans la mesure où ils entraînaient le sommeil. C'est durant ce siècle que les chimistes purent extraire ou préparer la morphine (extraite de l'opium en 1806 par Saturner), la codéine (Robiquet en 1832), l'aspirine (Gerhardt en 1853), et le paracétamol (von Mering en 1893). Le 19^{ème} siècle peut ainsi être considéré comme l'aube d'une analgésie efficace. (7)

Depuis le début du 20^{ème} siècle, l'arsenal antalgique s'est diversifié et la volonté de lutter efficacement contre la douleur est grandissante. Dans les trois ou quatre dernières décennies de ce siècle, trois axes de recherche se sont imposés :

- l'exploration de la physiopathologie : elle conduit à la découverte des intermédiaires chimiques (prostaglandines...), des sites récepteurs opioïdes et des différents types de douleurs.

- l'étude pharmacologique des antalgiques : elle permet de mieux connaître les différents modes d'action des diverses molécules sur les différents sites. Ces études ont conduit à établir un classement par palier d'activité.

- la psychopathologie de la douleur : elle impose de prendre en compte non plus la douleur, mais l'être humain souffrant.

Ainsi, il a fallu un siècle, le 19^{ème}, pour passer des recettes antalgiques empiriques et de la posologie approximative, à une conception moderne de l'analgésie comportant des molécules définies, une posologie rigoureuse et une connaissance assez précise des effets indésirables. Au cours du 20^{ème} siècle, la

production de nouvelles molécules, la meilleure utilisation d'anciens antalgiques comme l'opium, dont la puissance n'a jamais été surpassée, ont permis de parfaire ce qui n'était qu'ébauché en 1900. Les travaux des dernières décennies de ce siècle ont intégré la psyché dans la perception de la douleur, permettant des actions thérapeutiques au long cours de plus en plus efficaces. (7)

II. Les traitements antalgiques

A. Règles générales : les trois paliers de l'O.M.S.

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) a proposé une méthode simple et validée de prise en charge de la douleur : elle est basée sur l'utilisation de médicaments non morphiniques, de produits morphiniques et d'autres appelés « adjuvants » ou « co-analgésiques ». L'O.M.S. a ainsi établi trois paliers de prescription des médicaments antalgiques (figure6) :

- le premier palier est celui des douleurs d'intensité faible ou modérée : il concerne les médicaments non morphiniques, essentiellement les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (A.I.N.S.) mais aussi le paracétamol.
- le second palier est celui des douleurs qui n'ont pas été soulagées avec des médicaments du palier 1, ou d'emblée de celles considérées comme modérées à fortes : il concerne les morphiniques dits « faibles ». Ces produits sont souvent associés à des antalgiques du palier 1 du fait d'une potentialisation de l'analgésie.
- le troisième palier correspond à des douleurs fortes ou violentes d'emblée ou qui n'ont pas été soulagées par les antalgiques des paliers précédents : il concerne les morphiniques dits « forts ». (8)

Des règles générales accompagnent ce classement :

- le passage d'un palier à un autre se justifie quand le traitement correctement prescrit et administré est insuffisant. Il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 heures à un palier qui s'avère inefficace. Des douleurs très intenses peuvent justifier d'emblée l'utilisation d'opioïdes forts.

- la voie d'administration à utiliser en priorité est la voie la plus simple, c'est à dire la voie orale.

- il faut prévenir la réapparition de la douleur et donc administrer l'antalgique à des horaires fixes en fonction de la demi-vie du médicament.
- le traitement antalgique doit être personnalisé et les doses adaptées individuellement grâce à une réévaluation rapprochée par les soignants.
- il faut rechercher et prévenir systématiquement les effets secondaires du traitement antalgique.

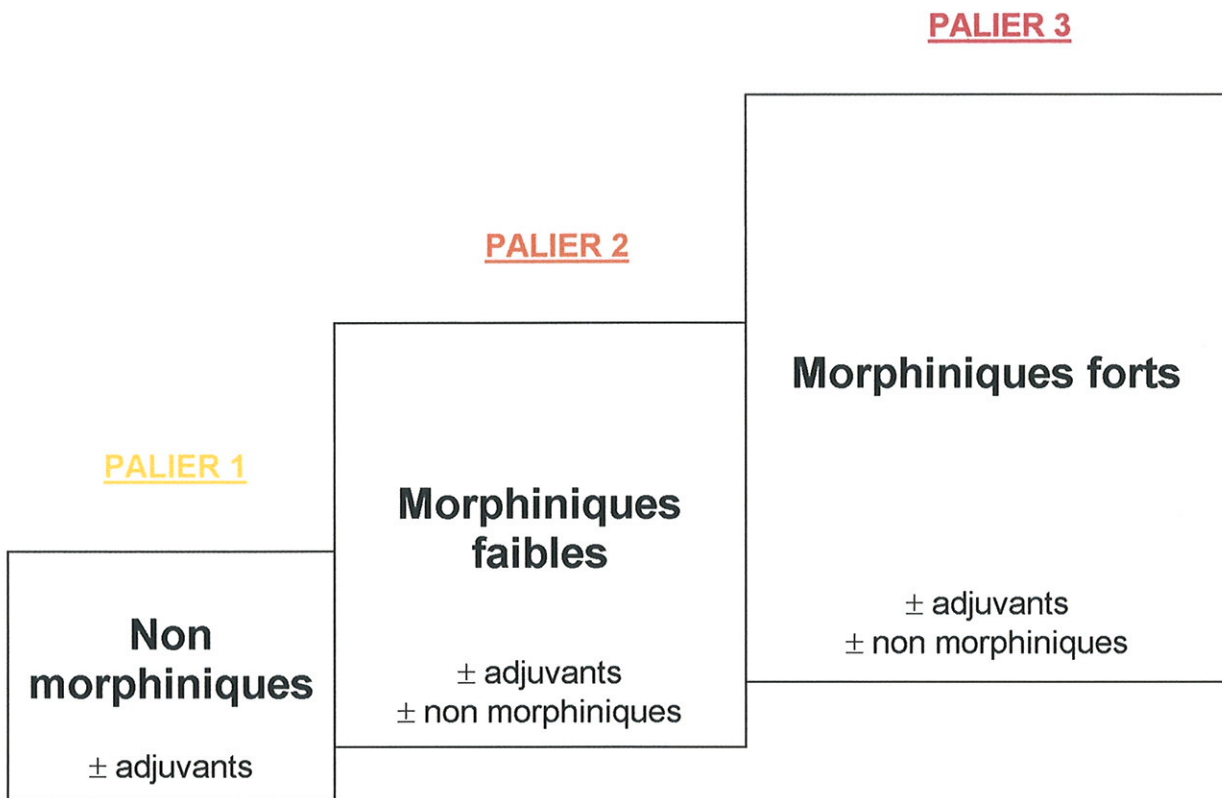


Figure 6 : Les trois paliers d'antalgiques selon l'O.M.S.

B. Les antalgiques non morphiniques

Il s'agit d'une famille pharmacologiquement hétérogène comprenant l'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (A.I.N.S.), le paracétamol et quelques autres produits (18). Ils constituent le premier palier du classement de l'O.M.S.

1. L'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Dès l'époque d'Hippocrate, les propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires d'extraits végétaux contenant des salicylés étaient connues et utilisées chez l'Homme. De nombreuses préparations avec de l'acide salicylique étaient réalisées à partir de l'écorce de saule (*Salix alba*). Plus tard, Félix Hoffman synthétisa chimiquement l'acide acétylsalicylique qui sera mis sur le marché en 1899 sous le nom de spécialité ASPIRINE®. (9)

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (A.I.N.S.) figurent parmi les médicaments les plus prescrits. Leurs propriétés antalgiques et anti-inflammatoires médiées par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en font des agents thérapeutiques de choix. (13)

a) Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

L'aspirine possède quatre propriétés :

- analgésique
- antipyrétique
- anti-inflammatoire
- anti-agrégante plaquettaire

Son action antalgique s'exerce vis-à-vis des douleurs par excès de nociception. L'hypothèse traditionnelle concernant le mécanisme d'action de ces produits est l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX) périphériques qui conduit à une diminution de la synthèse des prostaglandines, connues pour jouer un rôle sensibilisateur des nocicepteurs aux médiateurs algogènes impliqués dans la naissance du message nociceptif. Deux isoformes de la COX ont été identifiées : la COX 1 dite initialement constitutive et la COX 2 inductible.

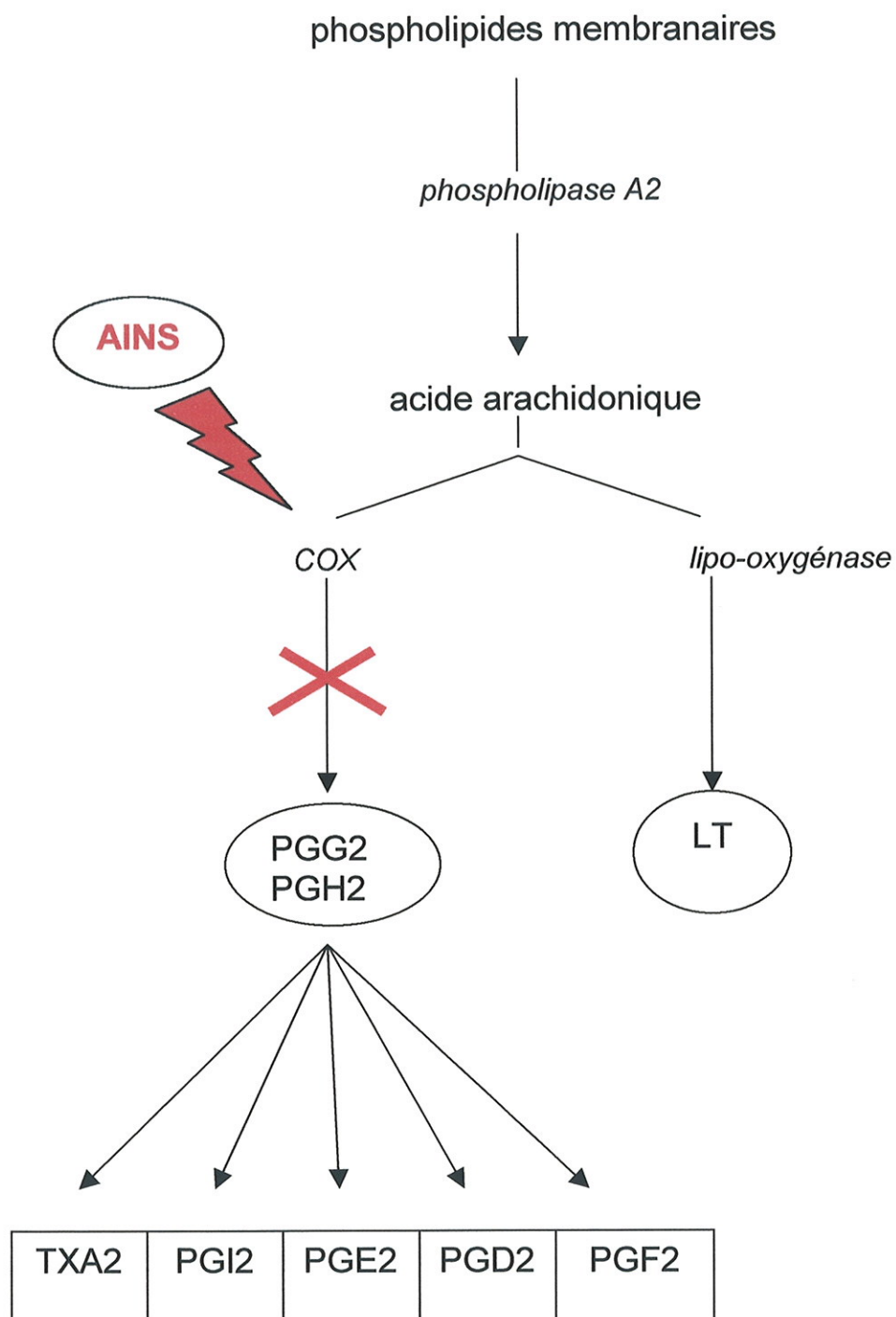


Figure 7 : schéma de la biosynthèse des prostaglandines

(LT : leucotriène ; PG : prostaglandine ; COX : cyclo-oxygénase ; TX : tromboxane ;
A.I.N.S. : anti-inflammatoires non-stéroïdiens)

Outre les effets sur la douleur et l'inflammation, les prostaglandines agissent à d'autres niveaux (9) :

- elles sont cyto-protectrices de la muqueuse gastroduodénale
- elles dérèglent le « thermostat » hypothalamique vers le haut (fièvre)
- elles provoquent une vasodilatation
- elles sont responsables des contractions de l'utérus lors de l'accouchement
- le thromboxane A2 (TXA2) et la prostacycline (PGI2) interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

Ces données physiologiques permettent d'expliquer les propriétés pharmacologiques des A.I.N.S. mais également leurs principaux effets indésirables.

b) Effets indésirables

Les **troubles digestifs** sont les effets indésirables des A.I.N.S. les plus fréquents. Ils se manifestent par des nausées, des gastralgies, des micro-saignements, voire des hémorragies digestives et des aggravations d'ulcères gastro-intestinaux. (9)

Un **syndrome hémorragique** avec augmentation du temps de saignement persistant 4 à 8 jours après l'arrêt du médicament peut également survenir lors d'un traitement par A.I.N.S.

Les A.I.N.S. peuvent aussi être responsables de l'apparition de **réactions allergiques** (éruption cutanées, bronchospasme, choc anaphylactique), d'une **toxicité rénale**, d'un **syndrome de Reye**, de **complications fœtales**, de **troubles neuro-sensoriels**, de **troubles hématologiques** de type cytopéniques et de **troubles hépatiques**.

c) Contre-indications et interactions médicamenteuses

Leurs contre-indications sont étroitement liées à leurs propriétés pharmacologiques et à leurs effets indésirables :

- allergie à l'aspirine et aux salicylés
- maladies ulcéreuses gastro-duodénales
- maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises, risques hémorragiques
- grossesse au 3^{ème} trimestre
- viroses (syndrome de Reye)

Deux associations médicamenteuses leur sont contre-indiquées :

- les antivitaminiques K (AVK)
- le méthotrexate

Compte tenu de leurs nombreux effets indésirables, notamment les troubles de l'hémostase et les troubles hématologiques de type cytotoxique, et compte tenu également de leurs contre-indications, ces antalgiques sont très peu utilisés dans un service d'hématologie clinique comme celui du C.H.U. de Limoges.

2. Le paracétamol

Actuellement, le paracétamol semble être l'antalgique et l'antipyrétique de première intention le plus connu et celui qui bénéficie de la plus grande sécurité d'emploi. Le paracétamol ou acétaminophène, dérivé du para-amino-phénol, est une molécule de synthèse. (9)

a) Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques

Le paracétamol est un faible inhibiteur des cyclo-oxygénase. Il possède également un effet central, confirmé par l'efficacité du paracétamol dans des modèles de douleur expérimentale non inflammatoire, chez l'animal comme chez l'Homme, après administrations systémiques et centrales. Les mécanismes de cet effet central pourraient être, à côté de l'effet inhibiteur des cyclo-oxygénases sans doute limité, de nature sérotoninergique. (18)

Le paracétamol est un antalgique et un antipyrétique très efficace. Son action antalgique est analogue à celle de l'aspirine, mais à la différence de cette dernière, le paracétamol ne possède pas d'activité anti-inflammatoire aux doses thérapeutiques.

b) Effets indésirables

Le paracétamol est globalement caractérisé par une bonne tolérance, si ce n'est quelques rares cas de **réactions allergiques**. Toutefois, son métabolite intermédiaire (N-acétyl-p-benzoquinone-imine, inactivé dès sa formation par conjugaison avec le glutathion) est potentiellement toxique pour les cellules hépatiques. En cas de surdosage, les réserves en glutathion s'épuisent et le

métabolite intermédiaire s'accumule pouvant entraîner une nécrose hépatique centrolobulaire (9). Si cette **toxicité hépatique** ne s'observe qu'en cas de surdosage, ce risque potentiel impose des précautions d'emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire, chez les sujets dénutris ou encore chez les enfants et les personnes âgées, pour lesquels les posologies doivent être bien adaptées.

c) Contre-indications et interactions médicamenteuses

Ses contre-indications sont limitées aux antécédents d'hypersensibilité (très rares) et à l'insuffisance hépatocellulaire.

Il ne présente pas d'association médicamenteuse contre-indiquée.

En revanche, son association avec des opiacés faibles (codéine ou dextropropoxyphène présents dans plusieurs spécialités) a un effet synergique sur l'antalgie. (18)

Il existe une prodrogue du paracétamol : le **propacétamol** qui est hydrolysé dans l'organisme en paracétamol actif. Le propacétamol est commercialisé sous le nom de spécialité PRO-DAFALGAN® disponible sous forme injectable intraveineuse à deux dosages différents : 1g et 2g. La voie parentérale est une pièce maîtresse dans la lutte contre la douleur lorsqu'elle est justifiée par l'urgence de soulager la douleur ou quand la voie orale n'est pas possible (45). C'est surtout à cause de son activité antipyrétique que le PRO-DAFALGAN® n'est utilisé dans le service d'hématologie clinique du C.H.U. de Limoges que chez les patients en soins palliatifs. Chez les autres patients, l'effet antipyrétique est dangereux car peut masquer une fièvre révélatrice d'un sepsis grave et retarder ainsi l'antibiothérapie.

Ainsi, en dehors des services d'hématologie, la commercialisation d'une forme injectable, son pouvoir antalgique comparable à celui de l'aspirine, et l'absence d'effets secondaires gastro-intestinaux et sur l'hémostase font du paracétamol un antalgique de palier 1 de choix, seul ou en association avec des opiacés. (30)

3. Les autres antalgiques de palier 1

D'autres antalgiques de palier 1, dénués de propriétés anti-inflammatoires, sont actuellement sur le marché :

- la floctafénine (IDARAC[®]) : il s'agit d'un analgésique périphérique pur sans effet antipyrétique ni anti-inflammatoire. La floctafénine appartient au groupe des fénines (dérivés de l' amino-4-quinoléine) dont elle reste le seul commercialisé en raison des risques importants d'accidents allergiques que cette classe thérapeutique peut entraîner, allant de l'urticaire à l'œdème de Quinck et au choc anaphylactique 10 à 60 minutes après l'ingestion. Devant les réactions d'hypersensibilité de cette classe, les prescriptions d'IDARAC[®] se sont faites de plus en plus rares au fil des années.

- la noramidopyrine (VISCERALGINE FORTE[®]) : il s'agit d'un analgésique-antipyrétique pyrazolé ayant un remarquable effet antalgique. Mais il peut engendrer une agranulocytose, indépendante de la dose, imprévisible, pouvant être mortelle. Cela conduit à rejeter la noramidopyrine en traitement de première intention.

- le néfopam (ACUPAN[®]) : il s'agit d'un analgésique non morphinique. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, les travaux expérimentaux sont en faveur d'une action centrale prédominante par inhibition du recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Il n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique et il possède une faible activité anticholinergique. ACUPAN[®] est disponible sous forme injectable.

C. Les antalgiques morphiniques

1. Pharmacologie des morphiniques

Les antalgiques morphiniques sont regroupés dans les paliers 2 et 3 de la classification de l'O.M.S.

Les effets de l'opium sont connus et utilisés par l'Homme depuis des siècles. Il a fallu attendre le début du 19^{ème} siècle pour que le principe actif de l'opium soit extrait par Serturmer qui le nomma morphine, puis quelques années plus tard vint la découverte de la codéine. Durant la première moitié du 20^{ème} siècle sont apparues les premières synthèses de différents morphiniques agonistes et agonistes-

antagonistes. La mise en évidence de récepteurs morphiniques date du début des années 1970, puis est apparue celle des endomorphines et enfin très récemment le clonage des trois récepteurs morphiniques principaux μ , δ , κ . Néanmoins malgré l'ancienneté de la connaissance des effets des opioïdes et la somme de travaux qui leur est consacrée, des interrogations persistent sur leur mécanisme précis d'action avec notamment l'impossibilité jusqu'à ce jour de dissocier l'analgésie de la dépression respiratoire. (11)

a) Les récepteurs des opiacés

Les dérivés de l'opium sont les antalgiques les plus puissants actuellement connus. Les opiacés exercent de nombreux effets parmi lesquels la sédation, la constipation et la dépression respiratoire sont les plus importants, mais leur action antalgique reste prédominante en s'exerçant directement sur le système nerveux central.

L'analgésie produite par les opiacés est due à leur action sur un site spécifique de la membrane des neurones appelé récepteur des opiacés. Ce récepteur peut être considéré comme un site d'action moléculaire commun aux divers opiacés. Les opiacés se fixent sur le site de reconnaissance avec une solidité variable. Cette solidité de fixation est appelée **affinité**. L'intensité de l'action analgésique de tel ou tel opiacé est corrélée à l'importance de son affinité pour le récepteur (23). Ainsi, plusieurs classes de récepteurs ont été définies en se fondant sur les affinités de fixation : μ (mu), δ (delta), κ (kappa), σ (sigma), ε (epsilon). Le nombre de types et de sous-types de récepteurs continue d'augmenter avec les publications. Ce sont les récepteurs μ et κ qui sont responsables de l'analgésie. Deux sous-types de récepteurs μ ont été mis en évidence : μ_1 et μ_2 . En fonction de leur affinité pour un récepteur mais également en fonction de leur activité intrinsèque, les morphiniques ont été classés en trois catégories :

- les **agonistes morphiniques** : ils stimulent à la fois les récepteurs μ et κ .
- les **agonistes partiels** : ils se lient aux récepteurs μ mais ils n'y ont qu'une activité limitée.
- les **agonistes-antagonistes morphiniques** : ils peuvent occuper à la fois les récepteurs μ et κ mais ils n'ont aucune activité intrinsèque sur les récepteurs μ . Ils sont donc agonistes κ et antagonistes μ .

L'image de « la clé dans la serrure » pour les interactions entre le dérivé morphinique et le récepteur, bien que certainement très simpliste, est intéressante : alors que les morphiniques agonistes et antagonistes ont chacun été décrits comme « capables de s'insérer » dans la serrure, seul l'agoniste est capable de « tourner le loquet ». (3)

Tableau 1 : classification des morphiniques en fonction de leur action au niveau des récepteurs

	Agonistes	Agonistes partiels	Agonistes-antagonistes
PALIER 2	codéine dihydrocodéine dextropropoxyphène tramadol		
PALIER 3	morphine péthidine hydromorphone fentanyl	buprénorphine	nalbuphine pentazocine

Les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes, à la différence des agonistes purs, ont un effet antalgique plafond qui est a priori un handicap à leur utilisation pour traiter la douleur. (8)

b) Propriétés pharmacologiques des morphiniques

☉ l'antalgie :

Par leur action sur le système nerveux central les morphiniques inhibent la transmission des messages nociceptifs. En effet, leur fixation sur les récepteurs μ et κ présents dans la corne postérieure de la moelle épinière aboutit à la diminution de la libération de neurotransmetteurs tels que la substance P et conduit également à une hyperpolarisation des neurones spinaux à l'origine des voies ascendantes. (18)

☉ la dépression respiratoire :

Il s'agit de l'effet indésirable, commun à tous les morphiniques, le plus redouté. La morphine ainsi que les morphinomimétiques provoquent une réduction dose-dépendante de la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Les morphiniques dépriment aussi les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire ce qui se traduit par une bradypnée. Cette **action dépressive respiratoire** évolue parallèlement à l'analgésie morphinique et elle est indissociable d'elle. Tous les morphinomimétiques exercent une dépression respiratoire de même intensité à dose équianalgésique.

☉ l'action sur le tube digestif :

Les **nausées** et les **vomissements** sont des effets indésirables fréquemment observés au cours d'un traitement morphinique puisqu'ils surviennent avec une fréquence de 20 à 60 % (11). Cette incidence est identique avec toutes les voies d'administration. Néanmoins, les morphiniques varient dans leur capacité à produire des nausées et des vomissements chez un individu donné, c'est pourquoi il est logique de changer de morphinique à dose équianalgésique quand ces effets indésirables surviennent, même si ces troubles régressent en général quand les administrations de morphinomimétiques sont renouvelées. (21)

La présence d'un grand nombre de récepteurs au niveau gastro-intestinal est responsable d'un retard à la vidange gastrique produite par l'atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore ce qui se traduit cliniquement par une **constipation**, présente chez presque 100% des patients traités par morphiniques. Bien que non vital, cet effet indésirable doit être pris en considération et nécessite un traitement prophylactique.

☉ la dépression de la toux :

Les morphiniques dépriment les centres de la toux. Cette action apparaît dès les plus faibles doses. Cette activité des morphiniques est utilisée à des fins thérapeutiques dans certaines spécialités. Elle permet la bonne tolérance des sondes trachéales. Mais en revanche, elle peut être considérée comme un effet

indésirable quand elle expose au risque d'encombrement bronchique nécessitant parfois une kinésithérapie respiratoire active quelle que soit la voie d'administration du morphinique. (11)

☉ la sédation :

Les morphiniques exercent une action dépressive sur le système nerveux central entraînant, outre l'antalgie et la dépression respiratoire, une sédation. Chez certains malades dont le traitement nécessite de fortes doses de morphiniques, la sédation peut s'avérer importante. A fortes doses, les opiacés entraînent une obnubilation. Cet effet indésirable est perçu différemment selon les patients : certains apprécient l'euphorie et la relaxation qui accompagnent le soulagement de la douleur, d'autres en revanche se plaignent de ne pas « être eux-mêmes » ou de ne pas « penser droit ». (21)

☉ l'action sur l'œil :

Les morphiniques exercent un **effet myotique** par stimulation centrale.

☉ la tolérance, la dépendance physique et l'assuétude : (11)

- La **tolérance**, dite aussi accoutumance, est définie comme la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets. En fait il est souvent difficile, en cas de douleurs chroniques ou de maladies évolutives, de distinguer l'accoutumance du renforcement du processus douloureux.

- la **dépendance physique** est un état physiologique caractérisé par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de l'administration de morphiniques. Ce syndrome se manifeste tout d'abord par des larmoiements, une rhinorrhée, des sueurs et une tachycardie. Puis surviennent des crampes abdominales, des tremblements, des nausées, des vomissements et une mydriase. Ce syndrome de sevrage peut exister lors d'un traitement prolongé par un morphinique et impose donc une réduction progressive des doses.

- l'**assuétude** ou « addiction » est une dépendance psychique qui implique une attitude compulsive. Quand le morphinique est prescrit de manière appropriée, l'assuétude d'origine iatrogène est exceptionnelle.

Ainsi, la crainte d'induire une toxicomanie chez les patients douloureux lors d'un traitement morphinique n'est pas justifiée et ne doit pas limiter leur prescription. Il est toutefois nécessaire d'appréhender la personnalité, le contexte de vie et les antécédents d'abus médicamenteux des patients avant prescription de ces produits.

c) Les contre-indications et interactions médicamenteuses communes à tous les morphiniques (8)

Ces propriétés pharmacologiques et ces effets indésirables induisent de nombreuses **contre-indications** à un traitement morphinique. Ces contre-indications communes à tous les morphiniques peuvent être résumées comme suit :

- > insuffisance respiratoire décompensée
- > insuffisance hépato-cellulaire sévère
- > épilepsie non contrôlée
- > traumatisme crânien et hypertension intracrânienne
- > allaitement

Il existe également quelques **associations médicamenteuses contre-indiquées** qui sont communes à tous les morphiniques :

- > il ne faut jamais associer un agoniste pur avec un agoniste partiel ou un agoniste-antagoniste. En effet, leurs administrations simultanées entraîneraient une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs accompagnée d'un syndrome de sevrage.
- > inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (I.M.A.O.) sélectifs ou non.

2. Les antalgiques de palier 2 ou morphiniques faibles

Ce sont tous des agonistes des récepteurs μ . Ces produits sont souvent associés à des médicaments non morphiniques afin d'obtenir une action additive. Dans les paragraphes suivants nous allons aborder ces différents antalgiques en précisant pour chacun les spécialités que nous retrouverons ultérieurement dans notre étude.

a) La codéine

La codéine est un dérivé méthylé de la morphine. Il semble acquis que la codéine exerce son activité antalgique par fixation sur les récepteurs μ mais également par l'intermédiaire de produits issus de sa biotransformation hépatique : dix pour cent de la codéine sont transformés en morphine. (18)

Après une administration de codéine par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes et sa durée d'action est de 4 à 6 heures.

Il a été démontré que son association avec le paracétamol conduisait à un effet synergique ; c'est pourquoi elle se retrouve souvent associée avec ce dernier dans des spécialités comme EFFERALGAN CODEINE[®] (comprimés effervescents à 500 mg de paracétamol et 30 mg de codéine).

b) La dihydrocodéine

La dihydrocodéine est un dérivé méthylé et dihydrogéné de la morphine. C'est un analogue semi-synthétique de la codéine. Elle est disponible sous une forme orale à libération prolongée : DICODIN[®] (comprimés à 60 mg de dihydrocodéine). Cette forme à libération prolongée a une durée d'action de 12 heures et permet ainsi une administration orale biquotidienne. (1)

c) Le dextropropoxyphène

Il s'agit d'un dérivé synthétique de la méthadone. Sa concentration plasmatique maximale apparaît environ 2 heures après son ingestion et sa durée d'action est de 4 à 6 heures. Comme pour la codéine, son association avec le paracétamol conduit à un effet synergique. Nous le retrouvons dans PROPOFAN[®] (comprimés à 400 mg de paracétamol, 27 mg de dextropropoxyphène et 30 mg de caféine) ainsi que dans DIANTALVIC[®] (gélules à 400 mg de paracétamol et 30 mg de dextropropoxyphène).

d) Le tramadol (14, 18, 29)

Le tramadol est un antalgique central dont l'efficacité aux doses thérapeutiques est due à un double mécanisme d'action :

- un effet opioïde agoniste morphinique lié à sa fixation sur les récepteurs opioïdes induisant une inhibition et une modulation de la sensation douloureuse au niveau du système nerveux central.

- un effet monoaminergique central dû à une inhibition de la recapture synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, et donc à une potentialisation de l'action des systèmes antinociceptifs endogènes (sérotoninergique et adrénergique).

Le tramadol est le principe actif de la gamme TOPALGIC® (introduite sur le marché français en 1997) :

- gélule à 50 mg d'une durée d'action de 4 à 6 heures
- comprimés à libération prolongée dosés à 100, 150 ou 200 mg d'une durée d'action de 12 heures
- ampoules injectables à 100 mg/2 ml réservées au secteur hospitalier.

C'est le seul antalgique de palier 2 disponible sous forme injectable.

3. Les antalgiques de palier 3 ou morphiniques forts

a) La morphine (8, 11)

La morphine reste le chef de file des opioïdes et le produit de référence proposé par l'O.M.S. Elle est agoniste pur des récepteurs aux opiacés. Son administration est possible par plusieurs voies:

- la voie orale :

Elle reste la voie à privilégier pour certains. La résorption de la morphine administrée par voie orale est importante et rapide, mais la biodisponibilité de cette voie n'est en moyenne que de 30 pour cent. Cette faible biodisponibilité s'explique par un effet de premier passage hépatique et peut varier considérablement d'un patient à l'autre. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 30 minutes et sa durée d'action est de 4 heures. Des formulations à libération prolongée permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces pendant 12 heures et donc de diminuer le nombre de prises à deux par jour. Mais avec ces formulations le pic de concentration plasmatique apparaît au bout de 1 à 3 heures et impose par conséquent une prise de morphine à libération immédiate simultanément. SKENAN LP® se présente sous la forme de gélules à libération prolongée contenant des microgranules de sulfate de morphine pouvant être facilement mélangés à une alimentation semi-solide ou administrés par sonde gastrique. SKENAN LP® est disponible en plusieurs dosages : 10, 30, 60, 100 ou 200 mg.

La morphine à libération immédiate n'était disponible que sous forme de préparation magistrale (potion de morphine) jusqu'en 1999 date à laquelle est apparu sur le marché français ACTISKENAN®. Ce dernier se présente sous la forme de

gélules contenant des microgranules de sulfate de morphine dosés à 5, 10, 20 ou 30 mg.

- la voie parentérale :

La résorption de la morphine administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée est rapide mais inconstante, les pics de concentration pouvant survenir entre 4 minutes et 1 heure. L'administration intramusculaire étant douloureuse elle est à proscrire au profit de la voie sous-cutanée. La voie intraveineuse permet un soulagement de la douleur en urgence car la concentration plasmatique est quasiment d'emblée maximale. La durée d'action de la morphine administrée par voie parentérale est de 4 à 6 heures.

b) La péthidine

La péthidine est un analgésique morphinique agoniste pur de synthèse. Elle a une action antalgique moins puissante que celle de la morphine. Son métabolite principal, la norpéthidine, est deux fois moins analgésique que la péthidine et est convulsivante. La péthidine existe sous forme de solution injectable, administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse lente, dosée à 100 mg/2 ml et dont la durée d'action est de 4 à 6 heures : DOLOSAL®

c) L'hydromorphone (35, 40)

L'hydromorphone est un agoniste opioïde pur des récepteurs μ . Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la morphine, dont les effets secondaires, bien que similaires, peuvent être de moindre intensité que ceux de la morphine. L'hydromorphone est un métabolite de la morphine, de la codéine et de la dihydrocodéine. L'hydromorphone a été commercialisée en 2000 sous le nom de spécialité SOPHIDONE® présentée sous la forme de gélules à libération prolongée dosées à 4, 8, 16 ou 24 mg, d'une durée d'action de 12 heures. SOPHIDONE LP® est indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. La puissance antalgique de l'hydromorphone est 7.5 fois plus élevée que celle de la morphine.

d) Le fentanyl (15, 18, 19)

Le fentanyl est un analgésique morphinique de synthèse. Sa structure chimique s'apparente à celle de la péthidine. En pharmacologie il se comporte comme un

agoniste des récepteurs à la morphine. Il est commercialisé en France depuis 1997 sous le nom de spécialité DUROGESIC® qui permet une administration transdermique du produit. DUROGESIC® se présente donc sous la forme de dispositifs transdermiques permettant une libération systémique continue de fentanyl pendant 72 heures à raison de 25, 50, 75 ou 100 µg/h en fonction des dosages. Après application du système transdermique, le fentanyl est détectable dans le sang après un délai de 1 à 2 heures. Le délai nécessaire entre la première application du dispositif transdermique et l'obtention de la concentration plasmatique maximale varie considérablement d'un malade à l'autre et est en moyenne de 24 heures. Une fois atteinte, la concentration plasmatique maximale reste globalement stable pendant 72 heures. En bref, après l'application d'un patch de DUROGESIC®, l'analgésie apparaît avec un délai de 8 à 16 heures et persiste pendant 12 à 24 heures après l'ablation du patch. Les effets indésirables sont ceux classiquement rencontrés avec les antalgiques morphiniques avec cependant moins de constipation et de somnolence (35). Ainsi, lors de l'application du premier dispositif transdermique, du fait de son long délai d'action, il convient d'utiliser DUROGESIC® en co-prescription avec un antalgique d'action immédiate ; puis, dans un second temps, quand l'effet antalgique souhaité est atteint, le dispositif peut être prescrit en monothérapie en cas de douleurs stables et doit être remplacé tous les trois jours.

e) La buprénorphine (11, 31, 36)

La buprénorphine est un morphinique semi-synthétique qui se caractérise par une activité agoniste partielle des récepteurs μ . La biodisponibilité de la buprénorphine par voie orale est très faible, de l'ordre de 15 %, due à un effet de premier passage hépatique ce qui a permis de développer une autre voie d'administration : la voie sublinguale qui permet d'obtenir une biodisponibilité de l'ordre de 75 %. Après administration de buprénorphine par voie sublinguale, le produit est dosable dans le plasma dès la 30^{ème} minute et le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. L'analgésie persiste durant 6 à 8 heures. Son action agoniste partielle explique l'existence d'un effet antalgique plafond. Elle est présente dans la spécialité TEMGESIC® en ampoule injectable de 0.3 mg (administration intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée) et en glossettes sublinguales de 0.2 mg.

f) La nalbuphine et la pentazocine

Les effets pharmacologiques de la nalbuphine et de la pentazocine sont caractérisés par leurs propriétés agonistes des récepteurs κ et antagonistes des récepteurs μ . Il existe un effet antalgique plafond pour des doses au-delà desquelles l'antalgie n'augmente plus.

La pentazocine est commercialisée sous le nom de spécialité FORTAL[®] présentée en ampoule injectable en intramusculaire dosée à 30 mg/ml. L'effet antalgique apparaît dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection et persiste en moyenne 3 heures. La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre et impose donc d'évaluer la posologie en fonction des besoins du patient.

Le nom commercial de la nalbuphine est NUBAIN[®] présenté sous la forme d'ampoules injectables dosées à 20 mg/2 ml. L'analgésie apparaît en 2 à 3 minutes par voie intraveineuse et en 15 à 30 minutes par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La durée de l'analgésie est de 4 heures en moyenne.

4. Conclusion

L'utilisation d'un opiacé s'évalue sur le rapport efficacité/tolérance. Si ce rapport n'est pas satisfaisant, il est conseillé de changer d'opiacé en respectant les doses équianalgésiques que nous détaillerons ultérieurement au cours de notre étude.

Une stratégie thérapeutique consiste également à ajouter sur un traitement morphinique de fond des doses ponctuelles, appelées interdoses, dans l'objectif de mieux couvrir d'éventuels paroxysmes douloureux. Ces interdoses permettent de ne pas augmenter la posologie du traitement continu, suffisante pour neutraliser le fond douloureux, et d'éviter ainsi la survenue d'effets indésirables. Les nouvelles formes de morphine à libération immédiate (ACTISKENAN[®]) sont particulièrement opportunes ici. Le traitement de fond doit bien sûr être modifié si la plainte douloureuse justifie un nombre trop élevé d'interdoses. (18)

D'autre part, l'utilisation de formes à libération prolongée implique l'administration simultanée de formes à libération immédiate afin de couvrir le délai d'apparition de l'analgésie induite par le morphinique à action prolongée.

Une seule médication peut s'avérer insuffisante pour produire une analgésie totale, l'efficacité étant souvent limitée par un effet plafond ou par des effets

secondaires survenant à des doses thérapeutiques. De ce fait l'administration d'associations d'antalgiques de différents paliers a été encouragée. Le but de cette pratique est de profiter de l'effet additif voire synergique de deux ou plusieurs drogues, pour améliorer la qualité de l'analgésie, ou réduire les doses de l'antalgique principal (le plus souvent morphinique) et secondairement ses effets indésirables.

D. Les avancées de ces dernières années

1. La morphine à action immédiate

Comme nous l'avons précisé précédemment, la morphine à action immédiate n'existait que sous la forme de préparations magistrales (morphine buvable). L'apparition sur le marché en 1999 de deux spécialités (ACTISKENAN[®] et SEVREDOL[®]) a permis de faire un bon en avant considérable concernant la prise en charge de la douleur tant dans le milieu hospitalier qu'en ambulatoire. Ces produits peuvent être utilisés :

- en cas de douleurs aiguës intenses.
- pour initier un traitement antalgique de palier 3 quand la situation clinique fait préférer l'utilisation d'une forme à libération immédiate.
- en cas de pics douloureux non contrôlés se surajoutant à une douleur de fond.

2. La voie transdermique (5,19, 35)

Depuis 1997 un traitement morphinique est disponible par voie transdermique : DUROGESIC[®]. L'administration de fentanyl par voie transdermique présente certains avantages par rapport aux autres voies d'administration :

- facilité d'utilisation : la pose d'un patch est plus facile et requiert moins de matériel que l'administration par voie parentérale.
- continuité de la délivrance du principe actif pendant 3 jours.
- disponibilité de la voie : les voies parentérale et orale ne sont pas toujours possibles.
- technique d'administration non invasive.

- persistance de l'effet antalgique durant 12 à 24 heures après le retrait du patch.
- coût : d'après une étude prospective réalisée en 1996, l'utilisation du dispositif transdermique de fentanyl permettrait une diminution du coût total journalier moyen en milieu hospitalier. (38)

Mais le dispositif transdermique présente également quelques inconvénients qui ne sont pas insurmontables :

- délai prolongé avant l'apparition de l'activité antalgique lors de la première pose, nécessitant l'administration simultanée d'un morphinique à action immédiate.
- nécessité de recourir, comme avec les autres formes à action prolongée, à des interdoses en cas d'accès douloureux.
- intolérance locale à l'adhésif du dispositif.

Ainsi, l'apparition de cette nouvelle voie d'administration des morphiniques constitue un progrès considérable dans la gestion de la douleur car elle permet surtout d'améliorer le confort du malade tout en luttant efficacement contre la douleur.

3. L'analgésie contrôlée par le patient : ACP (10, 34)

Les premiers essais d'ACP (PCA en anglais : Patient Controlled Analgesia) datent de la fin des années 1960. Il s'agit d'un système informatisé de perfusion d'analgésiques qui permet une titration continue de la dose nécessaire par le patient lui-même. Cette technique utilise des pompes électroniques, contrôlées par un microprocesseur. Dès que le patient en ressent le besoin, il déclenche le système en appuyant sur un bouton. L'appareil délivre alors une quantité d'analgésique qui a été déterminée par le médecin. Ces pompes disposent de plusieurs systèmes de sécurité qui ne permettent l'administration suivante qu'après une période réfractaire. La période réfractaire, la perfusion continue et la dose horaire maximale peuvent être réglées sur la plupart des pompes.

La maîtrise de l'analgésie diminue la douleur et l'anxiété du patient ; toutefois, il faut savoir que l'ACP est tributaire de la coopération du malade et que si pour des

raisons physiques ou psychiques le malade ne peut ou ne veut pas participer, la contre-indication à son utilisation est absolue.

Globalement, les résultats actuels montrent que l'ACP est efficace et bien acceptée par les patients et qu'elle peut aussi améliorer les traitements conventionnels.

III. Les traitements médicamenteux non antalgiques

A. Les psychotropes

C'est sans doute la traditionnelle insensibilité de beaucoup de douleurs chroniques aux analgésiques « classiques » qui a conduit le thérapeute à prescrire des psychotropes dans un contexte où le psychisme peut avoir un impact important.

1. Les antidépresseurs

Seulement trois ans après sa commercialisation en 1957, l'imipramine était utilisée avec succès dans ce contexte pathologique. De nombreuses études ont conclu que globalement les patients traités par antidépresseurs ressentent moins de douleurs que ceux ayant reçu un placebo. Toutefois, il convient de pondérer ces conclusions par le fait que l'amélioration n'est ni systématique chez tous les patients ni forcément absolue pour un patient donné. Certains échecs font dire à certains qu'il s'agit d'analgésiques modestes tout en reconnaissant qu'ils sont utiles. Aujourd'hui, l'indication principale des antidépresseurs est la douleur neurogène et particulièrement celle des neuropathies périphériques. Les antidépresseurs sont assez fréquemment utilisés dans le contexte des douleurs néoplasiques. Ils appartiennent au groupe des « co-analgésiques » ou « adjuvants » proposé par l'O.M.S. dans son échelle de prise en charge de la douleur. Le bénéfice thérapeutique dépendrait d'un effet analgésique spécifique dont le mécanisme reste à élucider. Il pourrait impliquer une action spinale et supraspinale avec une

intervention monoaminergique et opioïdergique (17). Aux doses nécessaires pour traiter la douleur ils n'ont pas d'effet toxique et sont en général bien tolérés. De plus l'imipramine (ANAFRANIL®) et l'amitriptyline (LAROXYL®) sont sédatives, propriété intéressante car les douleurs entraînent souvent des insomnies. (22)

2. Les antiépileptiques

Ce sont avec les antidépresseurs, les traitements non antalgiques les plus utilisés dans la prise en charge des syndromes douloureux. Actuellement la carbamazépine (TEGRETOL®) est utilisée en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques lancinantes. D'autres anticonvulsivants comme la phénytoïne (DI-HYDAN®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) sont également très efficaces. (17)

3. Les autres psychotropes

La réduction de l'anxiété par des anxiolytiques peut au moins améliorer la composante affective de la douleur. Les neuroleptiques quant à eux ont pu être utilisés dans le traitement des douleurs chroniques, mais les études contrôlées sont peu nombreuses et leur place dans la thérapie antalgique doit être précisée par des études adéquates. (17)

Ainsi parmi les psychotropes utilisés, seuls les antidépresseurs ont réellement fait preuve d'un certain mérite dans le traitement des douleurs, chroniques notamment, bien que leur efficacité ne soit pas absolue. L'intérêt des autres classes n'est pas, sauf cas particulier, évident.

B. Les anti-histaminiques

Les antihistaminiques possèdent un certain effet antalgique. Les indications thérapeutiques de cette classe de médicaments ne sont pas bien définies. C'est l'hydroxyzine (ATARAX®) qui a été le plus étudié. Les antihistaminiques ont été initialement introduits dans le traitement de la douleur en raison de leurs effets

sédatifs et de leur action myorelaxante. Les mécanismes d'action antalgique des antihistaminiques ne sont pas connus et de plus cette action antalgique n'est pas une propriété de tous les antihistaminiques. (22)

C. Les agonistes alpha 2 adrénergiques (6)

Seule la clonidine (CATAPRESSAN®) a fait l'objet d'études nombreuses et d'une utilisation clinique dans le domaine de l'analgésie postopératoire notamment. L'analgésie obtenue par la clonidine a été démontrée dans des études contre placebo. Les récepteurs alpha 2 adrénergiques ont été identifiés au niveau de la corne postérieure de la moelle. Ces récepteurs sont physiologiquement activés par la noradrénaline libérée par les voies inhibitrices descendantes. La noradrénaline inhibe l'activité des neurones nociceptifs de la corne postérieure et la libération de substances P. Les agonistes spécifiques alpha 2 adrénergiques ont le même type d'action. De plus ils renforcent la dépression de la transmission nociceptive ou l'analgésie produites par d'autres agents pharmacologiques. Ainsi, l'administration simultanée d'un agoniste alpha 2 adrénergique et d'un opiacé augmente l'effet analgésique de ce dernier.

IV. Les traitements non médicamenteux de la douleur (24)

Pour la plupart des médecins, les antalgiques sont la clé de voûte du traitement de la douleur car ils ont prouvé leur efficacité, sont facilement disponibles et d'utilisation pratique. Cependant, quelques malades et quelques médecins ne sont pas satisfaits par une utilisation prolongée des antalgiques, et c'est pourquoi des méthodes non médicamenteuses de traitement de la douleur se sont développées.

- la stimulation nerveuse électrique transcutanée (SNET) :

Cette méthode a été très utilisée depuis 1965 à la suite de l'intérêt soulevé par l'hypothèse du passage spinal contrôlé (gate control theory) de Melzack et Wall qui démontrait que les afférences primaires de gros calibres exerçaient un effet inhibiteur

spécifique sur les neurones de transmission de la douleur de la corne dorsale. Ils avaient prédit que la stimulation sélective des afférences de gros calibre dans les nerfs périphériques inhiberait la douleur. A ce jour, l'effet analgésique spécifique de la SNET n'a pas été démontré. Parmi les techniques non médicamenteuses de traitement de la douleur, la SNET repose sur les bases théoriques les plus solides et elle a suscité les études cliniques les plus convaincantes.

- les méthodes chirurgicales impliquant des stimulations électriques :

La démonstration expérimentale et clinique de l'effet analgésique de l'excitation des afférences myélinisées de gros calibres a donné naissance à la technique d'implantation chirurgicale d'électrodes de stimulation sur un nerf périphérique. En raison de la fréquence des complications cette méthode a peu d'indications.

- l'acupuncture :

Cette méthode thérapeutique connue dans la Chine ancienne constitue un système complet de soins « médicaux » qui considère les maladies comme un trouble de l'équilibre entre deux forces fondamentales universelles : le yin et le yang. Il est très difficile de mettre en œuvre une étude en double aveugle pour conclure des effets antalgiques de l'acupuncture. En conséquence, l'hypothèse que l'analgésie par acupuncture soit un effet placebo ne peut être exclue.

- les méthodes cognitives et comportementales :

Ces méthodes ont été largement utilisées pour traiter la douleur, mais elles ne sont pas normalisées. Chaque thérapeute possède sa propre technique qu'il ajuste à la personnalité du patient, à la nature et la localisation de la douleur. L'hypnose, l'imagerie mentale et les techniques de relaxation font partie de ces techniques.

- les méthodes d'ablation sur les voies nociceptives :

La chirurgie d'ablation est souvent suivie d'échecs ou n'entraîne que des soulagements transitoires. Ces méthodes se compliquent souvent d'effets secondaires irréversibles parmi lesquels la faiblesse musculaire. Actuellement les indications de la chirurgie ablatrice sont peu nombreuses. Les méthodes chirurgicales de neurolyse et d'ablation sont utilisées principalement chez des malades dont l'espérance de vie est limitée.

Ainsi ces dernières années ont été marquées par la diversification des voies d'administration et notamment la voie transdermique, la mise au point de spécialités morphiniques à libération immédiate et l'utilisation de l'auto-administration contrôlée par le patient, qui ont permis d'améliorer sensiblement le confort des patients.

La recherche thérapeutique dans le domaine de l'analgésie fait actuellement l'objet d'un nombre considérable de travaux. Deux grands types d'approche peuvent schématiquement être distingués : le premier vise à optimiser l'utilisation de classes de molécules dont les propriétés antalgiques sont bien connues et le second a pour objectif la mise au point de nouvelles classes thérapeutiques. La synthèse d'antagonistes spécifiques des récepteurs de la bradykinine, les analogues de la capsaïcine (neurotoxine interagissant sélectivement avec les nocicepteurs) et les antagonistes des récepteurs NMDA/non NMDA (dont l'activation entraînerait une cascade d'évènements intracellulaires modifiant les propriétés électrophysiologiques des neurones nociceptifs) constituent actuellement des voies de recherche intéressantes. (2)

CONSOMMATION DES
ANTALGIQUES OPIACES DANS
LE SERVICE D'HEMATOLOGIE
CLINIQUE ET DE THERAPIE
CELLULAIRE DU C .H.U. DE
LIMOGES

MATERIEL ET METHODE

I. Unité de lieu : le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges

A. Présentation du service

Le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges, se compose de 4 secteurs ou unités fonctionnelles (U.F.) où les patients sont répartis en fonction de leur pathologie et de son évolution :

- **l'U.F. 1007** : il s'agit du secteur de réanimation constitué de 10 chambres individuelles (10 lits) dont 4 à flux laminaire. Dans cette U.F. qui accueille les patients souffrant de pathologies aiguës type leucémies, greffes et nécessitant des traitements particulièrement lourds (chimiothérapie), les principales douleurs sont celles liées aux leucémies aiguës (LA), aux complications infectieuses, aux mucites et à quelques soins palliatifs.

- **l'U.F. 1012** : elle dispose de 15 lits (2 chambres seules, 1 chambre à 3 lits et 5 chambres à 2 lits). Ce secteur accueille les patients souffrant de maladie chronique type myélome.

- **l'U.F. 1010** : l'hôpital de jour. Elle met à disposition 15 lits. Il s'agit d'un secteur s'occupant de pathologies ambulatoires lymphoïdes ou myéloïdes et de soins palliatifs. Certains patients peuvent être hospitalisés dans ce secteur par saturation des autres U.F.

- **l'U.F. 1030** : il s'agit d'une U.F. de consultation où la prescription d'antalgiques se fait sur ordonnance sécurisée pour l'extérieur. Par conséquent elle n'a pas concerné notre étude.

B. Evaluation de la douleur dans le service

Depuis le mois de septembre 1999, le service a mis en place au pied du lit du malade, des fiches d'évaluation de la douleur (annexe 1). Elles permettent de répertorier des informations sur le patient et sur les caractères de sa douleur d'un

côté. De l'autre côté se trouve un tableau qui permet de surveiller l'évolution de la douleur du patient ainsi que les éventuels effets secondaires de son traitement. Le personnel soignant remplit ce tableau en s'aidant d'une E.V.A. Cette évaluation linéaire pluriquotidienne au lit du malade a pour but de mieux évaluer la douleur dans le temps à fin de repérer les modifications nycthémérales de la douleur et selon les évènements de la journée (repas, soins, visites). Cette évaluation multidisciplinaire (aide-soignants, infirmières, médecins) permet d'avoir un support dans l'adaptation thérapeutique et pour la discussion d'équipe dans le service. Le but de notre travail est d'étudier l'évolution de la consommation des antalgiques dans le service, afin de constater un éventuel changement dans les habitudes de prise en charge de la douleur, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, depuis la mise en place de ces fiches de surveillance de la douleur. Pour cela nous avons étendu notre étude sur 5 années : 2 ans avant et 2 ans après la mise en place des fiches évaluatives de la douleur dans le service.

II . Extraction des données

Nous avons accédé à la consommation d'antalgiques du service depuis ces 5 dernières années à la pharmacie centrale du C.H.U. En effet, la pharmacie centrale possède un système informatique qui répertorie la plupart des médicaments distribués dans tous les services du C.H.U., spécialités par spécialités et U.F. par U.F. Nous avons ainsi obtenu la consommation des antalgiques de palier 1, 2 et 3 dans les U.F. 1007, 1012 et 1010 pour les années 1997, 1998, 1999, 2000 et 2001, ainsi que les dépenses correspondantes.

En ce qui concerne la potion de morphine, nous n'avons pas procédé de même car sa délivrance aux divers services n'est pas comptabilisée par informatique. Nous avons alors extrait ces données des ordonnanciers manuels. L'U.F. du service pour laquelle la potion de morphine est destinée n'y étant pas systématiquement précisée, nous avons recueilli la totalité des potions distribuées dans le service puis nous l'avons répartie sur les différentes U.F. Pour cela, nous avons considéré que l'U.F. 1010 n'en utilise jamais et que les U.F. 1007 et 1012 en font une consommation équivalente.

Malheureusement, ces données ne peuvent s'avérer parfaitement exhaustives car certains médicaments ne sont pas comptabilisés du fait de leur faible

coût, ce qui est le cas par exemple du DAFALGAN®. Mais, ceci ne concerne qu'une minorité de médicaments.

III. Equivalences analgésiques

A. Méthode

Afin d'étudier l'évolution de la prise en charge de la douleur au fil de ces cinq dernières années dans les différentes U.F., le pouvoir antalgique de chaque spécialité doit être comparable. C'est pourquoi nous avons ramené ces données à une unité commune : **l'équivalent morphine**.

Ainsi, pour chaque spécialité, nous avons calculé la quantité de principe actif (PA) consommé en fonction de sa composition. Puis, à partir de la consommation de PA, et en fonction de sa voie d'administration, nous avons converti ces données en milligrammes de morphine par voie orale.

Voici un exemple de ce cheminement avec la consommation de morphine injectable en 1998 dans l'U.F.1007 :

Cette année là, l'U.F. 1007 a consommé :

- 1505 ampoules de morphine à 10 mg/ml \Rightarrow soit 15050 mg
- 7 ampoules de morphine à 50 mg/ml \Rightarrow soit 350 mg
- 2 ampoules de morphine à 100 mg/ml \Rightarrow soit 200 mg
- 2 ampoules de morphines à 400 mg/ml \Rightarrow soit 800 mg

D'où une consommation de morphine injectable de :

$$15050+350+200+800=16400 \text{ mg}$$

Sachant que la morphine injectable, dans le service d'hématologie clinique, est administrée par voie intra-veineuse (IV) et que le facteur de conversion (FC) pour obtenir une dose équivalente de morphine VO (voie orale) à partir de la morphine IV est FC = 3

$$16400 \text{ mg morphine IV} \Leftrightarrow 49200 \text{ mg morphine VO}$$

B. Les facteurs de conversion

Le pouvoir analgésique de la plupart des antalgiques peut être comparé à celui de la morphine VO par l'intermédiaire d'un facteur de conversion (FC).

Ce facteur de conversion n'existant pas pour certaines molécules antalgiques, nous avons utilisé la méthodologie suivante pour notre étude :

- les antalgiques de palier 1 : le paracétamol, la floctafénine et le néfopam ne possédant pas d'équianalgésie avec la morphine, nous ne ferons par conséquent qu'un bref commentaire de la consommation des antalgiques de palier 1 à partir des données de la pharmacie centrale.

- les antalgiques de palier 2 associés au paracétamol : il s'agit du DIANTALVIC[®] et du PROPOFAN[®] (dextropropoxyphène + paracétamol) d'une part, et de l'EFFERALGAN CODEINE[®] (codéine + paracétamol) d'autre part. Il ne faut pas perdre de vue que l'association du dextropropoxyphène et de la codéine au paracétamol renforce leur pouvoir analgésique ; mais ce renforcement n'étant pas quantifiable, nous ferons une approximation en considérant que ces médicaments ne se composent que de l'opiacé seul.

- le tramadol : qu'il soit administré par voie orale ou par voie injectable, le tramadol (TOPALGIC[®]) ne possède pas de facteur de conversion et ne peut par conséquent pas être converti en équivalent morphine de façon exacte. Toutefois, sachant que la puissance du tramadol serait 1/10^e à 1/6^e de celle de la morphine (47), nous avons extrapolé et considéré que :

$$10 \text{ tramadol VO} \Leftrightarrow 1 \text{ morphine VO d'où FC} = 0.1$$

$$6 \text{ tramadol inj} \Leftrightarrow 1 \text{ morphine VO d'où FC} = 0.17$$

- le fentanyl (DUROGESIC[®]) : ce médicament ne possède pas de facteur de conversion, mais il existe en revanche une table de conversion qui permet de connaître les doses de DUROGESIC[®] recommandées en fonction des doses de morphine par jour (16) :

Tableau 2 : doses de DUROGESIC recommandées en fonction des doses de morphine par 24 heures

DUROGESIC® (µg/h)	Morphine orale (mg/24h)
25	60-135
50	135-224
75	225-314
100	315-404

En moyenne : 1 patch de DUROGESIC® à 25 µg/h \Leftrightarrow 90 mg/24h de morphine VO

Or, un patch de DUROGESIC® assure une délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures. Ainsi, nous estimons qu'un patch correspond à trois jours de traitement par la morphine VO.

\Rightarrow 1 patch de DUROGESIC® à 25 µg/h \Leftrightarrow 270 mg de morphine VO

De même :

1 patch de DUROGESIC® à 50 µg/h \Leftrightarrow 180 mg/24h de morphine VO

\Rightarrow 1 patch de DUROGESIC® à 50 µg/h \Leftrightarrow 540 mg de morphine VO

1 patch de DUROGESIC® à 75 µg/h \Leftrightarrow 270 mg/24h de morphine VO

\Rightarrow 1 patch de DUROGESIC® à 75 µg/h \Leftrightarrow 810 mg de morphine VO

1 patch de DUROGESIC® à 100 µg/h \Leftrightarrow 360 mg/24h de morphine VO

\Rightarrow 1 patch de DUROGESIC® à 100 µg/h \Leftrightarrow 1080 mg de morphine VO

A partir de ces équivalences, nous avons converti les quantités de fentanyl consommées en équivalent morphine VO (en mg) directement à partir des données de la pharmacie centrale, sans établir de facteur de conversion.

Le tableau qui suit rassemble les facteurs de conversion que nous avons utilisés pour notre étude.

Tableau 3 : équianalgésie avec la morphine VO des antalgiques utilisés dans le service d'hématologie clinique

<u>antalgiques</u>	<u>voie d'administration</u>	<u>FC</u>
dextropropoxyphène	orale	0.1
codéine	orale	0.15
dihydrocodéine	orale	0.25
morphine	orale	1
	intra-veineuse	3
péthidine	parentérale	0.4
buprénorphine	parentérale	75
	sublinguale	37.5
Hydromorphone	orale	7.5
nalbuphine	parentérale	3
Tramadol	orale	0.1*
	parentérale	0.17 *

* : « facteur de conversion » non usuel, établi à partir d'un produit en croix.

RESULTATS

I. Selon les antalgiques

A. Les antalgiques de palier 1

Comme nous l'avons précisé précédemment, la consommation des antalgiques de palier 1 n'est pas convertible en équivalent morphine VO car ces antalgiques ne possèdent pas d'équianalgésie avec la morphine ; c'est pourquoi nous rapportons directement les résultats exprimés en unités de présentation galénique (comprimé ou ampoule) tels que nous les avons recueillis à la pharmacie centrale :

Tableau 4 : consommation des antalgiques de palier 1 dans l'U.F. 1007 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACUPAN (inj)					25
IDARAC (cp)	1870	900			
PRODAFALGAN 1 g (inj)	90	75	76	88	100
PRODAFALGAN 2 g (inj)	86	44	198	252	138

Tableau 5 : consommation des antalgiques de palier 1 dans l'U.F. 1012 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACUPAN (inj)				10	40
IDARAC (cp)	1330	700			
PRODAFALGAN 1 g (inj)	75	105	100	35	120
PRODAFALGAN 2 g (inj)	56	56	80	363	370

Tableau 6 : consommation des antalgiques de palier 1 dans l'U.F. 1010 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACUPAN (inj)					
IDARAC (cp)					
PRODAFALGAN 1 g (inj)		45	102	91	97
PRODAFALGAN 2 g (inj)			4	88	72

Tableau 7 : consommation totale des antalgiques de palier 1 dans le service en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACUPAN (inj)				10	65
IDARAC (cp)	3265	1600			
PRODAFALGAN 1 g (inj)	165	225	278	214	317
PRODAFALGAN 2 g (inj)	142	100	282	703	580

Nous constatons que l'ACUPAN[®] n'est pas un médicament très utilisé et que l'IDARAC[®] qui était très employé ne l'est plus depuis 1999. En revanche, le PRODAFALGAN[®] est l'antalgique de palier 1 le plus prescrit dans le service. Dans chacune des U.F., la consommation de PRODAFALGAN[®] 1g augmente légèrement et de façon continue depuis 1997 ; au total, sa consommation a doublée sur ces cinq dernières années. La consommation de PRODAFALGAN[®] 2g quant à elle s'est considérablement accrue depuis 1997, notamment dans l'U.F. 1012, et nous constatons qu'au total elle s'est multipliée par 4 ces cinq dernières années, avec un pic en 2000, qui laisserait penser que le service a augmenté sa consommation en antalgiques de palier 1 surtout depuis la mise en place en septembre 1999 des fiches évaluatives de la douleur.

Mais nous rappelons que certains antalgiques de palier 1 comme le DAFALGAN[®] ne sont pas comptabilisés par la pharmacie centrale, ce qui nous empêche d'interpréter ces données de façon exacte.

B. Les antalgiques de palier 2

1. Résultats en unités de présentation galénique

Tableau 8 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC (gel)	270	490	520	720	960
PROPOFAN (cp)	60	50	90	120	165
EFFERALGAN CODEINE (cp)	144	20	60	60	
DICODIN (cp)				10	
TOPALGIC 50 (gel)	485	1290	395	260	180
TOPALGIC 100 (cp)				110	30
TOPALGIC 150 (cp)				50	
TOPALGIC 200 (cp)					
TOPALGIC inj		30	563	991	1353

Tableau 9 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1012 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC (gel)	1530	780	1050	1820	1390
PROPOFAN (cp)	190	50	220	210	160
EFFERALGAN CODEINE (cp)	696	300	226	256	
DICODIN (cp)	20	30	10		
TOPALGIC 50 (gel)	825	920	880	290	310
TOPALGIC 100 (cp)				390	350
TOPALGIC 150 (cp)				30	90
TOPALGIC 200 (cp)					30
TOPALGIC inj		10	107	646	752

Tableau 10 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1010 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC (gel)	90	100			80
PROPOFAN (cp)	200	210	90	30	90
EFFERALGAN CODEINE (cp)	44		12		
DICODIN (cp)					
TOPALGIC 50 (gel)				10	
TOPALGIC 100 (cp)					5
TOPALGIC 150 (cp)					
TOPALGIC 200 (cp)					
TOPALGIC inj			5		

Tableau 11 : consommation des antalgiques de palier 2 dans le service en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC	1890	1370	1570	2540	2430
PROPOFAN	450	310	400	360	415
EFFERALGAN CODEINE	884	320	298	316	
DICODIN	20	30	10	10	
TOPALGIC 50	1310	2210	1275	560	490
TOPALGIC 100				500	385
TOPALGIC 150				80	90
TOPALGIC 200					30
TOPALGIC inj		40	675	1637	2105

2. Résultats en mg de PA

Les résultats précédents sont tels que nous les avons recueillis à la pharmacie centrale. Ils nous permettent de calculer la quantité de PA consommée dans chaque U.F., tout d'abord par spécialité puis par PA en additionnant les spécialités de même PA.

Le tableau ci-dessous rappelle la composition, par unité de présentation galénique, des spécialités antalgiques de palier 2 utilisées dans le service :

Tableau 12 : composition des antalgiques de palier 2

<u>spécialité</u>	<u>PA</u>	<u>Quantité</u>
DIANTALVIC (gel)	dextropropoxyphène	30 mg
PROPOFAN (cp)	dextropropoxyphène	27 mg
EFFERALGAN CODEINE (cp)	codéine	30 mg
DICODIN (inj)	dihydrocodéine	60 mg
TOPALGIC	tramadol VO tramadol injectable	50, 100, 150 ou 200 mg 100 mg/2ml

Tableau 13 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 en mg de PA (par spécialité)

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC (dextropropoxyphène)	8100	14700	15600	21600	28800
PROPOFAN (dextropropoxyphène)	1620	1350	2430	3240	4455
EFFERALGAN CODEINE (codéine)	4320	600	1800	1800	
DICODIN (dihydrocodéine)				600	
TOPALGIC 50 VO (tramadol)	24250	64500	19750	13000	9000
TOPALGIC 100 VO (tramadol)				11000	3000
TOPALGIC 150 VO (tramadol)				7500	
TOPALGIC 200 VO (tramadol)					
TOPALGIC inj (tramadol)		3000	56300	99100	135300

Tableau 14 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 en mg de PA (en additionnant les spécialités de même PA)

	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	9720	16050	18030	24840	33255
codéine	4320	600	1800	1800	
dihydrocodéine				600	
tramadol VO	24250	64500	19750	31500	12000
tramadol inj		3000	56300	99100	135300

Tableau 15 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1012 en mg de PA (par spécialité)

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC (dextropropoxyphène)	45900	23400	31500	54600	41700
PROPOFAN (dextropropoxyphène)	5130	1350	5940	5670	4320
EFFERALGAN CODEINE (codeine)	20880	9000	6780	7680	
DICODIN (dihydrocodéine)	1200	1800	600		
TOPALGIC 50 VO (tramadol)	41250	46000	44000	14500	15500
TOPALGIC 100 VO (tramadol)				39000	35000
TOPALGIC 150 VO (tramadol)				4500	13500
TOPALGIC 200 VO (tramadol)					6000
TOPALGIC inj (tramadol)		1000	10700	64600	75200

Tableau 16 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1012 en mg de PA (en additionnant les spécialités de même PA)

	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	51030	24750	37440	60270	46020
codéine	20880	9000	6780	7680	
dihydrocodéine	1200	1800	600		
tramadol VO	41250	46000	44000	58000	70000
tramadol inj		1000	10700	64600	75200

Tableau 17 : consommation des antalgiques de palier 2 dans le service en mg de PA (par spécialité)

	1997	1998	1999	2000	2001
DIANTALVIC	56700	41100	47100	76200	72900
PROPOFAN	12150	8370	10800	9720	11205
EFFERALGAN CODEINE	26520	9600	8940	9480	
DICODIN	1200	1800	600	600	
TOPALGIC 50	65500	110500	63750	28000	24500
TOPALGIC 100				50000	38500
TOPALGIC 150				12000	13500
TOPALGIC 200					6000
TOPALGIC inj		4000	67500	163700	210500

Tableau 18 : consommation des antalgiques de palier 2 dans le service en mg de PA (en additionnant les spécialités de même PA)

	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	68850	49470	57900	85920	84105
codéine	26520	9600	8940	9480	
dihydrocodéine	1200	1800	600	600	
tramadol VO	65500	110500	63750	90000	82500
tramadol inj		4000	67500	163700	210500

3. Résultats en équivalents morphine VO

A l'aide des facteurs de conversions nous avons obtenu les résultats en équivalent morphine VO (en mg) :

Tableau 19 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 en équivalent morphine VO (en mg)

	FC	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	0,1	972	1605	1803	2484	3325
codéine	0,15	648	90	270	270	
dihydrocodéine	0,25				150	
tramadol VO	0,1*	2425	6450	1975	3150	1200
tramadol inj	0,17*		510	9571	16847	23001

* : « facteur de conversion » non usuel établi à partir d'un produit en croix.

Tableau 20: consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1012 en équivalent morphine VO (en mg)

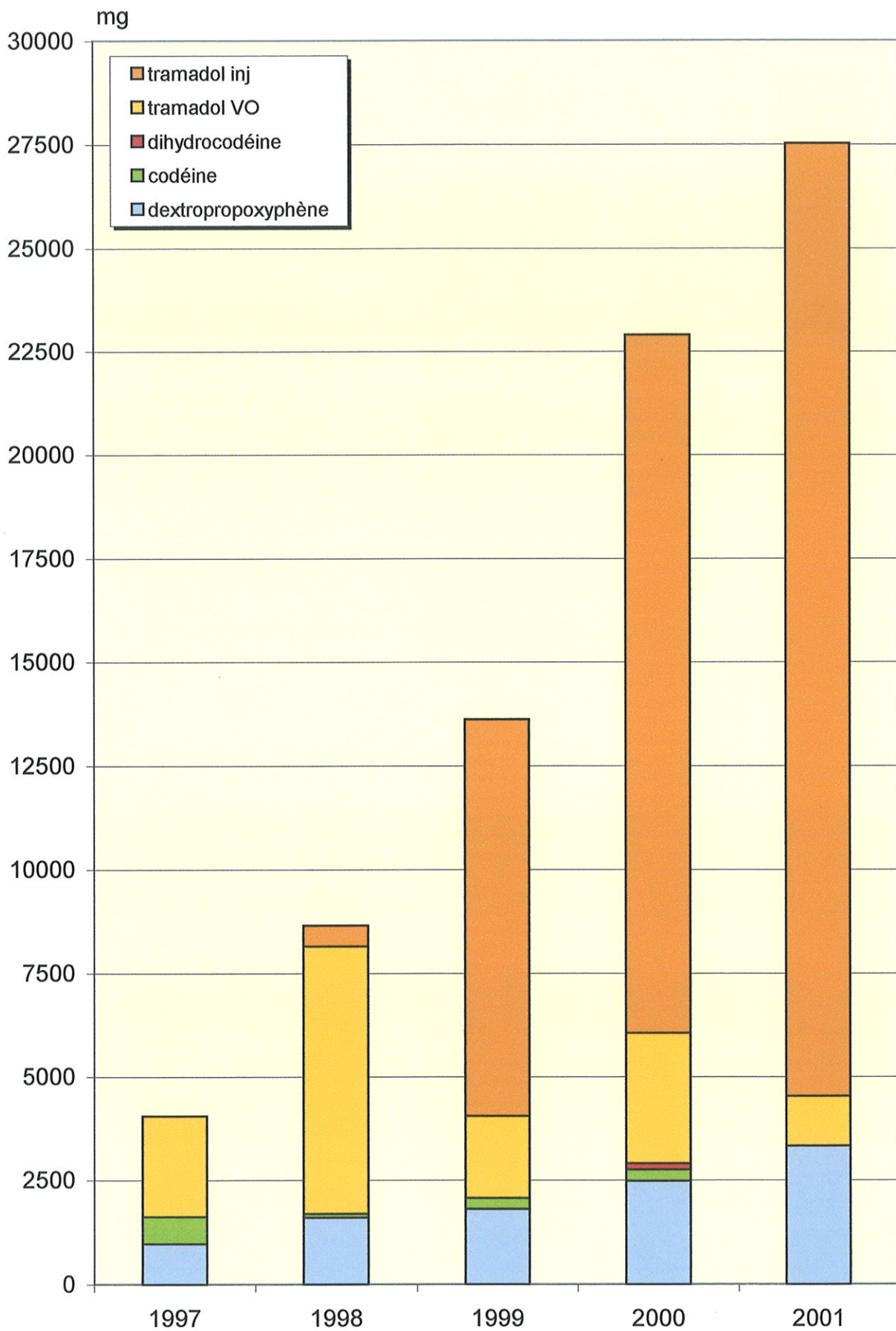
	FC	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	0,1	5103	2475	3744	6027	4602
codéine	0,15	3132	1350	1017	1152	
dihydrocodéine	0,25	300	450	150		
tramadol VO	0,1*	4125	4600	4400	5800	700
tramadol inj	0,17*		170	1819	10982	12784

* : « facteur de conversion » non usuel établi à partir d'un produit en croix.

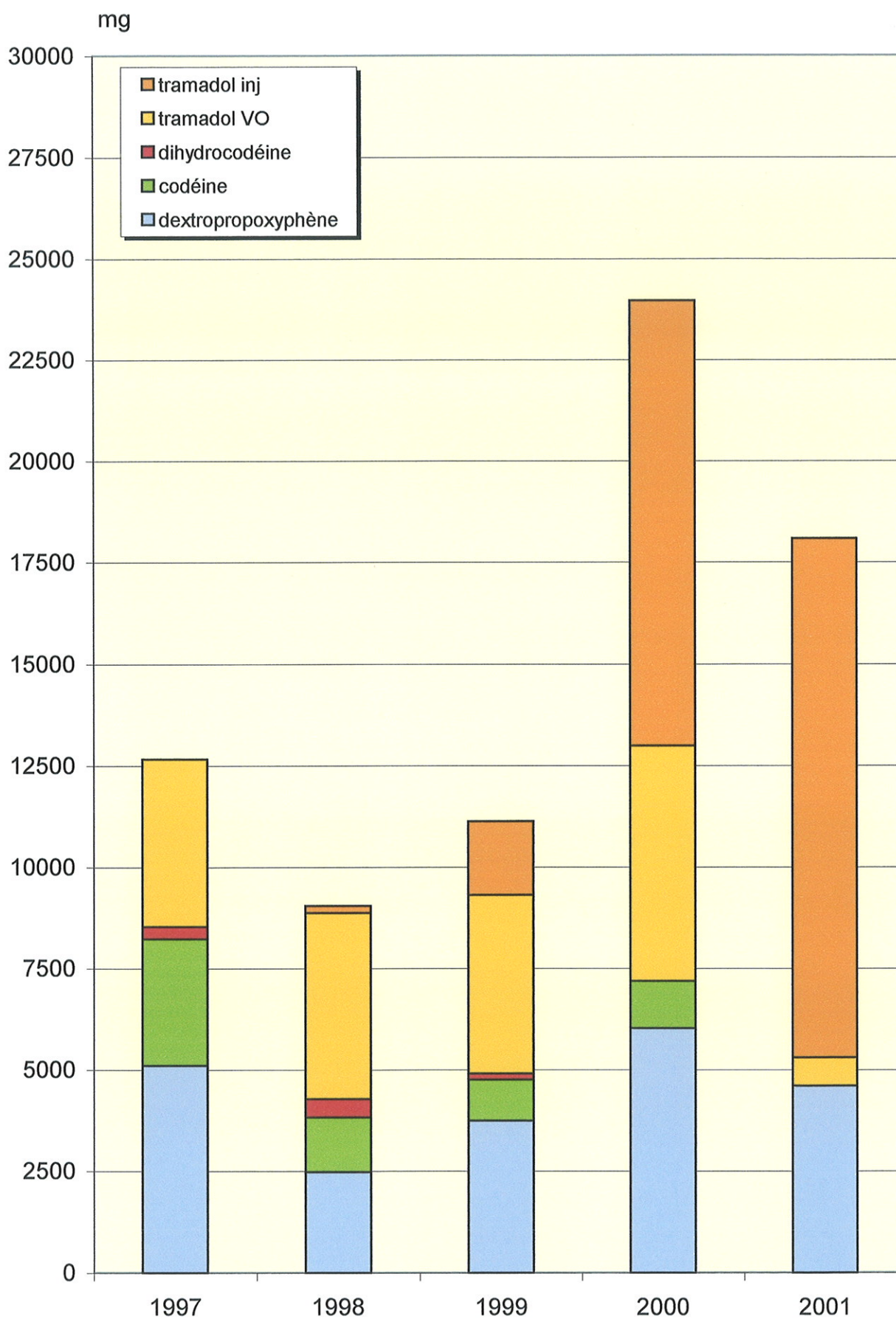
Tableau 21 : consommation totale des antalgiques de palier 2 en équivalent morphine VO (en mg) dans le service

	FC	1997	1998	1999	2000	2001
dextropropoxyphène	0.1	6885	4947	5790	8592	8410
codéine	0.15	3978	1440	1341	1422	
dihydrocodéine	0.25	300	450	150	150	
tramadol VO	0.1*	6550	11050	6375	9000	8250
tramadol inj	0.17*		680	11475	27829	35785

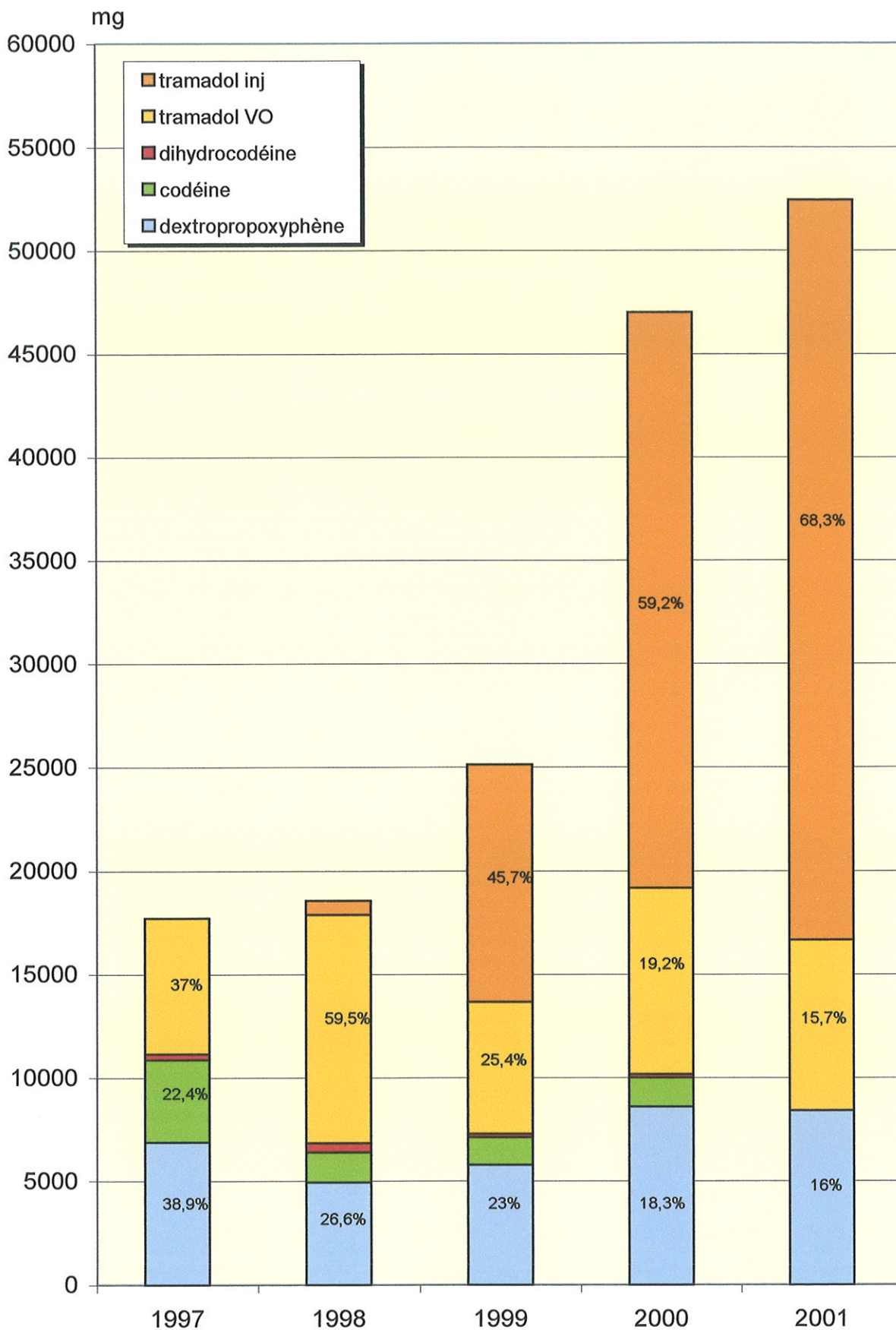
* : « facteur de conversion » non usuel établi à partir d'un produit en croix.



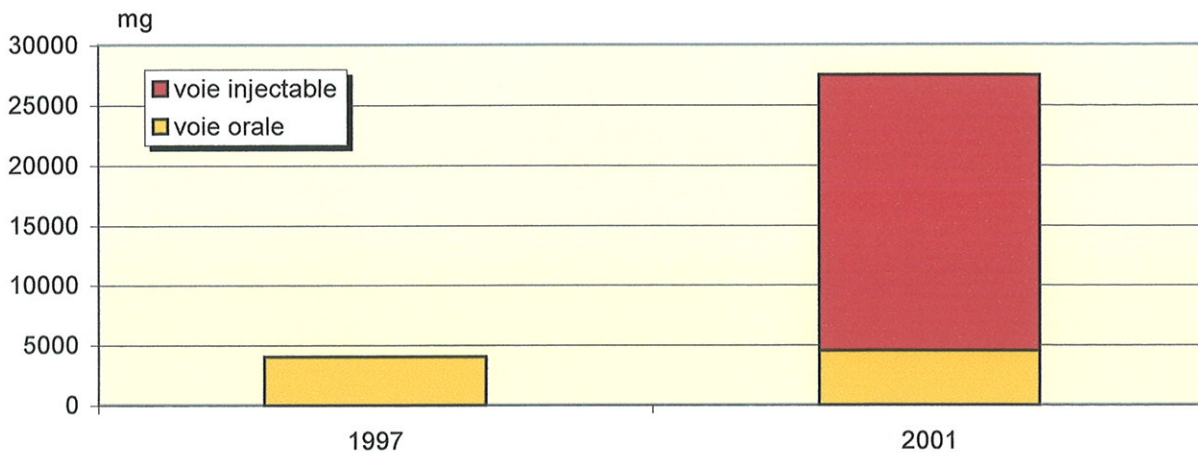
Graphique 1 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 en équivalent morphine



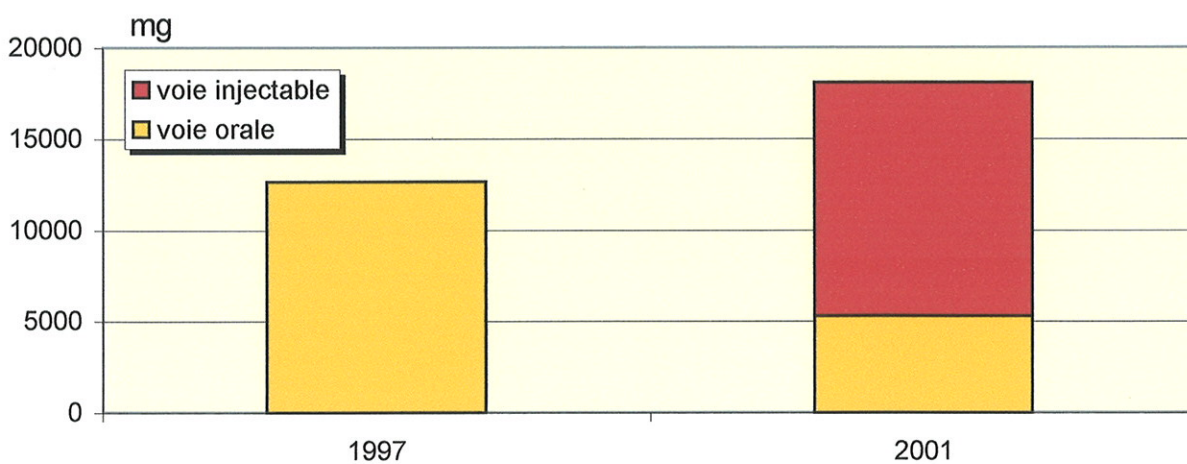
Graphique 2 : consommation des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1012 en équivalent morphine VO



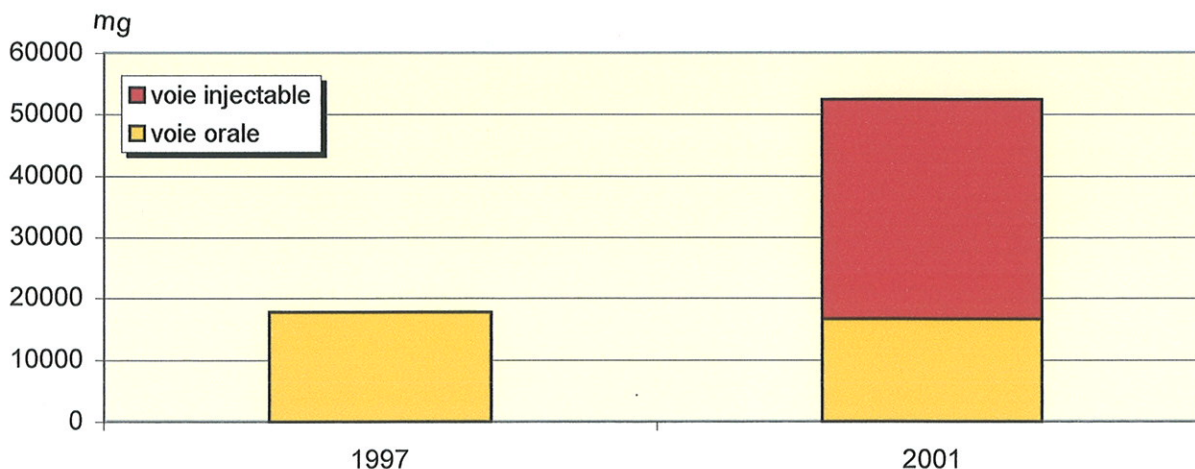
Graphique 3 : consommation totale des antalgiques de palier 2 en équivalent morphine VO dans le service d'hématologie clinique



Graphique 4 : consommation des antalgiques de palier 2 en équivalent morphine VO dans l'U.F. 1007 en fonction de la voie d'administration



Graphique 5 : consommation des antalgiques de palier 2 en équivalent morphine VO dans l'U.F. 1012 en fonction de la voie d'administration



Graphique 6 : consommation des antalgiques de palier 2 en équivalent morphine VO dans le service en fonction de la voie d'administration

Concernant l'U.F. 1010, nous n'avons pas réalisé de graphique car ces résultats ne sont pas exploitables. En effet, à l'hôpital de jour, les patients nécessitant des antalgiques ont des ordonnances pour les officines de ville et apportent avec eux leurs médicaments. La consommation des antalgiques dans ce secteur n'est que le reflet de quelques patients indûment hospitalisés dans ce secteur du fait de la saturation des autres U.F.

Nous remarquons d'emblée, par le graphique 1, que la consommation totale des antalgiques de palier 2 dans l'U.F. 1007 a augmenté de 580 % entre 1997 et 2001 et que cette augmentation est régulière. Elle semble surtout résulter de la consommation de tramadol injectable qui ne cesse de croître considérablement depuis 1999, au détriment du tramadol par voie orale. Toujours dans l'U.F. 1007, la consommation de dextropropoxyphène a augmenté linéairement de 250 % depuis 1997. En revanche, l'évolution des consommations de codéine et de dihydrocodéine ne s'avère pas significative. Nous remarquons même que la codéine disparaît totalement en 2001 (il est à noter ici que depuis 2001, la pharmacie centrale ne comptabilise plus l'EFFERALGAN CODEINE[®], ce qui induit forcément un biais dans notre étude). Avec cette réserve, l'antalgique de palier 2 le plus utilisé pour lutter contre la douleur dans l'U.F. 1007 est le tramadol par voie injectable.

Le graphique 2 nous montre que dans l'U.F. 1012, la consommation de dextropropoxyphène est irrégulière mais ne subit pas de changement important. La codéine quant à elle est certes plus utilisée dans l'U.F. 1012 que dans l'U.F. 1007, mais sa consommation diminue régulièrement depuis 1997. Comme dans l'U.F. 1007, le tramadol par voie injectable semble l'antalgique de palier 2 de choix notamment depuis 1999 ; en effet sa consommation ne cesse d'augmenter, alors que la consommation de tramadol par voie orale diminue.

Au total, les trois U.F. confondues, nous observons une augmentation de la consommation des antalgiques de palier 2 de 200 %, cette augmentation étant plus franche depuis 1999, date de la mise en place des fiches évaluatives de la douleur dans le service. Les consommations de dextropropoxyphène, de codéine et de tramadol par voie orale n'ont pas changé, si ce n'est la disparition de la codéine en 2001, dû au fait que l'EFFERALGAN CODEINE[®] n'est plus comptabilisé par la pharmacie centrale depuis cette année. La dihydrocodéine (DICODIN) ne s'avère pas être un traitement antalgique très utilisé. En revanche, la consommation de tramadol par voie injectable, mis sur le marché en 1997, semble être un traitement utilisé par le service de façon préférentielle par rapport aux autres traitements depuis

1999 notamment. Nous constatons que la voie orale est de moins en moins utilisée en comparaison de la voie injectable depuis que le TOPALGIC® injectable existe. Il est important de rappeler ici que nous n'avons pas tenu compte pour nos calculs de l'association au paracétamol du dextropropoxyphène et de la codéine, ce qui augmente d'autant plus leur pouvoir antalgique.

B. Les antalgiques de palier 3

1. Résultats en unités de présentation galénique

Tableau 22 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1007 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5 (gel)					
ACTISKENAN 10 (gel)			62	71	83
ACTISKENAN 20 (gel)					39
ACTISKENAN 30 (gel)					37
potion de morphine (mg)		430	12782	120	
SKENAN LP 10 (gel)	71	144	143	21	135
SKENAN LP 30 (gel)	106	87	55	126	69
SKENAN LP 60 (gel)	8	14	18		18
SKENAN LP 100 (gel)	28		15	8	
morphine inj 10mg/1ml	1352	1505	1558	1377	1340
morphine inj 50mg/5ml		7			
morphine inj 100mg/5ml	16	2			7
morphine inj 400mg/10ml		2			
DUROGESIC 25 µg/h (TTS)			3	5	9
DUROGESIC 50 µg/h (TTS)		4	10	11	2
DUROGESIC 75 µg/h (TTS)			6	5	5
DUROGESIC 100 µg/h(TTS)			19	2	8
TEMGESIC inj			10	30	11
TEMGESIC subling (cp)	20	20	110	130	
SOPHIDONE LP 4 (gel)				16	
SOPHIDONE LP 8 (gel)					
DOLOSAL (inj)	10				
NUBAIN (inj)			10		

Tableau 23 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1012 en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5 (gel)					45
ACTISKENAN 10 (gel)			87	262	419
ACTISKENAN 20 (gel)			14	94	
ACTISKENAN 30 (gel)					80
potion de morphine (mg)		430	12782	120	
SKENAN LP 10 (gel)	464	725	421	156	282
SKENAN LP 30 (gel)	373	507	350	342	252
SKENAN LP 60 (gel)	21	137	44	28	23
SKENAN LP 100 (gel)			13	14	73
morphine inj 10mg/1ml	421	707	369	690	799
morphine inj 50mg/5ml					
morphine inj 100mg/5ml	21	2			
morphine inj 400mg/10ml		2			
DUROGESIC 25 µg/h (TTS)		3	49	43	30
DUROGESIC 50 µg/h (TTS)		6	63	50	20
DUROGESIC 75 µg/h (TTS)		1	35	25	23
DUROGESIC 100 µg/h (TTS)		6	37	20	15
TEMGESIC inj	10			20	6
TEMGESIC subling (cp)	70	28	220	80	40
SOPHIDONE LP 4 (gel)					50
SOPHIDONE LP 8 (gel)					22
DOLOSAL (inj)					
NUBAIN (inj)			4		

Tableau 24 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1010 en unités de présentation galénique

morphine inj 100mg/5ml	10	1			
morphine inj 400mg/10ml		1			
TEMGESIC inj			9		
TEMGESIC subling (cp)				20	

Tableau 25 : consommation des antalgiques de palier 3 dans le service en unités de présentation galénique

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5					45
ACTISKENAN 10			149	333	502
ACTISKENAN 20			14	94	39
ACTISKENAN 30					117
potion de morphine		860	25564	240	
SKENAN LP 10	535	869	564	177	417
SKENAN LP 30	479	594	405	468	321
SKENAN LP 60	29	151	62	28	41
SKENAN LP 100	28		28	22	73
morphine inj 10mg/1ml	1773	2212	1927	2067	2139
morphine inj 50mg/5ml		7			
morphine inj 100mg/5ml	47	5			7
morphine inj 400mg/10ml		5			
DUROGESIC 25		3	52	48	39
DUROGESIC 50		10	73	61	22
DUROGESIC 75		1	41	30	28
DUROGESIC 100		6	56	22	23
TEMGESIC inj	10		19	50	17
TEMGESIC subling	90	48	330	230	40
SOPHIDONE LP 4				16	50
SOPHIDONE LP 8					22
DOLOSAL	10				
NUBAIN			14		

2. Résultats en mg de PA

A partir des résultats précédents nous avons calculé la quantité de PA consommée dans chaque U.F. tout d'abord par spécialités puis par PA en additionnant les spécialités de même PA. Nous n'avons pas tenu compte ici du DUROGESIC® qui constitue un cas à part pour nos calculs puisque nous avons obtenu sa consommation en mg de morphine VO directement à partir de la quantité de dispositifs transdermiques consommée.

Nous rappelons dans le tableau suivant la composition des antalgiques de palier 3 utilisés dans le service.

Tableau 26 : composition des antalgiques de palier 3

<u>spécialité</u>	<u>PA</u>	<u>quantité</u>
ACTISKENAN (gel)	sulfate de morphine	5, 10, 20 ou 30 mg
SKENAN LP (gel)	sulfate de morphine	10, 30, 60 ou 100 mg
DUROGESIC (TTS)	fentanyl	25, 50, 75 ou 100 µg/h
TEMGESIC	buprénorphine inj	0.3 mg/ml
	buprénorphine VO	0.2 mg
SOPHIDONE (gel)	hydromorphone	4 ou 8 mg
DOLOSAL (inj)	péthidine	100 mg/2 ml
NUBAIN (inj)	nalbuphine	20 mg/2 ml

**Tableau 27 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F.
1007 en mg de PA (par spécialité)**

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5 (sulfate de morphine)					
ACTISKENAN 10 (sulfate de morphine)			620	710	830
ACTISKENAN 20 (sulfate de morphine)					780
ACTISKENAN 30 (sulfate de morphine)					1110
potion de morphine		430	12782	120	
SKENAN LP 10 (sulfate de morphine)	710	1440	1430	210	1350
SKENAN LP 30 (sulfate de morphine)	3180	2610	1650	3780	2070
SKENAN LP 60 (sulfate de morphine)	480	840	1080		1080
SKENAN LP 100 (sulfate de morphine)	2800		1500	800	
morphine inj 10mg/1ml	13520	15050	15580	13770	13400
morphine inj 50mg/5ml		350			
morphine inj 100mg/5ml	1600	200			700
morphine inj 400mg/10ml		800			
TEMGESIC inj (buprénorphine)			3	9	3,3
TEMGESIC subling (buprénorphine)	4	4	22	26	
SOPHIDONE LP 4 (hydromorphone)				64	
SOPHIDONE LP 8 (hydromorphone)					
DOLOSAL (péthidine)	1000				
NUBAIN (nalbuphine)			200		

**Tableau 28 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1007 en mg de
PA (en additionnant les spécialités de même PA)**

	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate		430	13402	830	2720
morphine VO action prolongée	7170	4890	5660	4790	4500
morphine inj	15120	16400	15580	13770	14100
buprénorphine inj			3	9	3,3
buprénorphine subling	4	4	22	26	
hydromorphone				64	
péthidine	1000				
nalbuphine			200		

Tableau 29 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1012 en mg de PA (par spécialité)

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5 (sulfate de morphine)					225
ACTISKENAN 10 (sulfate de morphine)			870	2620	4190
ACTISKENAN 20 (sulfate de morphine)			280	1880	
ACTISKENAN 30 (sulfate de morphine)					2400
potion de morphine		430	12782	120	
SKENAN LP 10 (sulfate de morphine)	4640	7250	4210	1560	2820
SKENAN LP 30 (sulfate de morphine)	11190	15210	10500	10260	7560
SKENAN LP 60 (sulfate de morphine)	1260	8220	2640	1680	1380
SKENAN LP 100 (sulfate de morphine)			1300	1400	7300
morphine inj 10mg/1ml	4210	7070	3690	6900	7990
morphine inj 50mg/5ml					
morphine inj 100mg/5ml	2100	200			
morphine inj 400mg/10ml		800			
TEMGESIC inj (buprénorphine)	3			6	1,8
TEMGESIC subling (buprénorphine)	14	5,6	44	16	8
SOPHIDONE LP 4 (hydromorphone)					200
SOPHIDONE LP 8 (hydromorphone)					176
DOLOSAL (péthidine)					
NUBAIN (nalbuphine)			80		

Tableau 30 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1012 en mg de PA (en additionnant les spécialités de même PA)

	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate		430	13932	4620	6815
morphine VO action prolongée	17090	30680	18650	14900	19060
morphine inj	6310	8070	3690	6900	7990
buprénorphine inj	3			6	1,8
buprénorphine subling	14	5,6	44	16	8
hydromorphone					376
péthidine					
nalbuphine			80		

**Tableau 31 : consommation des antalgiques de palier 3 dans le service en mg de PA
(par spécialités)**

	1997	1998	1999	2000	2001
ACTISKENAN 5					225
ACTISKENAN 10			1490	3330	5020
ACTISKENAN 20			280	1880	780
ACTISKENAN 30					3510
potion de morphine		860	25564	240	
SKENAN LP 10	5350	8690	5640	1770	4170
SKENAN LP 30	14370	17820	12150	14040	9630
SKENAN LP 60	1740	9060	3720	1680	2460
SKENAN LP 100	2800		2800	2200	7300
morphine inj 10mg/1ml	17730	22120	19270	20670	21390
morphine inj 50mg/5ml		350			
morphine inj 100mg/5ml	4700	500			700
morphine inj 400mg/10ml		1700			
DUROGESIC 25		75	1300	1200	975
DUROGESIC 50		500	3650	3050	1100
DUROGESIC 75		75	3075	2250	2100
DUROGESIC 100		600	5600	2200	2300
TEMGESIC inj	3		5,7	15	5,1
TEMGESIC subling	18	9,6	66	46	8
SOPHIDONE LP 4				64	200
SOPHIDONE LP 8					176
DOLOSAL	1000				
NUBAIN			280		

**Tableau 32 : consommation des antalgiques de palier 3 dans le service en mg de PA
(en additionnant les spécialités de même PA)**

	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate		860	27334	5450	9535
morphine VO action prolongée	24260	35570	24310	19690	23560
morphine inj	22430	24670	19270	20670	22090
fentanyl (en µg)		1250	13625	8700	6475
péthidine	1000				
buprénorphine inj	3		5,7	15	5,1
buprénorphine subling	18	9,6	66	46	8
hydromorphone				64	376
nalbuphine			280		

3. Résultats en équivalents morphine VO

a) Cas particulier du DUROGESIC®

Nous avons calculé à partir du nombre de dispositifs transdermiques consommés les quantités équivalentes de morphine VO (en mg) pour chaque dosage de DUROGESIC®, puis nous les avons additionnés afin d'obtenir la consommation de fentanyl en équivalent morphine VO.

Tableau 33 : consommation de DUROGESIC® dans l'U.F. 1007 en équivalent morphine VO (en mg)

	1997	1998	1999	2000	2001
DUROGESIC 25 µg/h			810	1350	2430
DUROGESIC 50 µg/h		2160	5400	5940	1080
DUROGESIC 75 µg/h			4860	4050	4050
DUROGESIC 100 µg/h			20520	2160	8640

Tableau 34 : consommation de fentanyl dans l'U.F. 1007 en équivalent morphine VO (en mg)

	1997	1998	1999	2000	2001
fentanyl		2160	31590	13500	16200

Tableau 35 : consommation de DUROGESIC® dans l'U.F. 1012 en équivalent morphine VO (en mg)

	1997	1998	1999	2000	2001
DUROGESIC 25 µg/h		810	13230	11610	8100
DUROGESIC 50 µg/h		3240	34020	27000	10800
DUROGESIC 75 µg/h		810	28350	20250	18630
DUROGESIC 100 µg/h		6480	39960	21600	16200

Tableau 36 : consommation de fentanyl dans l'U.F. 1012 en équivalent morphine VO
(en mg)

	1997	1998	1999	2000	2001
fentanyl		11340	115560	80460	53730

b) Les autres antalgiques de palier 3

Pour les autres antalgiques de palier 3 nous avons obtenu les résultats en équivalents morphine VO (en mg) en nous aidant des facteurs de conversion. Ces résultats sont récapitulés dans les tableaux suivants dans lesquels nous avons intégré la consommation de fentanyl calculée précédemment.

Tableau 37 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1007 en équivalents morphine VO (en mg)

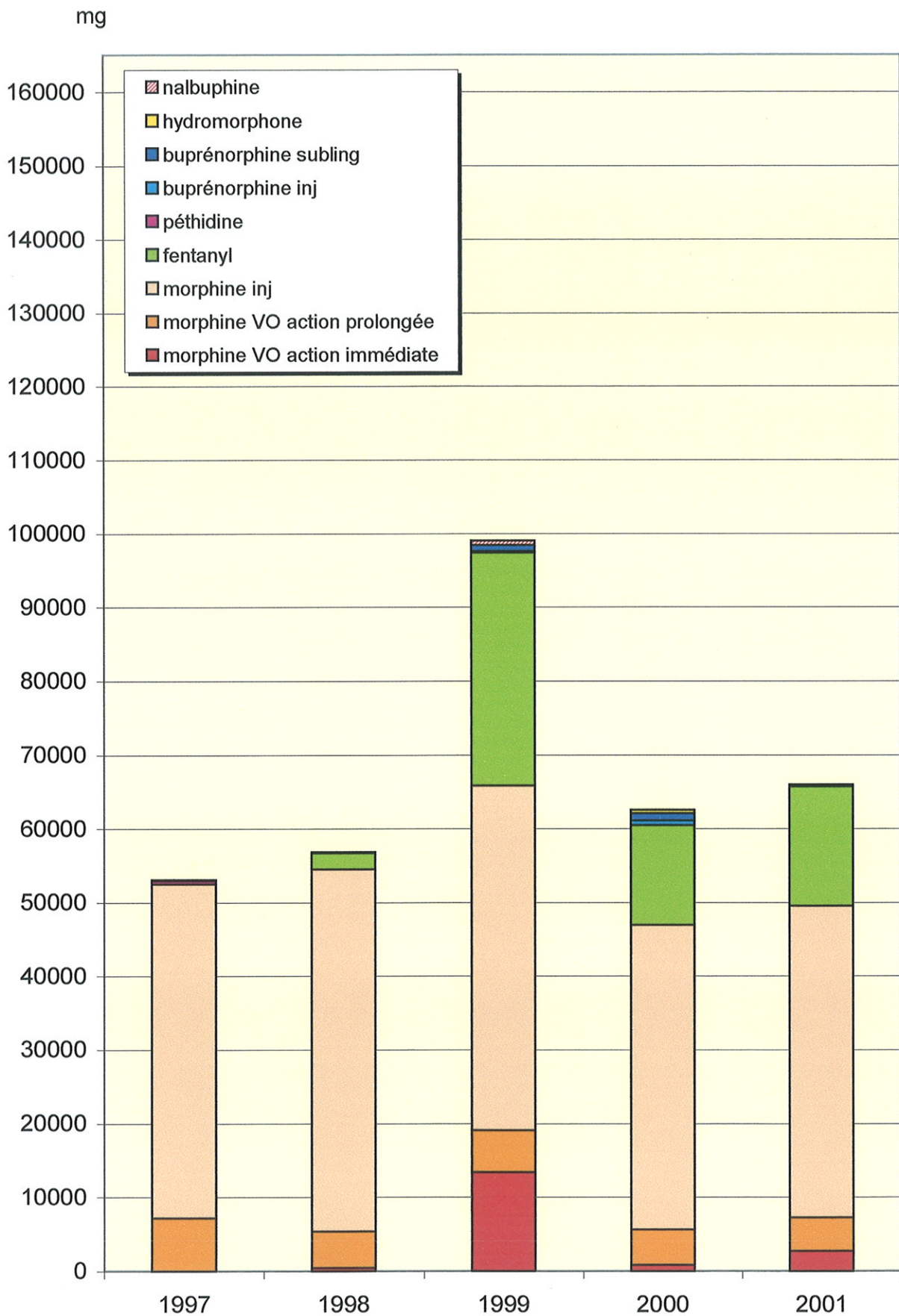
	FC	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate	1		430	13402	830	2720
morphine VO action prolongée	1	7170	4890	5660	4790	4500
morphine inj	3	45360	49200	46740	41310	42300
fentanyl	-		2160	31590	13500	16200
péthidine	0,4	400				
buprénorphine inj	75			225	675	248
buprénorphine subling	37,5	150	150	825	975	
hydromorphone	7,5				480	
nalbuphine	3			600		

Tableau 38 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1012 en équivalents morphine VO (en mg)

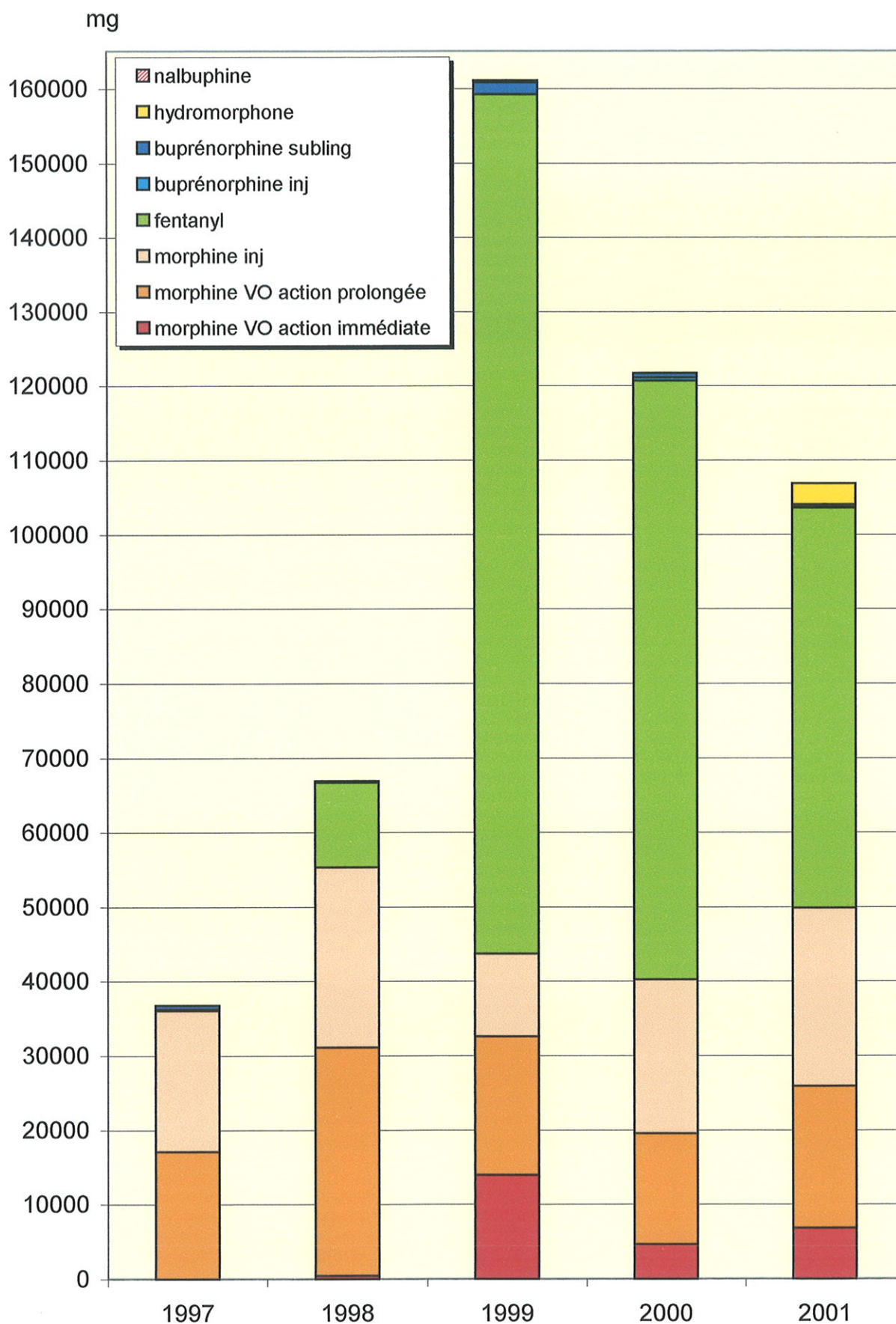
	FC	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate	1		430	13932	4620	6815
morphine VO action prolongée	1	17090	30680	18650	14900	19060
morphine inj	3	18930	24210	11070	20700	23970
fentanyl	-		11340	115560	80460	53730
péthidine	0,4					
buprénorphine inj	75	225			450	135
buprénorphine subling	37,5	525	210	1650	600	300
hydromorphone	7,5					2820
nalbuphine	3			240		

Tableau 39 : consommation des antalgiques de palier 3 en équivalents morphine VO (en mg) dans le service d'hématologie clinique

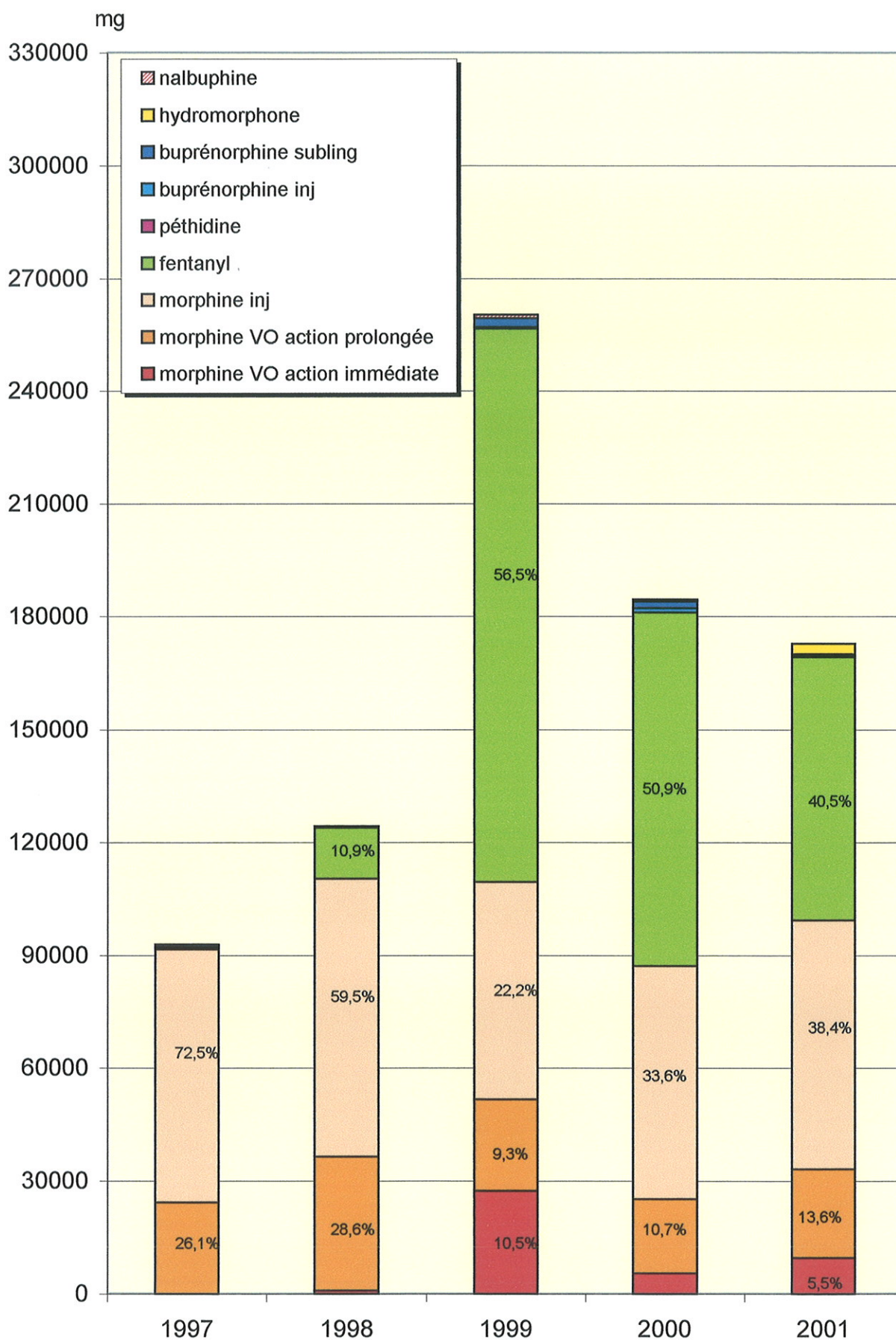
	FC	1997	1998	1999	2000	2001
morphine VO action immédiate	1		860	27334	5450	9535
morphine VO action prolongée	1	24260	35570	24310	19690	23560
morphine inj	3	67290	74010	57810	62010	66270
fentanyl	-		13500	147150	93960	69930
péthidine	0,4	400				
buprénorphine inj	75	225		427,5	1125	383
buprénorphine subling	37,5	675	360	2475	1725	300
hydromorphone	7,5				480	2820
nalbuphine	3			840		



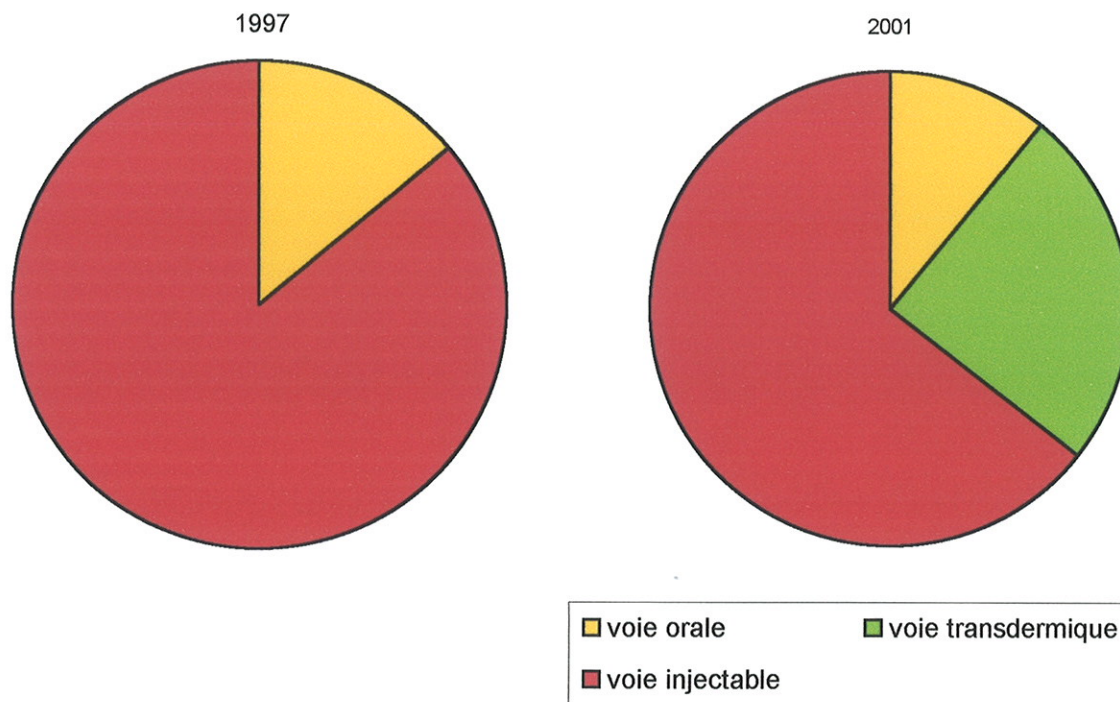
Graphique 7 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1007 en équivalents morphine VO



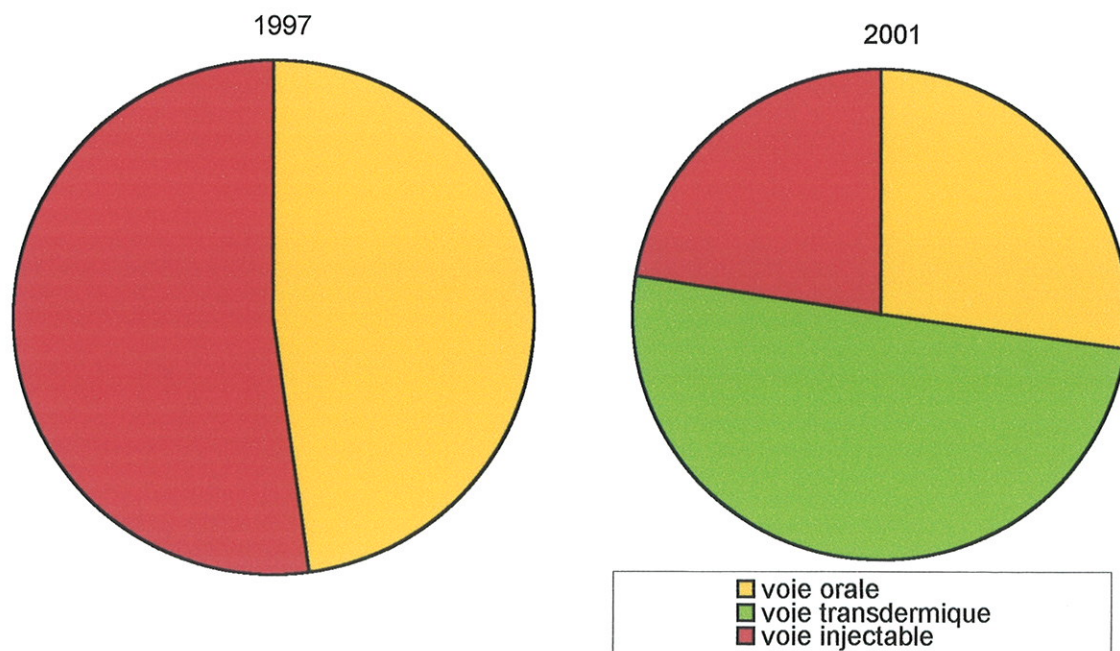
Graphique 8 : consommation des antalgiques de palier 3 dans l'U.F. 1012 en équivalents morphine VO



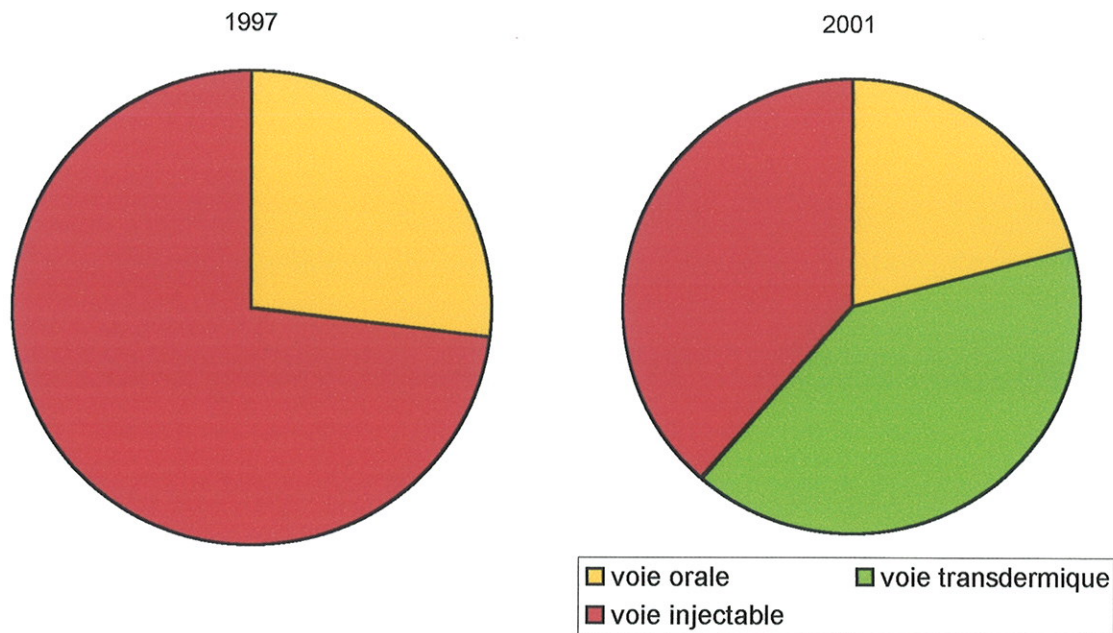
Graphique 9 : consommation des antalgiques de palier 3 en équivalents morphine dans le service d'hématologie clinique



Graphique 10 : consommation des antalgiques de palier 3 en équivalents morphine VO dans l'U.F. 1007 en fonction de la voie d'administration



Graphique 11 : consommation des antalgiques de palier 3 en équivalents morphine VO dans l'U.F. 1012 en fonction de la voie d'administration



Graphique 12 : consommation des antalgiques de palier 3 en équivalents morphine VO dans le service en fonction de la voie d'administration

Le graphique 7 nous montre que dans l'U.F.1007, la consommation des antalgiques de palier 3 depuis 1997 est pratiquement stable, si ce n'est un petit pic en 1999, dû visiblement à l'augmentation de la consommation de fentanyl (DUROGESIC®). La consommation de morphine, que ce soit par voie parentérale ou par voie orale, ne subit pas de variations particulières en dehors de 1999.

L'U.F. 1012, quant à elle, consomme plus d'antalgiques de palier 3 que l'U.F. 1007, mais elle compte cinq lits de plus. Nous remarquons d'emblée, grâce au graphique 8, la forte augmentation en 1999 de la consommation de fentanyl (DUROGESIC®) qui diminue lentement depuis. La morphine, que ce soit par voie parentérale ou par voie orale, ne semble pas subir de modification particulière de sa consommation depuis 1997. En comparant les deux U.F., nous remarquons que l'U.F. 1007 utilise plus volontiers la morphine par voie parentérale que par voie orale, tandis que l'U.F. 1012 utilise d'avantage la morphine par voie orale que par voie parentérale. Dans l'U.F. 1012, l'antalgique de choix semble être le fentanyl tandis que dans l'U.F. 1007 il semblerait que ce soit plutôt la morphine.

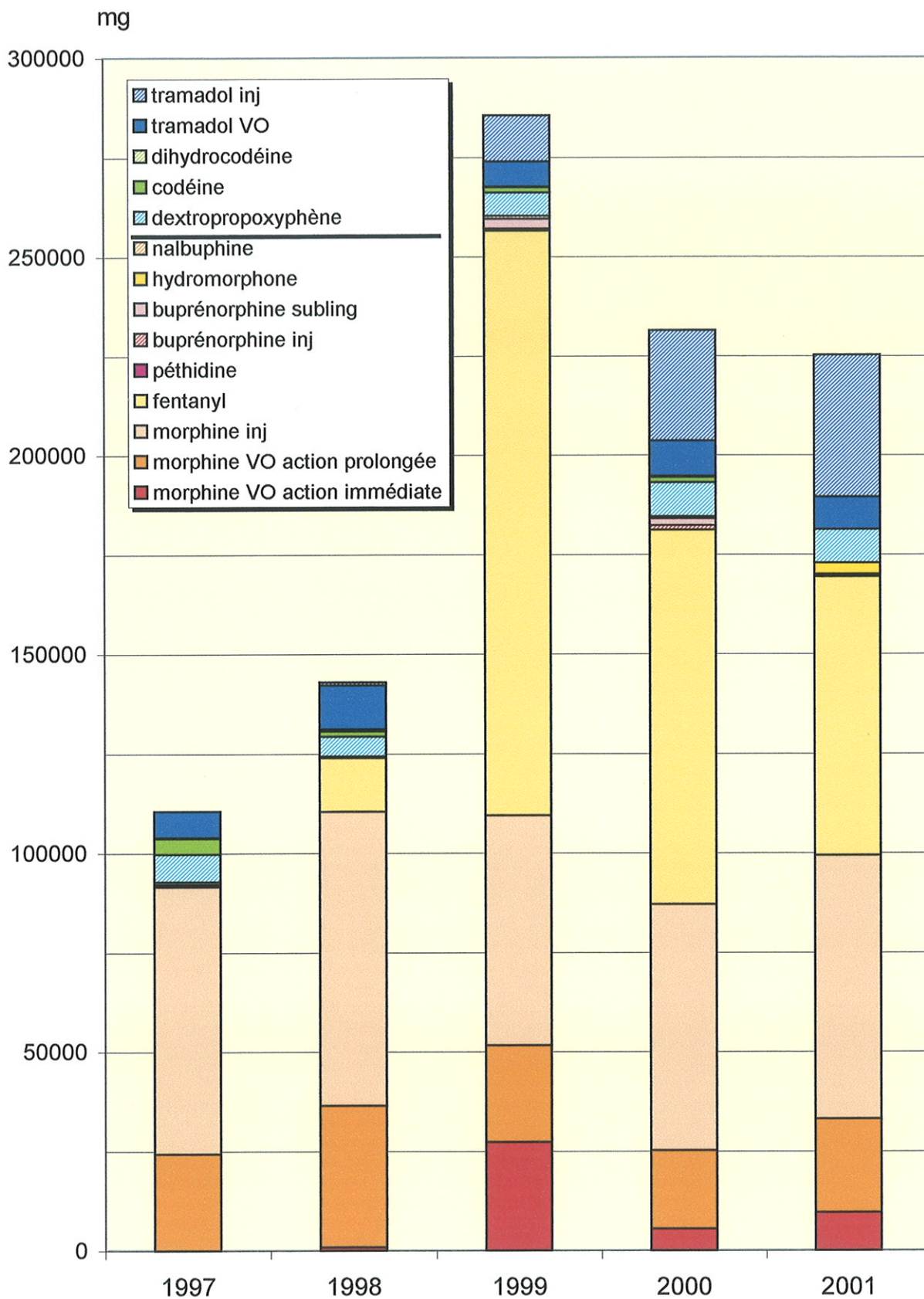
Au total, la consommation des antalgiques de palier 3 sur l'ensemble du service a augmenté de 86 % depuis 1997 avec un pic en 1999, précédant la mise en place des fiches évaluatives de la douleur qui n'a eu lieu qu'en septembre 1999. La consommation de la morphine est stable, que ce soit par voie parentérale ou par voie orale. Le fentanyl (DUROGESIC®) prend une place de plus en plus importante dans le traitement de la douleur au fil des années. La voie transdermique est de plus en plus utilisée par rapport aux voies orale et injectable. En effet alors qu'elle n'était pas utilisée en 1997, elle représente en 2001 un tiers des traitements de palier 3. L'utilisation de la péthidine, de la buprénorphine, de la nalbuphine et de l'hydromorphone reste faible comparativement à l'utilisation de la morphine et du fentanyl.

II. En quantité totale

Nous remarquons d'emblée dans le graphique 13 ci-après que le service traite la douleur essentiellement par l'intermédiaire des antalgiques de palier 3 ; en effet les antalgiques de palier 2 représentent à peine un quart des antalgiques utilisés dans le service. Malgré tout, l'augmentation de la consommation des antalgiques de palier 2 est progressive et régulière depuis 1997 essentiellement à partir de 2000. Depuis 1997, la consommation des antalgiques de palier 2 a augmenté de 200 % et celle des antalgiques de palier 3 de 86 %. Au total, la consommation des antalgiques tous paliers confondus a augmenté de 100 %.

Tableau 40 : consommation des antalgiques de palier 2 et 3 en équivalents morphine VO (en mg) dans le service d'hématologie clinique

	1997	1998	1999	2000	2001
palier 2	17713	18567	25131	46993	52445,5
palier 3	92850	124300	260346,5	184440	172798
palier 2+3	110563	142867	285477,5	231433	225244

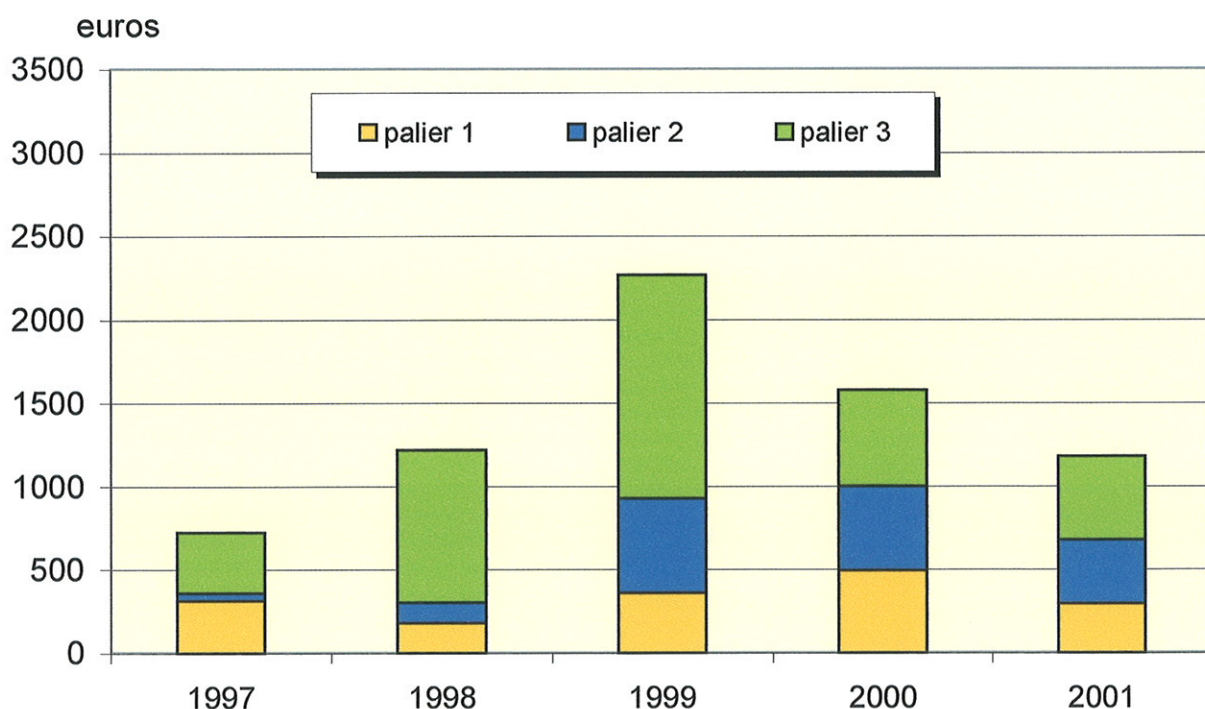


Graphique 13 : consommation des antalgiques de palier 2 et 3 en équivalents morphine VO dans le service d'hématologie clinique

III. Evolution des dépenses concernant les antalgiques

Tableau 41 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans l'U.F. 1007

	1997	1998	1999	2000	2001
palier 1	312,86 €	179,14 €	359,27 €	494,31 €	293,95 €
	2 052,23 F	1 175,08 F	2 356,68 F	3 242,45 F	1 928,18 F
palier 2	47,41 €	123,86 €	567,15 €	505,73 €	383,78 €
	310,97 F	812,44 F	3 720,24 F	3 317,38 F	2 517,43 F
palier 3	363,95 €	915,49 €	1 341,99 €	579,03 €	498,93 €
	2 387,33 F	6 005,25 F	8 802,86 F	3 798,22 F	3 272,76 F
TOTAL	724,22 €	1 218,49 €	2 268,41 €	1 579,07 €	1 176,66 €
	4 750,53 F	7 992,77 F	14 879,78 F	10 358,05 F	7 718,37 F



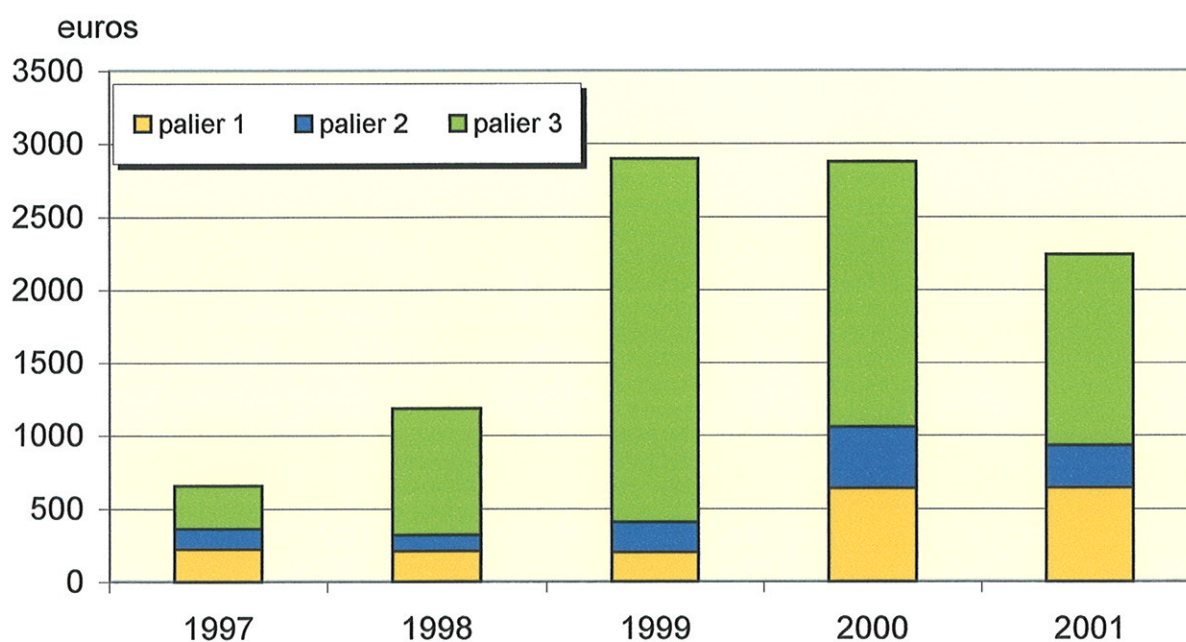
Graphique 14 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans l'U.F. 1007

Dans l'U.F. 1007, les dépenses ont augmenté jusqu'en 1999 puis ont diminué régulièrement depuis. Nous constatons que ces dépenses concernent en majorité les

antalgiques de palier 3 jusqu'en 1999 et que depuis le service dépense une somme équivalente pour chaque palier d'antalgiques.

Tableau 42 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans l'U.F. 1012

	1997	1998	1999	2000	2001
palier 1	222,40 €	209,27 €	200,17 €	637,86 €	642,85 €
	1 458,87 F	1 372,72 F	1 313,01 F	4 184,07 F	4 216,82 F
palier 2	138,95 €	111,92 €	207,82 €	420,35 €	288,46 €
	911,48 F	734,15 F	1 363,23 F	2 757,30 F	1 892,17 F
palier 3	294,28 €	863,22 €	2 489,49 €	1 818,31 €	1 307,28 €
	1 930,26 F	5 662,35 F	16 329,99 F	11 927,36 F	8 575,00 F
TOTAL	655,63 €	1 184,41 €	2 897,48 €	2 876,52 €	2 238,56 €
	4 300,61 F	7 769,22 F	19 006,23 F	18 868,73 F	14 683,99 F



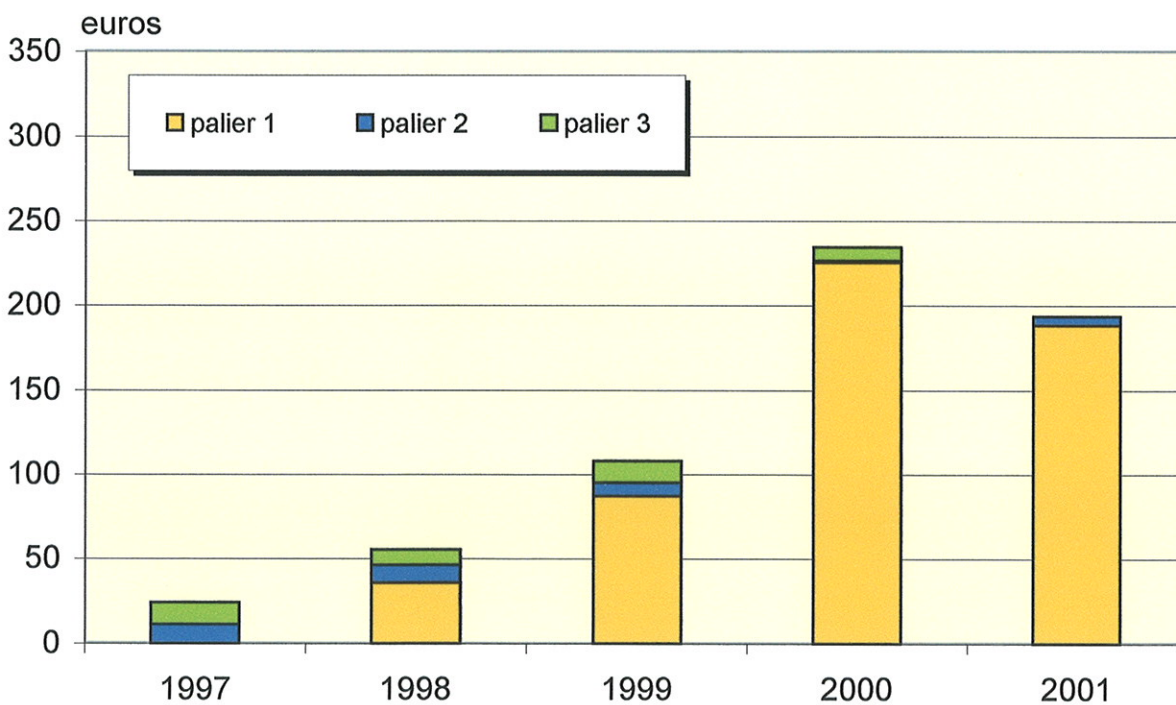
Graphique 15 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans l'U.F.

1012

Dans l'U.F. 1012, comme nous le montre le graphique 15, les dépenses ont considérablement augmenté en 1999, sont restées stables en 2000 et ont un peu diminuée en 2001. Au total en cinq ans les dépenses ont été multipliées par 3.5 et concernent essentiellement les antalgiques de palier 3.

Tableau 43 : dépenses relative à la consommation des antalgiques dans l'U .F. 1010

	1997	1998	1999	2000	2001
palier 1	- €	35,72 €	87,01 €	225,38 €	188,30 €
	- F	234,30 F	570,78 F	1 478,40 F	1 235,16 F
palier 2	11,20 €	10,48 €	8,14 €	1,20 €	5,35 €
	73,49 F	68,75 F	53,40 F	7,86 F	35,10 F
palier 3	13,03 €	9,05 €	12,96 €	7,86 €	- €
	85,44 F	59,34 F	85,00 F	51,58 F	- F
TOTAL	24,23 €	55,25 €	108,11 €	234,44 €	193,65 €
	158,93 F	362,39 F	709,18 F	1 537,84 F	1 270,26 F



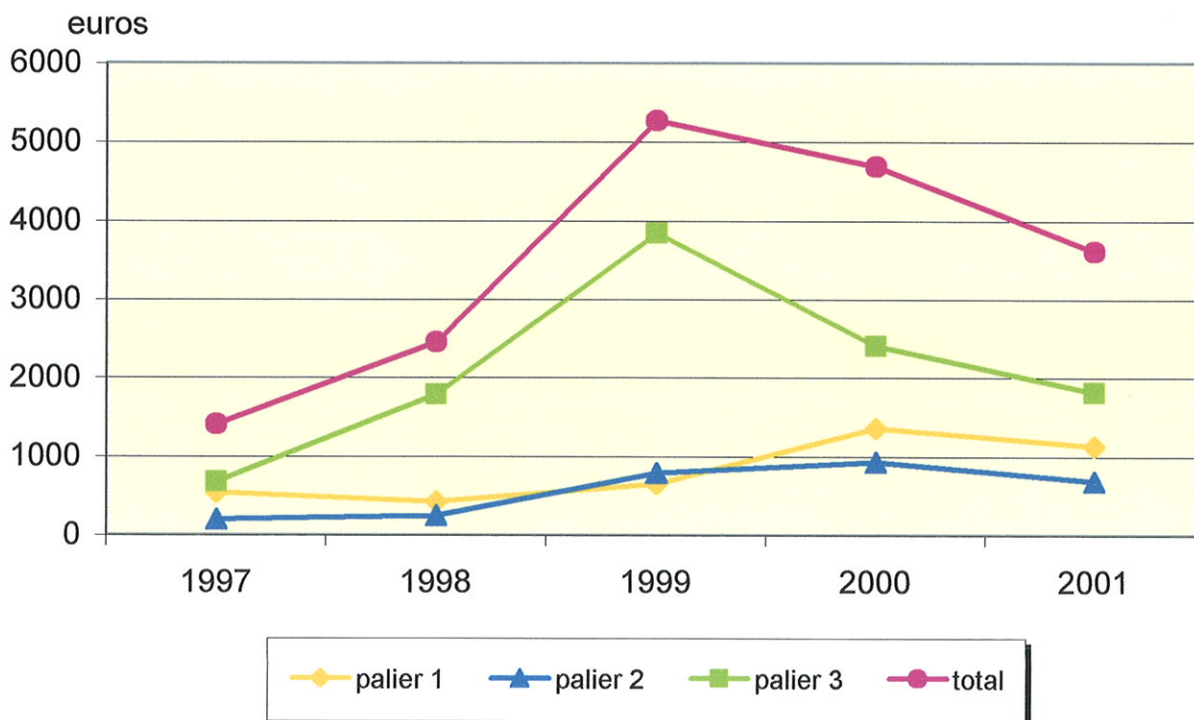
Graphique 16 : dépenses relative à la consommation des antalgiques dans l'U .F. 1010

Précisons d'emblée que dans le graphique 16 l'échelle utilisée est 10 fois plus petite que celle utilisée pour les deux graphiques précédents. Nous constatons que ces

dépenses concernent essentiellement les antalgiques de palier 1. Au total, dans l'U.F. 1010 comme dans les deux autres U.F. les dépenses ont augmenté depuis 1997. Cette augmentation est due à une forte augmentation des dépenses concernant les antalgiques de palier 1.

Tableau 44 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans le service

	1997	1998	1999	2000	2001
palier 1	535,26 €	424,13 €	646,45 €	1 357,55 €	1 125,10 €
	7 282,79 F	2 782,10 F	4 240,47 F	8 904,92 F	7 380,16 F
palier 2	197,56 €	246,26 €	783,11 €	927,28 €	677,59 €
	1 295,94 F	1 615,34 F	5 136,87 F	6 082,54 F	4 444,70 F
palier 3	671,26 €	1 787,76 €	3 844,44 €	2 405,20 €	1 806,21 €
	4 403,03 F	11 726,94 F	25 217,85 F	15 777,16 F	11 847,76 F
total	1 404,08 €	2 458,15 €	5 274,00 €	4 690,03 €	3 608,90 €
	12 981,76 F	16 124,38 F	34 595,19 F	30 764,62 F	23 672,62 F



Graphique 17 : dépenses relatives à la consommation des antalgiques dans le service

Nous avons récapitulé dans le tableau 45 ci-après l'évolution de l'activité du service. Ceci nous permet de constater que la fréquentation du service reste sensiblement la même depuis 1997.

Tableau 45 : dépenses dans le service en fonction du nombre d'entrées et de journées d'hospitalisation (en euros et **en francs**) .

	1997	1998	1999	2000	2001
entrées					
1007	251	218	224	232	197
1012	1003	877	915	908	922
totales	1254	1095	1139	1140	1119
journées d'hospitalisation	8416	8311	8549	8398	8551
dépenses concernant les antalgiques	1404.08 12981.76	2458.15 16124.38	5274 34595.19	4690.03 30764.62	3608.90 23672.62
dépenses concernant les antalgiques par journée d'hospitalisation	0.23 1.54	0.30 1.94	0.62 4.05	0.56 3.66	0.42 2.77
dépenses concernant les antalgiques par malade hospitalisé	1.58 10.35	2.24 14.72	4.63 30.37	4.11 26.99	3.22 21.15
coût médical par entrée	431.43 2830	446.22 2927	481.13 3156	492.56 3231	592.11 3884
place des antalgiques dans le coût médical par entrée	0.36 %	0.50 %	0.96 %	0.83 %	0.54 %

Au total, d'après le graphique 17, le service d'hématologie clinique dépense 2 fois plus pour lutter contre la douleur qu'en 1997 malgré une baisse générale du coût de chaque spécialité pouvant aller jusqu'à 3 fois moins cher en ce qui concerne le TOPALGIC® injectable (annexe 2). Nous remarquons que la courbe des dépenses

totales suit sensiblement la même évolution que celle des dépenses relatives aux antalgiques de palier 3. Nous remarquons également, en revenant sur le graphique 13 concernant la consommation totale des antalgiques dans le service, que les dépenses relatives aux antalgiques sont proportionnelles à leur consommation. Nous noterons que les dépenses concernant les antalgiques dans le service restent faibles en comparaison des dépenses totales du service (moins de 1%) et que l'augmentation des dépenses dans le service est générale et qu'elle ne concerne pas seulement les antalgiques puisque les dépenses par malade ont augmenté de presque 40 %.

DISCUSSION

I. Les antalgiques de palier 1

Les antalgiques de palier 1 sont peu utilisés dans le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges. Le PRODAFALGAN® reste le plus consommé, mais c'est surtout pour ses propriétés antipyrétiques qu'il est prescrit. Les autres antalgiques de palier 1 sont l'aspirine et les autres A.I.N.S. L'aspirine n'a pas sa place en hématologie de part ses propriétés antiagrégantes plaquettaires majorant le risque de saignement déjà très important chez ces patients souvent thrombopéniques. Les autres A.I.N.S. ne sont pas utilisés du fait de leur toxicité hématologique chez ces malades presque tous pancytopéniques et du fait du risque rénal chez les patients atteints de myélome. Le paracétamol reste donc l'antalgique de palier 1 de choix même s'il est sous utilisé en hématologie car son effet antipyrétique associé à son efficacité antalgique est dangereux : il peut masquer une fièvre, seul signe indicateur d'un sepsis chez les neutropéniques. En effet, les sepsis graves peuvent survenir sans syndrome inflammatoire (pas de rougeur, ni de chaleur, ni de pus) du fait de l'absence de neutrophiles liée soit à la maladie soit à la chimiothérapie. Connaissant la gravité des septicémies, pouvant entraîner un choc septique mortel en moins de six heures, tout retard d'un diagnostic de complication infectieuse peut avoir des conséquences vitales. Ainsi la prescription de paracétamol en hématologie est réfléchi au cas par cas d'autant que la toxicité hépatique de cette molécule s'accumule avec les nombreuses thérapeutiques nécessaires dans le traitement des hémopathies. Rappelons tout de même que le DAFALGAN® n'est pas comptabilisé par la pharmacie centrale du fait de son faible coût et que ce biais peut avoir une influence sur les résultats de notre étude.

II. Les antalgiques de palier 2

Notons ici que la consommation des antalgiques de palier 2 est sous estimée puisque nous n'avons pas tenu compte de l'association au paracétamol du dextropropoxyphène et de la codéine. Malgré ce biais, nous constatons donc que la consommation des antalgiques de palier 2 ne cesse d'augmenter depuis 1997. Le TOPALGIC® injectable semble efficace puisqu'il prend petit à petit le pas sur les autres. D'après le graphique 13, les antalgiques de palier 2 prennent une place de plus en plus importante dans le traitement de la douleur par rapport aux antalgiques de palier 3. Cette augmentation est le reflet d'une volonté d'améliorer la prise en charge de la douleur y compris celle de moindre intensité soulagée par les antalgiques de palier 2. Cette augmentation est surtout évidente après 1999 date de la mise en place des fiches d'évaluation de la douleur dans le service.

III. Les antalgiques de palier 3

En cinq ans la consommation des antalgiques de palier 3 dans le service a augmentée de façon linéaire (1999 mis à part) et a presque doublée avec une fréquentation du service qui est restée sensiblement la même (tableau 45).

Nous constatons tout d'abord que cette augmentation ne concerne pas seulement le service d'hématologie mais également l'ensemble des services de médecine du C.H.U. (annexe 3). Ceci prouve que le soulagement de la douleur est une volonté hospitalière globale liée à une éducation du personnel soignant et des patients, qui ne considèrent plus la douleur comme une fatalité et demandent à être soulagés plus spontanément. C'est également une volonté au plan national puisque régulièrement de nouvelles molécules et de nouvelles formes galéniques d'antalgiques font leur apparition sur le marché. C'est le cas en effet de la commercialisation de spécialités de morphine à libération immédiate en 1999 comme l'ACTISKENAN® qui est d'utilisation et de prescription plus facile que la potion de morphine, seule morphine à action immédiate disponible jusque là. La mise au point de ces formes est un progrès considérable en matière d'antalgie comme en

témoigne le tableau 39 où nous constatons qu'en cinq ans la consommation de morphine à action immédiate est passée de 0 à 9535 mg de morphine.

Le DUROGESIC[®] est également une nouveauté dans sa forme galénique puisqu'il est disponible en dispositifs transdermiques d'une durée d'action de trois jours. Ce médicament est prescrit dans le service chez des patients ayant subi des greffes non compliquées de mucites, lors de complications de l'aplasie. Sa consommation ne cesse d'augmenter depuis sa commercialisation en 1997. L'utilisation de cette forme galénique présente de nombreux avantages et notamment pour le confort du malade puisque le dispositif reste en place trois jours et économise ainsi la prise de comprimés chez ces patients déjà multimédicamenteux.

L'apparition de l'hydromorphone en 2000 (SOPHIDONE[®]) montre également la multiplication des alternatives de traitement à la morphine.

Ainsi, le service profite des nouveautés en matière d'antalgiques pour améliorer sa prise en charge de la douleur en diversifiant ses traitements. En effet, en 1997 la morphine à action prolongée et la morphine injectable avaient presque l'exclusivité parmi les antalgiques de palier 3. Aujourd'hui elles ne représentent plus que la moitié des traitements antalgiques de palier 3. Malgré tout, la quantité de morphine IV consommée est restée la même de 1997 à 2001 ce qui témoigne que depuis très longtemps les habitudes de prescription étaient efficaces et que les douleurs liées aux mucites et aux myélomes ont toujours été prises en compte.

Dans l'U.F. 1007, le remplacement de la potion de morphine par la spécialité ACTISKENAN[®] a permis une simplicité de prescription de la morphine à action immédiate. Concernant l'ACTISKENAN[®], nous constatons que le service utilise plus spontanément les dosages à 10 mg plutôt qu'à 5 mg afin d'être directement efficace chez l'adulte. Les dosages à 20 et 30 mg sont de plus en plus consommés (en 2001) du fait d'une meilleure prise en compte de la nécessité des interdosages, notamment au moment des soins qui entraînent des pics algiques, cette constatation ayant été établie par l'interprétation des fiches d'évaluation de la douleur. Les formes orales et patch restent cependant peu utilisées en comparaison de la morphine injectable du fait que la plupart des patients de cette U.F. sont traités par la morphine IV administrée à la seringue électrique, et que lors d'un pic algique il suffit d'augmenter le débit de la seringue. D'autre part, dans ce secteur, la SOPHIDONE[®], le DOLOSAL[®] et le NUBAIN[®] ne sont prescrits qu'en traitements ponctuels chez des patients intolérants à la morphine.

Dans l'U.F. 1012, en comparaison des autres voies d'administration, la voie IV est de moins en moins utilisée même si elle reste la voie privilégiée chez les patients en soins palliatifs ou en aplasie. Les formes orales à libération prolongée et les dispositifs transdermiques sont les plus utilisés chez ces patients dont le but est d'adapter le traitement antalgique avant le retour à domicile, le séjour à l'hôpital ne dépassant pas cinq jours en général. Nous constatons depuis 1999 une émergence des dispositifs transdermiques par rapport aux formes orales du fait du plus grand confort d'utilisation des T.T.S. tant à l'hôpital qu'en ambulatoire.

D'autre part, concernant le SKENAN[®], l'utilisation des différents dosages disponibles sur le marché est plus optimale, permettant ainsi d'adapter les posologies plus précisément.

Enfin, nous constatons en 2001 l'apparition de la SOPHIDONE[®] de façon plus systématique du fait qu'elle constitue un traitement morphinique intéressant pour parer les intolérances à la morphine.

Ainsi, la consommation des antalgiques de palier 3 a augmentée de façon linéaire depuis 1997 dans le service. Toutefois, nous ne tenons pas compte des traitements des malades qui peuvent jouer un rôle dans le soulagement de la douleur. Le traitement des myélomes par les biphosphonates (AREDIA[®]) a un puissant effet antalgique au long cours chez les patients atteints de myélome multiple. En effet, il prévient les fractures pathologiques et permet de reconstituer les os lacunaires. Son effet antalgique se situe dans le temps et ne peut être évalué mais il participe de façon indéniable à diminuer les besoins en antalgiques chez les patients atteints de myélome. Ainsi contrairement à ce que nous observons nous pourrions nous attendre à une économie des antalgiques due à l'utilisation de ces traitements.

Nous n'avons pas tenu compte dans notre discussion du pic obtenu en 1999. Ce dernier concerne essentiellement deux médicaments : le DUROGESIC[®] et la potion de morphine. Il est difficilement interprétable même si plusieurs hypothèses s'offrent à nous :

- la mise sur le marché du DUROGESIC[®] ayant pu entraîné un engouement particulier pour cette nouvelle forme galénique.

- une mauvaise gestion du stock avec une mauvaise traçabilité ayant entraîné un excès de « réserves » et une forte incidence de péremption.

- le possible vol d'un toxicomane ayant eu accès à la pharmacie du service, ce d'autant que cette augmentation est essentiellement due à une surconsommation de morphine en potion et de DUROGESIC®.

En outre cette augmentation n'est pas liée à un problème de prescripteur puisqu'elle concerne les deux U.F. et ne remet par conséquent pas en cause les habitudes de prescription des médecins de chaque U.F.

Toutefois, cette augmentation n'est pas passée inaperçue à l'époque puisqu'en 2000 une bonne pratique de gestion des toxiques a été mise en place dans le service en collaboration avec la pharmacie centrale, le chef de service et la surveillante.

En ce qui concerne les dépenses relatives aux antalgiques, nous constatons en premier lieu une augmentation de ces dépenses qui concerne l'ensemble des service de médecine du C.H.U. de Limoges (annexe 3) alors que les prix unitaires ont pour la plupart diminué ou du moins sont restés stables (annexe 2). Dans le service d'hématologie cette augmentation peut s'expliquer par l'introduction du DUROGESIC® dont le prix à l'unité est élevé.

Nous constatons que le coût par entrée relatif aux antalgiques par rapport au coût médical total par entrée est faible, moins de 1% (tableau 45), et s'explique d'une part par une grande proportion de morphine injectable qui est de faible coût et d'autre part par l'explosion ces dernières années de nouvelles molécules issues du génie génétique comme les anticorps monoclonaux (MABTHERA®) qui sont très onéreuses. Par conséquent le suivi des dépenses n'est pas un bon indicateur pour apprécier la consommation des antalgiques dans les services. Le suivi de la dispensation des médicaments semble être plus fiable et devrait être complété par une étude de satisfaction des patients et l'étude rétrospective des fiches d'évaluation de la douleur.

Ainsi, la consommation des antalgiques tous paliers confondus augmente de façon linéaire depuis 1997. La mise en place des fiches d'évaluation de la douleur en septembre 1999 ne semble pas avoir modifié les habitudes de traitements antalgiques puisque cette augmentation avait débuté avant 1999. En revanche, cette démarche témoigne de la volonté d'améliorer la prise en charge de la douleur dans

le service et cette étude nous a permis de constater les progrès de cette prise en charge. Ces progrès portent essentiellement sur un meilleur soulagement des accès douloureux paroxystiques par les interdoses grâce à l'apparition de spécialités de morphine à action immédiate, à différents dosages, plus faciles de prescription et d'utilisation que la potion de morphine. Ils portent également sur la meilleure prise en compte des douleurs de moindre intensité ce qui explique le recours croissant aux antalgiques de palier 2. Ils portent enfin et surtout sur une meilleure diversification des prescriptions grâce à un arsenal thérapeutique mieux adapté et qui ne cesse d'évoluer.

Pour les années à venir d'autres améliorations sont à attendre, tout d'abord concernant une meilleure prise en compte des intolérances à la morphine avec une multiplication des alternatives thérapeutiques de palier 3 et la découverte de nouvelles classes thérapeutiques dans les années à venir.

La mise sur le marché de nouvelles formes galéniques innovantes comme l'ACTIQ® (citrate de fentanyl) qui est un antalgique à action immédiate se présentant sous la forme originale d'un comprimé avec applicateur buccal montre la volonté de trouver toujours mieux pour lutter contre la douleur et laisse présager d'autres avancées en matière d'antalgie.

De plus, une meilleure prise en compte des douleurs iatrogènes a permis de mettre en place un traitement par ENTONOX® lors d'actes invasifs comme les B.O.M.

Enfin, il a été écrit et mis en place au cours de l'année 2002 un protocole commun d'antalgie disponible pour tous les médecins via intranet, validé par l'équipe médicale permettant une autoprescription des infirmières (annexe 4).

CONCLUSION

Afin d'évaluer l'évolution de la prise en charge de la douleur en hématologie clinique au C.H.U. de Limoges entre 1997 et 2001, nous nous sommes appuyés sur les données extraites de la pharmacie centrale concernant la consommation des antalgiques ainsi que leurs dépenses associées. La conversion de ces données en mg de morphine à l'aide des règles d'équianalgésie nous a permis d'établir des graphiques de comparaison de la prescription des différentes molécules.

La consommation des antalgiques de palier 1 est négligeable en raison des effets secondaires qu'ils peuvent entraîner chez les patients neutropéniques et thrombopéniques.

Concernant les antalgiques de palier 2, nous avons constaté une augmentation de leur consommation de 200 %, surtout due au TOPALGIC® injectable. Ceci témoigne d'une meilleure prise en charge des douleurs modérées.

En cinq ans, la consommation des antalgiques de palier 3 a augmentée de façon linéaire de 86 %. Cette augmentation ne concerne pas la morphine injectable dont l'utilisation est restée stable depuis cinq ans, en rapport avec des habitudes de prescription efficaces. La mise sur le marché du DUROGESIC® a largement contribué à cette augmentation notamment dans l'U.F. 1012. Ce dispositif transdermique à libération prolongée apporte en effet un confort non négligeable pour le malade. D'autre part, l'apparition de spécialités de morphine à libération immédiate par voie orale a facilité la prise en charge des accès douloureux paroxystiques.

A travers ce travail, nous avons aussi constaté une diversification importante de l'arsenal thérapeutique au cours de ces cinq dernières années.

Enfin, les dépenses relatives aux antalgiques ont également augmenté, cependant leur coût par entrée reste faible et ne dépasse pas 1 % du coût médical total. Cette augmentation de dépenses concernant les antalgiques est retrouvée pour l'ensemble des services de médecine du C.H.U. de Limoges.

Ainsi, la mise en place en 1999 des fiches d'évaluation de la douleur dans le service ne semble pas avoir eu d'incidence sur les habitudes de prescription des antalgiques mais a eu le mérite de sensibiliser davantage le personnel soignant face à la douleur de leurs patients. Cette sensibilisation a permis notamment de mettre en place en 2002 un protocole d'antalgie disponible pour tous les médecins. Enfin, la mise sur le marché de formes galéniques innovantes continue à contribuer à l'amélioration de la prise en charge de la douleur.

« Il n'est point de petite douleur pour celui qui souffre. »

Marc-Antoine PETIT (1799)

ANNEXE 2 : coût des spécialités antalgiques par unité de présentation galénique

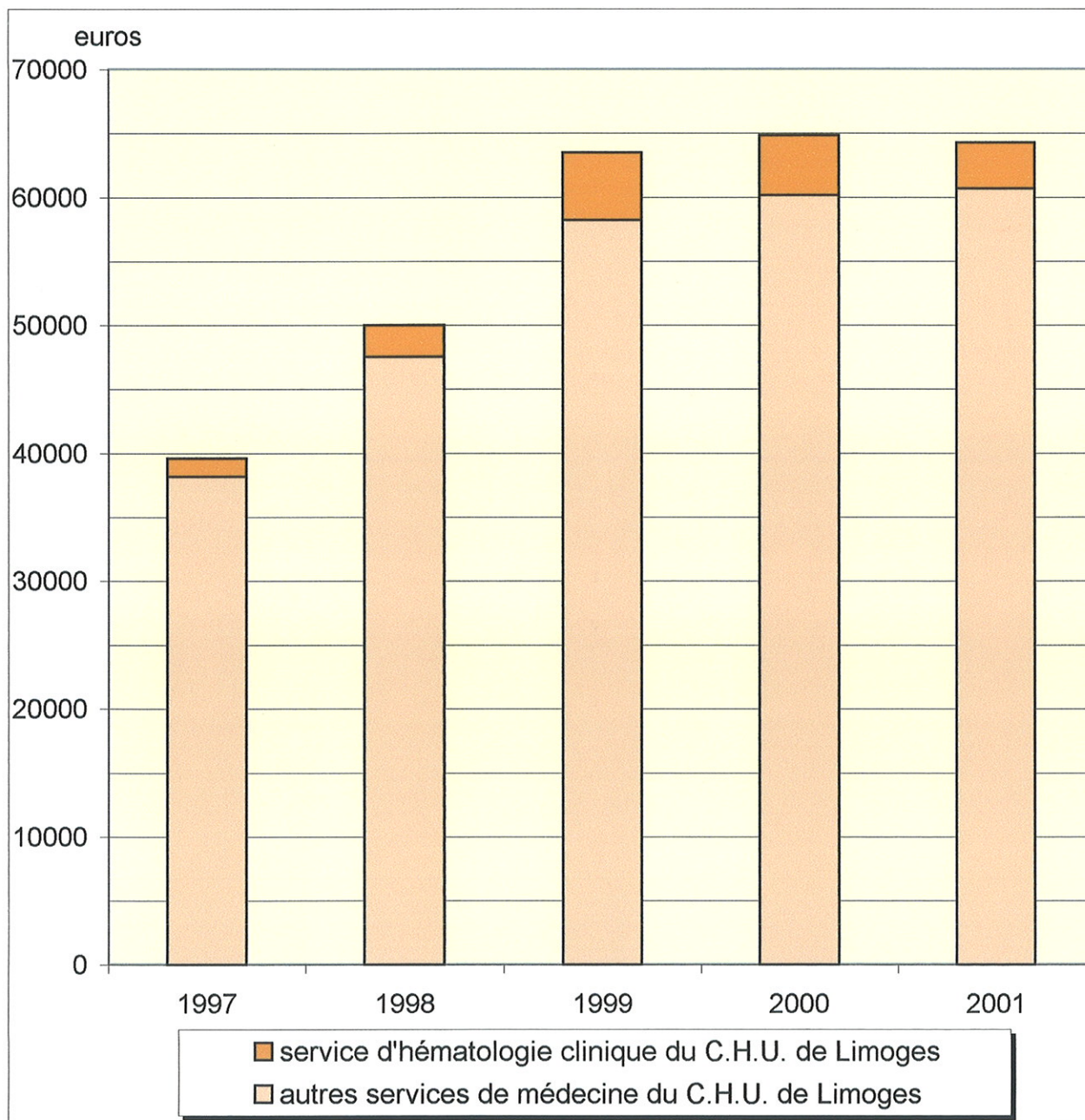
(en euros)

	1997	1998	1999	2000	2001
ACUPAN (inj)					0.41
IDARAC (cp)	0.06	0.06			
PRODAFALGAN 1 g (inj)	0.79	0.79	0.79	0.87	0.86
PRODAFALGAN 2 g (inj)	1.55	1.51	1.51	1.66	1.45
DIANTALVIC (gel)	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
PROPOFAN (cp)	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02
EFFERALGAN CODEINE (cp)	0.04	0.04	0.04	0.04	
DICODIN (cp)	0.21	0.13	0.13	0.13	
TOPALGIC 50 (gel)	0.07	0.06	0.07	0.04	0.04
TOPALGIC 100 (cp)				0.14	0.08
TOPALGIC 150 (cp)				0.22	0.16
TOPALGIC 200 (cp)					0.16
TOPALGIC inj		0.92	0.92	0.45	0.24
ACTISKENAN 5 (gel)					0.09
ACTISKENAN 10 (gel)			0.91	0.85	0.12
ACTISKENAN 20 (gel)			1.67	1.55	1.44
ACTISKENAN 30 (gel)					2.16
SKENAN LP 10 (gel)	0.11	0.11	0.09	0.10	0.07
SKENAN LP 30 (gel)	0.26	0.23	0.2	0.2	0.15
SKENAN LP 60 (gel)	0.54	0.47	0.36	0.42	0.28
SKENAN LP 100 (gel)	0.82	0.80	0.74	0.72	0.43
morphine inj 10mg/1ml	0.2	0.53	0.44	0.13	0.12
morphine inj 50mg/5ml		0.93			
morphine inj 100mg/5ml	1.3	1.27			0.83
morphine inj 400mg/10ml		7.78			
DUROGESIC 25 µg/h (TTS)		5.74	5.66	5.73	5.63
DUROGESIC 50 µg/h (TTS)		10.31	10.26	10.3	10.07
DUROGESIC 75 µg/h (TTS)		14.4	14.4	14.4	14.2
DUROGESIC 100 µg/h(TTS)		17.86	17.66	17.75	17.37
TEMGESIC inj	1.44		1.44	1.44	1.44
TEMGESIC subling (cp)	0.39	0.24	0.39	0.39	0.4
SOPHIDONE LP 4 (gel)				0.68	0.68
SOPHIDONE LP 8 (gel)					1.3
DOLOSAL (inj)	0.39				
NUBAIN (inj)			1.16		

ANNEXE 3 : Dépenses concernant les antalgiques dans le C.H.U. de Limoges
(en euros)

	1997	1998	1999	2000	2001
Autres services de médecine* du C.H.U. de Limoges	38173,8	47539,34	58236,2	60170,63	60671,9
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges	1404,08	2458,15	5274	4690,03	3608,9

* : médecine interne A, oncologie médicale, cardiologie, néphrologie, rhumatologie, hépato-gastro-entérologie, dermatologie, neurologie, pédiatrie 1 et 2, médecine interne B, pathologies respiratoires, maladies infectieuses.



ANNEXE 4 : Protocole d'antalgie mis en place en 2002 dans le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges.

L'ANTALGIE EN QUELQUES MOTS...

1. paliers de l'O.M.S.
2. Outils d'évaluation
3. Palier I de l'O.M.S.
4. Palier II de l'O.M.S.
5. Palier III de l'O.M.S.
6. Tableau d'équianalgésie
7. Calculer une interdose de secours de morphinique
8. Instaurer un traitement morphinique oral
9. Instaurer un traitement morphinique intra-veineux
10. Instaurer un traitement par dispositif transdermique de fentanyl
11. Rotation des opioïdes
12. A propos de l'Actiq*
13. Reconnaître un surdosage en morphinique
14. Protocole en cas de surdosage en morphinique
15. Co-prescriptions

1. PALIERS DE L'O.M.S.

1er PALIER O.M.S. : Non opioïdes

Aspirine
Paracétamol
A.I.N.S.

Soulagement de la douleur

E.V.A. ≤ 3

Surveillance et réévaluation

Persistance de la douleur

E.V.A. ≥ 3

Passage au palier supérieur

2ème PALIER O.M.S. : Analgésiques centraux mineurs

Tramadol
Dextropropoxyphène +/- Paracétamol
Codéine +/- Paracétamol

Soulagement de la douleur

E.V.A. ≤ 3

Surveillance et réévaluation

Persistance de la douleur

E.V.A. ≥ 3

Passage au palier supérieur

3ème PALIER O.M.S. : Opioïdes forts

Morphine
Fentanyl
Hydromorphone

2. OUTILS D'ÉVALUATION

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë :

	Spontanément			Lors de l'examen		
	Absent 0	Faible 1	Marqué 2	Absent 0	Faible 1	Marqué 2
Pousse de gémissements, plaintes
Front plissé, crispation du visage
Attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone en position de repos
Mouvements précautionneux

TOTAL :

.... / 8

.... / 8

Echelle visuelle analogique numérique : de 1 à 10

- ▶ 0 : pas de douleur
- ▶ 10 : douleur maximale

Echelle verbale simple (E.S.V.) : de 0 à 4

- ▶ 0 : pas de douleur
- ▶ 1 : faible
- ▶ 2 : modérée
- ▶ 3 : intense
- ▶ 4 : extrêmement intense

Echelle de sédation (ES) : de 0 à 3

- ▶ 0 : éveillé
- ▶ 1 : somnolent par intermittence spontanément éveillable
- ▶ 2 : somnolent la plupart du temps, facilement éveillable
- ▶ 3 : très somnolent, éveillable par stimulations tactiles

3. Antalgiques de palier I

D.C.I.	Nom commercial	Posologie	Effets secondaires
Aspirine et salicylés	Aspégic* Solupsan* Aspirine UPSA* Catalgine*	Cp, sac 500mg, 1000mg jusqu'à 3 g/j	C.I. Ulcère G.D. évolutif, maladies hémorragiques acquises, constitutionnelles , en cas de virose : sd Reye, association AVK, méthotrèxate. Réactions allergiques++ Troubles digestifs Sd hémorragiques : ↑TS Action antipyrétique
Paracétamol	Doliprane* Efféalgan* Dafaigan* Dolko*, Fébrexol*.... Perfalgan*	Cp, sac, gel 500mg, 1000mg Sup 600mg, 1000mg jusqu'à 4g/j IV 1gx4/j	C.I. ins. Hépato-cellulaire Attention action antipyrétique, risque de masquer la fièvre : C.I. relative en hématologie
Noramidopyrine + antispasmodique	Avafortan*	Cp 210mg 2x3/j Sup 500mg 1x3/j IM IV 1200mg 1x4/j	C.I. Atcd agranulocytose, glaucome, prostatisme. Risque d'agranulocytose immunoallergique imprévisible, indépendant de la dose, réversible en 10 j, léthale 10% des cas. Allergie Effets atropiniques Coloration brune des urines
	Viscéralgine forte*	Cp 250mg 2x3/j Sup 500mg 1x3/j IM IV 200mg 1x3/j	
Floctafénine	Idarac*	Cp 200mg 2x3/j	C.I. Allergie à la glafénine C.I. Association β.bloquants Réactions allergiques, choc Résorption digestive variable Somnolence Loi du tout ou rien
Néfopam	Acupan*	IV, IM 20 mg D.max 120mg/j	C.I. Atcd convulsion, glaucome C.I. Prostatisme Somnolence, sueurs, nausées Effets atropiniques Peut se donner en sub-lingual
A.I.N.S	C.I. en hématologie du fait de leur action sur les prostaglandines générant des troubles de l'hémostase et possiblement des manifestations hémorragiques		

4. Antalgiques de paliers II

D.C.I.	Nom commercial	Présentation	Poso	Effets secondaires
Dextropropoxyphène	Antalvic*	Cp 65mg	2x3/j	
Dextropropoxyphène + Paracétamol	Diantalvic* Dialgo* Dialgirex* Dextropropoxyphène-paracétamol* Diantalvic suppo* Propofan*	Gel 30 D, 400 P Sup 60 D, 800 P Cp 27 D, 400 P, 30 caféine	2x3/j 2/j 2x3/j	Vertiges Somnolence Troubles digestifs variés Hypoglycémies Attention contient du paracétamol : CI relative en hémat
Codéine	Codenfan* Dicodin*	Sirop 1mg=1ml Cp; 60mg	1mg/kgx6/j (enfant) 1x2/j	
Codéine + Paracétamol	Efféralgan-codéine* Dafalgan-codéine* Codoliprane* Klipal* 	Cp 30 C, 500 P Cp 30 C, 500 P Cp 20 C, 400 P Cp 50 C, 600 P 25 C, 600 P	2x3/j 2x3/j 2x3/j 1x4/j 2x3/j	Vertiges Somnolence Troubles digestifs variés Attention contient du paracétamol : CI relative en hémat
Tramadol	Topalgic* Contramal* Tramadol* Zamudol* Biodalgic* Zumalgic* Contramal* Topalgic* Zamudol*	Gel 50mg Cp ou Gel LP 100,150,200 Cp 50mg Cp 50 mg IV	1à2x4/j 400mg/j max 400mg max 400mg max 50 à 100mg IVL si besoin 50mg/10mn sans dépasser 250 mg/h puis 50 à 100mg/ 4 à 6h jusqu'à 600mg /j	Nausées Vomissements Constipation Céphalées Vertiges Somnolence Convulsions Hypotension Toujours associer un anti-émétique les premiers jours Surveiller le transit ++

5. Antalgiques palier III

D.C.I	Nom commercial	Présentation	Durée de prescription	Nombre de prises	Effets secondaires
Agonistes opioïdes purs					
Sulfate de morphine	<u>Actiskénan*</u>	Gel 5, 10, 20, 30mg	28 j	Toutes les 4 h Sécurité 1h	Calcul dose secours Equianalgésie Rotation opioïdes Titration C.I. Ins. Respiratoire, Ins hépato-cellulaire, HTIC, épilepsie non contrôlée, association agoniste-antagoniste, synd. abdo non étiqueté.
	<u>Sévrédol*</u>	Cp 10, 20mg	28 j		
	<u>Skénan LP*</u>	Gel 10, 30, 60, 100, 200mg	28 j	2/j	
	<u>Moscontin LP*</u>	Cp 10, 30, 60, 100, 200mg	28 j	2/j	
	<u>Kapanol LP*</u>	Gel 20, 50, 100mg	28 j	1/j	
Chlorhydrate de morphine	<u>Morphine injectable sans conservateur*</u>	IV SC 10mg-1ml 20mg-1ml 50mg-5ml 100mg-5ml 200mg-10ml 400mg-10ml	7 j sauf PCA 28 j	En continu ou toutes les 4 à 6 heures	Constipation, rétention urinaire, nausées, prurit, sueurs, confusion, hallucinations, hypoTA ortho., sédation, dépression respiratoire
Hydromorphone	<u>Sophidone LP*</u>	Gel 4, 8, 16, 24mg	28 j	2/j	
Oxycodone	<u>Oxycontin*</u>		Hôpital	2/j	
Fentanyl transcutané	<u>Durogésic*</u>	Patch 25, 50, 75, 100µg/h	28 j dispensation 14 j	Tous les 3 j	Attention ! Personne âgée, insuffisant rénal surdosage et C.A.T
Citrate transmuqueux de fentanyl	<u>Actiq*</u>	Cp 200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg	Hôpital	Max 4/j	
Agonistes partiels					
Buprénorphine	<u>Temgésic*</u>	IV IM SC 1ml = 0,3mg Sub-ling 0,2mg	Hôpital 28 j	3 à 4/j 2x3/j	C.I. idem morphine Nausées, vomissements, sédation, somnolence, vertiges, hallucinations rares, transit plutôt conservé.
Agonistes- antagonistes					
Nalbuphine	<u>Nubain* (palier II OMS)</u>	IV IM SC Amp 20 mg	30 j		Utilisation pédiatrique. Dépression respiratoire Euphorie, sédation légère, somnolence, sudation, vertiges.

6. TABLEAU D'EQUIANALGESIE

Principe actif	Equivalence	Rapport
Morphine intra-veineuse	20 mg	1/3
Morphine sous-cutanée	30 mg	1/2
Morphine orale : Skenan*, moscontin*....	60 mg	1
Hydromorphone: Sophidone*	8 mg	1/7,5
Oxycodone	30 mg	1/2
Fentanyl trans-dermique : Durogésic*	25µg/h	2/5
Tramadol : Topalgic*, zumalgic*...	400 mg	6.5
Codéine ou dextropropoxyphène	600 mg	10
Codéine associée à du paracétamol	400 mg	6.5
Agonistes- antagonistes		
Nalbuphine Nubain*	120	2
Agonistes partiels		
Buprénorphine Temgésic parentéral Temgésic sublingual	0.8 mg 1.6 mg	1/75 1/37.5

7. Calculer une dose de secours de morphiniques

La dose de secours équivaut à 1/6^{ème} de la dose de base en morphiniques.

Son but : Permettre un meilleur contrôle de la douleur en complément d'un traitement de fond morphinique.

Quand ? Dès que le patient a mal, avec toutefois un intervalle minimum de sécurité d'une heure entre deux prises, en principe toutes les 4 heures.

La prise de la dose de secours ne doit pas se faire de manière systématique mais à la demande. Toutefois, elle se conçoit naturellement, si nécessaire, avant un soin douloureux, une toilette...

Son intérêt : Réévaluer le traitement morphinique de base en fonction des doses de secours.

Exemples de calculs doses de secours :

- Traitement de base : Skénan* 30 . 0 . 30 mg/j
Dose de secours : $(30+30) / 6 = 10$ mg

- Traitement de base : Durogésic* 50µg/h
Dose de secours : $120 / 6 = 20$ mg
(Durogésic* 25µg/h équivaut à 60 mg de Morphine orale)

- Traitement de base : Sophidone* 12 . 0 . 12 mg/j
Dose de secours : $[(12+12) * 7.5] / 6 = 30$ mg

8. Instaurer un traitement morphinique oral

Débuter avec une dose de base de 10 à 30 mg de morphine à libération prolongée par prise, à renouveler toutes les 12 heures. Soit 20 à 60 mg/j, fonction de l'âge, du poids, des fonctions rénales...

En parallèle, instaurer des doses de morphine à libération immédiate de secours équivalentes à $1/6^{\text{ème}}$ de la dose journalière prescrite.

Expliquer le rôle, l'intérêt et quand prendre la dose de secours +++

Préciser l'intervalle de sécurité entre deux prises +++

Au terme des 24 heures, réévaluer la dose totale de morphine consommée et réajuster la dose de base de morphine à libération prolongée mais également si nécessaire, la dose de secours.

Exemple :

J1 : Mise en place Skénan* 30. 0. 30 mg/j

Interdose d'Actiskénan* : 10 mg

Consommation de 6 doses de secours durant la journée

Dose totale consommée : $(30+30) + (10*6) = 120$ mg/j

J2 : Réévaluation de la dose : $120 / 2$ soit Skénan* 60. 0. 60 mg/j

Réactualisation des doses de secours : 20 mg

Il est également possible d'instaurer un traitement par voie orale, en utilisant simplement des doses de morphine à libération immédiate, prescrites comme les doses de secours (5 à 10 mg). Ces doses seront cumulées au terme des 24h pour déterminer les doses ultérieures du traitement de fond.

9. Mise en place d'un traitement morphinique I.V.

Recommandation 11 E.A.P.C.

La perfusion intraveineuse de morphine peut-être préférée chez les patients :

- Qui sont déjà porteurs d'un cathéter intra-veineux ;
- Qui ont un œdème généralisé ;
- Qui ont développé un érythème, des nodules ou des abcès lors d'une perfusion sous-cutanée ;
- Qui ont une circulation périphérique de mauvaise qualité.

Chez le patient naïf de traitement morphinique :

1. Débuter par une titration afin d'apporter un soulagement au patient dans les plus brefs délais.

La dose de titration équivaut environ à un bolus minimal de 0,03 mg/kg à 0,05 mg/kg toutes les 15 à 20 minutes, jusqu'à l'obtention d'une antalgie satisfaisante sans effet secondaire.

Exemple posologie bolus :

60 kg → 2 mg IV

70 kg → 2,5 mg IV

80 kg → 3 mg IV

Attention ! Les doses doivent être réduite chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal.

Technique : Pour la titration, diluer 1 ampoule de 10 mg/1ml dans 9ml de sérum physiologique, de ce fait 1 mg de morphine = 1 ml de solution. **Simplicité = sécurité**

Surveillance : Avant chaque bolus, il convient de surveiller l'évolution de la douleur, l'état de sédation, le pouls, la pression artérielle, la fréquence respiratoire et les effets secondaires en particulier l'apparition d'un globe vésical.

2. Parallèlement à la titration, **débuter un traitement de base** à la seringue électrique avec une dose arbitraire de 20 à 30 mg/24 heures.

3. Une dose de secours doit être prévue, en cas de nouveaux pics douloureux paroxystiques (ADP). Celle-ci équivaudra approximativement au dixième de la dose journalière sans dépasser 5 mg par bolus sans avis médical. Cette dose de secours pourra être renouvelée toutes les 20 minutes pendant 1 heure. Si échec avis médical.

<p><u>Exemple de dose de secours :</u></p> <p>20 mg/j → 2 mg</p> <p>30 mg/j → 3 mg</p> <p>40 mg/j → 4 mg</p> <p>50 mg/j → 5 mg</p> <p>60 mg/j → 5 mg sauf si accord médical</p>

4. Réévaluer toutes les 24 h fonction de la dose totale consommée.

En relais d'un morphinique autre :

1. Utiliser les règles d'équianalgésie afin de déterminer la dose de base par 24 h à la seringue électrique.

2. **Prescrire les bolus de secours** en cas d'A.D.P. selon le schéma ci-dessus.

3. **Réadapter la dose de base** journalièrement en fonction de la dose totale consommée, en distinguant :

- les patients relativement bien calmés sur l'ensemble de la journée mais douloureux ponctuellement, chez qui la dose de secours utile ne doit pas faire augmenter le débit de base.
- les patients douloureux en quasi permanence chez qui l'augmentation de base est indispensable au jour le jour voir toutes les 12 heures.

10. Instaurer un traitement par dispositif transdermique de fentanyl (durogésic*)

Indications :

Prise en charge des douleurs chroniques cancéreuses. Pas d'indication dans la douleur aiguë ou instable.

Chez le patient naïf de morphinique :

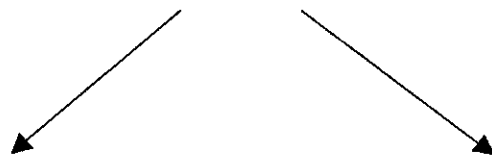
- Débuter par le patch de plus faible dosage : durogésic* 25µg/h

Le dispositif est à conserver pendant 3 jours.

Prévoir une localisation cutanée indemne de toute lésion, plane et glabre afin de limiter tout risque de décollement.

- Prescrire d'emblée des doses de secours de morphinique, équivalentes à 10 mg de morphine à libération immédiate, avec un intervalle minimal d'une heure entre deux prises .

- Réévaluer la posologie du patch au terme des 3 jours, en fonction de la quantité des doses de secours consommées.



Si dose de secours \leq 60 mg/j
Titration du patch correcte
Surveiller et réévaluer la douleur
Maintenir interdoses identiques

Si dose de secours \geq 60 mg/j
Augmenter le patch de 25 µg/h
soit 50 µg/h
Réajuster les interdoses
Continuer la titration

Attention ! La pharmacocinétique du patch ne permet une action efficace sur la douleur avant la 12^{ème} heure environ. Prévoir durant ce laps de temps des antalgiques à titre systématique.

Chez le patient en relais d'un autre morphinique :

Quelque soit le morphinique antérieur, se référer au tableau des équianalgésies afin de déterminer l'équivalent en durogésic*.

Comment assurer le relais ?

Relais des formes orales à libération prolongée : Mettre en place le dispositif transdermique en même temps que la dernière prise de morphine à libération prolongée.

Relais des formes intraveineuse et sous-cutanée à la S.E. : Arrêter la seringue électrique 12 heures après la pose du durogésic*.

Attention ! Risque de surdosage chez la personne âgée et l'insuffisant rénal, même avec le plus faible dosage.

Prudence ! En cas d'hyperthermie, augmentation d'1/3 de la concentration plasmatique en fentanyl lorsque la température est à 40°C.
C.A.T. : Mettre une poche de glace sur le patch.

11. ROTATION DES OPIOÏDES

Recommandation E.A.P.C. n° 16 :

Une petite proportion de patient développe des effets secondaires intolérables avec la morphine orale ou n'obtient pas un contrôle suffisant de la douleur. Chez ces patients, il est recommandé de passer à un autre opioïde ou à une autre voie d'administration.

De quoi s'agit-il ?

Stratégie thérapeutique visant à remplacer un morphinique par un autre dans l'objectif d'améliorer le rapport bénéfice/risque, en cas d'analgésie inefficace malgré l'augmentation des doses, en cas d'effets secondaires trop importants.

Pourquoi ?

1. A cause d'une tolérance croisée incomplète entre les morphiniques.
2. Du fait de profils pharmacologiques différents entre les opiacés liés à l'existence de variants de récepteurs opiacés.
3. De par le métabolisme différents des molécules entre-elles.

Quelles alternatives en France ?

Outre une modification dans les modalités et les voies d'administration de la morphine, nous disposons actuellement à Limoges, de l'hydromorphone (sophidone*) et du fentanyl en patch (durogésic*)... bientôt l'oxycodone ?

Comment ?

Totaliser la quantité de morphine consommée par 24 heures, puis utiliser les règles d'équianalgésie, en sachant que certaines études ont démontrées que la rotation des opioïdes permettait une diminution des doses morphiniques nécessaires.

12. A propos de l'Actiq*

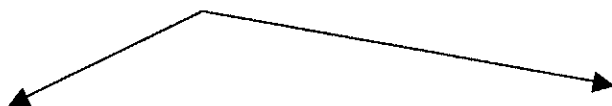
Actiq*= Citrate de fentanyl transmuqueux

Indication : Accès douloureux paroxystique chez les patients cancéreux bénéficiant d'un traitement de fond morphinique stabilisé.

Dosage : 200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1200µg, 1600µg.

Titration :

- Toujours débiter par le dispositif à 200µg
- Appliquer le dispositif pendant 15 minutes
- Attendre 15 minutes



Soulagement satisfaisant
Tester la même dose sur plusieurs A.D.P.
Si efficacité : fin de la titration.

Soulagement insatisfaisant
Prendre une 2^{ème} unité en 15mn.
Lors de l'A.D.P. suivant : utiliser le dosage immédiatement supérieur.
Continuer la titration jusqu'à obtention dose efficace.

Attention ! Toujours débiter la titration avec le dispositif à 200µg, quelque soit l'âge, l'intensité de la douleur et le traitement de fond en

cours. Il n'y a pas de corrélation entre la dose de base en morphinique et la dose nécessaire en Actiq*. Titration au cas par cas.

Plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour, doivent faire réévaluer le traitement de fond.

Intérêt de la forme transmuqueuse :

Biodisponibilité 50% : 25% immédiate lors de l'application jugale. 75% du principe sera dégluti et seulement 1/3 (25%) aura une action systémique retardée.

« ça ressemble à une sucette, ça a le goût d'une sucette... mais ce n'est pas une sucette !!! »

Ne pas sucer mais appliquer sur les muqueuses jugales pendant environ 15 minutes, en tournant régulièrement le système.

Délai d'action en 5 à 10 minutes.

Intervalle entre deux prises : 2 heures.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ASTA MEDICA

Monographie produit : DICODIN® ; laboratoires Asta Medica, 2000.

2 - ATTAL Nadine

Nouvelles perspectives dans le traitement pharmacologique de la douleur.

Officiel Santé, juin/juillet 2000 ; 26-28.

3 - BAILEY P.L., STANLEY T.H.

Anesthésiques morphiniques intraveineux.

In : MILLER R.D.

Anesthésie, Ed. médecine-science Flammarion, 1996 ; chap. 12.

4 - BESSON J.M.

Peut-on mesurer la douleur ?

In : La douleur, Ed. Odile Jacob, Paris, 1992 ; 157-168.

5 - BLOOR K., LEESE B., MAYNARD A.

The costs of managing severe cancer pain and potential savings from transdermal administration.

Eur. F. Cancer, 1994 ; 30(4) : 463-468.

6 - BONNET F., VESINET C.

Propriétés analgésiques des agonistes alpha 2 adrénergiques.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.17.

7 - BOUCHET H.

Evolution de l'analgésie de 1800 à 2000.

La revue du praticien, 2002 ; 52 : 589-591.

8 - BRASSEUR L.

Douleurs du cancer : principes de traitement.

In : Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.55.

9 - BRILLOUET S., FRADET E.

Les antalgiques de palier 1.

Actualités pharmaceutiques, 1999 ; 373 : 35-48.

10 - CESARI J., OLIVIER E., CHABBERT C. :

Etude comparative des pompes utilisées en analgésie péridurale et en analgésie contrôlée par le patient.

Revue de l'ADPHSO, 1998 ; 23(2) : 29-34.

11 - CHAUVIN M.

Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.14.

12 – COULOMBEL L.

Microenvironnement médullaire : structure et rôle dans l'hématopoïèse.

In : L'hématologie de Bernard Dreyfus.

Paris : Ed. Médecine-science Flammarion, 1992 ; 1474 p. : 41-49.

13 - DERRIER M., MERCATELLO A.

Place des anti-inflammatoires non-stéroïdiens en période périopératoire : intérêts et limites.

Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1997 ; 16 : 498-520.

14 - DONNADIEU S., DJIAN M.C.

Traitement de la douleur.

La presse médicale, 1998 ; 27(39).

15 - DONNER B., ZENZ M., TRYBA M., STRUMPF M.

Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl : a multicenter study in patients with cancer pain.

Pain, 1996 ; 64 : 527-534.

16 - DOROSZ P.

Guide pratique des médicaments.

Paris : éditions 2002.

17 - ESCHALIER A., ARDID D., DUBRAY C.

Pharmacologie des psychotropes.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.15.

18 - ESCHALIER A., PICARD P., DUBRAY C.

Analgésiques.

La revue du praticien, 2000 ; 50(8) : 907-915.

19 - Fentanyl en dispositif transdermique : une alternative à la morphine.

La revue prescrire, 1998 ; 18(184) : 331-334.

20 - FIELDS H.L.

Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.1.

21 - FIELDS H.L.

Les antalgiques.

In : Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.9.

22 - FIELDS H.L.

Les anticonvulsivants, les psychotropes et les antihistaminiques dans le traitement de la douleur.

In : Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.10.

23 - FIELDS H.L.

Mécanismes de contrôles centraux de la douleur.

In : Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.5.

24 - FIELDS H.L.

Méthodes non médicamenteuses de traitement de la douleur.

In : Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.11.

25 - FIELDS H.L.

Psychologie de la douleur.

In : Douleur, Medsi/McGraw Hill, Healthcare Group, 1989 ; chap.7.

26 - GUILBAUD G., BESSON J.M.

Physiologie du circuit de la douleur.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.2.

27 - GUIRIMAND F., LEBARS D.

Physiologie de la nociception.

Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1996 ; 15 : 1048-1079.

28 - HANDWERKER H.O., REEH P.W.

Pain and inflammation.

In : BOND M.R., CHARLTON J.E., WOOLF C.J.

Proceedings of the VIth world congress on pain, Ed. Elsevier, 1991 ; 59-69.

29 - HOECHST-HOUDE

Brochure scientifique : TOPALGIC[®], Laboratoires Hoechst-Houdé, 2002.

30 - JORIS J.

Les associations thérapeutiques.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.3.

31 - KUHLMAN J.J., LALANI S., MAGLUILO J.

Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual and buccal buprénorphine.
Journal of analytical toxicology, 1997 ; 20 : 369-378.

32 - LANGLADE A.

Evaluation des douleurs postopératoires.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.
Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.22.

33 - LE BARS D., VILLANUEVA L., CHITOUR D.

Les mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.
Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.3.

34 - LEHMAN K.A.

Concepts et indications de l'analgésie contrôlée par le patient.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.
Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.23.

35 - MAYEUR D., SUZAN F., ABRAHAM C.

Utilisation des opioïdes à libération prolongée en pratique courante.

Oncologie, 2000 ; 2(4) : 159-162.

36 - MENDELSON J., UPTON R.A., EVERHART E.T.

Bioavailability of sublingual buprenorphine.

J. Clin. Pharmacol., 1997 ; 37 : 31-37.

37 - MUIJSERS R., WAGSTAFF A.J.

Transdermal fentanyl : an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control.

Drugs, 2001 ; 61(15) : 2289-2307.

38 - PECHEVIS M., EMERY C., FAGNANI F.

Evaluation économique du dispositif transdermique de fentanyl dans la prise en charge de la douleur cancéreuse.

La lettre du pharmacologue, 2000 ; 14(1) : 10-14.

39 - PICHARD-LEANDRI E.

Evaluation de la douleur du malade cancéreux.

In : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.

Douleurs, Ed. Maloine, 1994 ; chap.53.

40 - POULAIN P.

Place de la sophidone LP dans la prise en charge de la douleur cancéreuse.

FMC Hebdo, tiré-à-part du 19 décembre 2000.

41 - SCHAIBLE H.S., GRUBB B.D.

Afferent and spinal mechanism of joint pain.

Pain, 1993 ; 55 : 5-54.

42 - SCOTT J., HUSKISSON E.C.

Graphic representation of pain.

Pain, 1976 ; 2 : 175-184.

43 - SERRIE A.

Evaluation d'une douleur chronique.

In : La douleur en pratique quotidienne, Ed. Arnette, Paris, 1994 ; 582 p.

44 - STEEDMAN S., MIDDAUGH S.J., KEE M.G.

Chronic pain medications : equivalence levels and method of quantifying usage.

Clin. J. Pain, 1992 ; 8 : 204-214.

45 - UPSA

Brochure scientifique : PRODAFALGAN® : l'antalgie parentérale en toute confiance.

Laboratoire UPSA, 2000.

46 - VERNHES ép. BONCONOR V.
Evaluation de la douleur chez le sujet âgé - 118p.
Th : Med, Limoges : 1997 ; 44.

47 - VIDAL, dictionnaire
Paris : éditions 2002.

48 – ZITTOUN R., BERNADOU A., SAMAMA M.
Manuel d'hématologie (2ème édition)
Paris : Ed. Doin, 1982 ; 427 p.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
LA DOULEUR ET SES TRAITEMENTS	9
La douleur	10
<i>I. Le concept de douleur : un peu d'histoire</i>	<i>10</i>
<i>II. Définitions</i>	<i>10</i>
<i>III. Aspects physiologiques de la douleur</i>	<i>11</i>
A. Les circuits de la douleur	12
1. Les mécanismes périphériques de la nociception	12
2. Les mécanismes spinaux de la nociception	15
3. Les voies ascendantes	16
4. Les structures supraspinales	16
B. Les mécanismes de contrôle de la nociception	18
1. Les mécanismes de modulation au niveau périphérique	18
2. Les mécanismes de modulation au niveau spinal	18
3. Les mécanismes de modulation d'origine supraspinale	20
<i>IV. Aspects psychologiques de la douleur</i>	<i>20</i>
A. Les répercussions psychologiques de la douleur	20
B. Influence des troubles psychologiques sur la douleur	21
C. La notion de comportement douloureux	22
<i>V. La douleurs et les hémopathies</i>	<i>23</i>
A. Les tissus hématopoïétiques	23
1. La moelle osseuse	23
2. Les organes hématopoïétiques	23
B. Douleurs et hémopathies	24
1. Les pathologies prolifératives	24
2. Les pathologies déplétives	25
3. Les complications iatrogènes	26
<i>VI. Les méthodes d'évaluation de la douleur</i>	<i>26</i>
A. Les échelles unidimensionnelles	28
1. L'échelle verbale simple : E.V.S.	28
2. L'échelle numérique : E.N.	28
3. L'échelle visuelle analogique : E.V.A.	28
4. Avantages et inconvénients	29
B. Les échelles multidimensionnelles : le M.P.Q.	30
C. Les échelles comportementales	31
D. L'appréciation de la consommation médicamenteuse	33

Les traitements de la douleur	35
<i>I. La lutte contre la douleur : une préoccupation ancestrale</i>	35
<i>II. Les traitements antalgiques</i>	36
A. Règles générales : les trois paliers de l'O.M.S.	36
B. Les antalgiques non morphiniques	38
1. L'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens	38
2. Le paracétamol	41
3. Les autres antalgiques de palier 1	43
C. Les antalgiques morphiniques	43
1. Pharmacologie des morphiniques	43
2. Les antalgiques de palier 2 ou morphiniques faibles	48
3. Les antalgiques de palier 3 ou morphiniques forts	50
4. Conclusion	53
D. Les avancées de ces dernières années	54
1. La morphine à action immédiate	54
2. La voie transdermique	54
3. L'analgésie contrôlée par le patient : ACP	55
<i>III. Les traitements médicamenteux non antalgiques</i>	56
A. Les psychotropes	56
1. Les antidépresseurs	56
2. Les antiépileptiques	57
3. Les autres psychotropes	57
B. Les anti-histaminiques	57
C. Les agonistes alpha 2 adrénergiques	58
<i>IV. Les traitements non médicamenteux de la douleur</i>	58

CONSOMMATION DES ANTALGIQUES OPIACES DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE ET DE THERAPIE CELLULAIRE DU C.H.U. DE LIMOGES

Matériel et méthode	62
<i>I. Unité de lieu : le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges</i>	62
A. Présentation du service	62
B. Evaluation de la douleur dans le service	62
<i>II. Extraction des données</i>	63
<i>III. Equivalences analgésiques</i>	64
A. Méthode	64
B. Les facteurs de conversion	65

Résultats	68
<i>I. Selon les antalgiques</i>	68
A. Les antalgiques de palier 1	68
B. Les antalgiques de palier 2	70
1. Résultats en unités de présentation galénique	70
2. Résultats en mg de PA	71
3. Résultats en équivalents morphine VO	75
B. Les antalgiques de palier 3	81
1. Résultats en unités de présentation galénique	81
2. Résultats en mg de PA	84
3. Résultats en équivalents morphine VO	88
<i>II. En quantité totale</i>	96
<i>III. Evolution des dépenses concernant les antalgiques</i>	98
Discussion	104
<i>I. Les antalgiques de palier 1</i>	104
<i>II. Les antalgiques de palier 2</i>	105
<i>III. Les antalgiques de palier 3</i>	105
CONCLUSION	110
BIBLIOGRAPHIE	135
TABLE DES MATIERES	142

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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



SERMENT DES APOTICAIRES Crestiens & craignans Dieu



S jeure & promets devant Dieu, Dieu & Créateur de toutes Choses, unique en Essence, & distingué en trois Personnes éternellement bienheureuses, que j'observeray de point en point tous ces articles suivants:

Et premièrement, je jure & promets de vivre & mourir en la Roy Crestienne.

Item, d'honorer & Aimer mes Parens, ce du mieux qu'il me sera possible.

Item, d'honorer, respecter & faire service, en tant que Moy sera, non seulement aux Docteurs Medecyns qui m'auront instruit en la Cognoissance des Preceptes de la Pharmacie mais aussi à mes Precepteurs & Maistres Pharmaciens sous lesquels j'auray appris mon Mes tier.

Item, de ne mesdire d'aucun de mes anciens Docteurs & Maistres Pharmaciens ou autres quels qu'ils soient.

Item, de rapporter tout ce qui me sera possible pour l'Honneur, la Gloire, l'Ornement & la Majesté de la Medecine.

Item, de n'enseigner point aux idiots & ingrats les secrets & racets d'icelle.

Item, de ne rien faire temerairement sans advis de Medecyns ou sous esperance de lucre tant seulement.

Item, de ne donner aucun Medicament purgatif aux malades atteints de quelque maladie aigue, que premièrement je n'aye pris conseil de quelque docte Medecyn.

Item, de ne toucher aucunement aux parties honteuses & defendues des Femmes,

que ce soit par grande necessite, c'est-à-dire lors qu'il sera question d'appliquer desus quelque remede.

Item, de ne descouvrir à personne les Secrets qu'on m'aura fidellement commis.

Item, de ne donner jamais à boire aucune sorte de Poison à personne & ne conseiller jamais à aucuns d'en donner, non pas mesme à ses plus grands ennemis.

Item, de ne donner jamais à boire aucune Potion abortive.

Item, de n'essayer jamais de faire sortir le Fœtus hors du ventre de sa Mere, en quelque façon que ce soit, que ce soit d'adviz de Medecyn seulement.

Item, d'exécuter de point en point les Ordonnances des Medecyns, sans y ajoûter ou diminuer, en tant qu'elles seront faites selon l'Art.

Item, de ne me servir jamais d'aucun succedané ou substitut, sans le Conseil de quelque Docteur plus sage que Moy.

Item, de desabonner ou fuir comme la Peste la façon de pratiquer scamdaleuse & totalement pernicieuse de laquelle se servent aujour d'uy les Charlatans empiriques & souffleurs d'Alchimie, à la grande Honte des Maistres qui les tolèrent.

Item, de donner Aide & Secours indifferemment à tous ceux qui m'employeront.

Item, finalement, de ne tenir aucune mauvaïse & vieille Drogue dans ma Boutique.

Le Seigneur me benisse tousjours, tant que j'observeray ces Choses



BON A IMPRIMER N° 333

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

JULIA ép. BOULIN (Catherine). — Evaluation de la consommation des antalgiques opiacés en hématologie clinique au C.H.U. de Limoges de 1997 à 2001. — 145 f. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002)

RESUME :

La douleur, phénomène complexe, résulte de deux composantes distinctes : l'une sensorielle et l'autre psychologique. Elle est présente chez de nombreux malades, notamment en hématologie, et son évaluation est une étape importante dans la prise en charge de ces patients.

Dans le domaine de l'antalgie, plusieurs stratégies thérapeutiques, qui se diversifient davantage de jour en jour, s'offrent aux personnels soignants.

Nous rapportons ici la consommation des antalgiques dans le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du C.H.U. de Limoges de 1997 à 2001. En septembre 1999, le service a mis en place des fiches d'évaluation de la douleur au pied du lit du malade.

En cinq ans, la consommation totale des antalgiques a augmenté de 100 % (200 % pour le palier 2 et 80 % pour le palier 3). La consommation de morphine injectable restant stable, cette augmentation est essentiellement due à la mise sur le marché du DUROGESIC® et de nouvelles formes galéniques de plus en plus confortables pour les malades.

Au terme de cette étude, nous constatons que la mise en place des fiches d'évaluation de la douleur dans le service ne semble pas avoir modifié les habitudes de prescription. Mais, cette démarche témoigne de la volonté grandissante de mieux soulager la douleur. Un nouveau protocole d'antalgie instauré en 2002 permettra de développer des procédures standardisées de prise en charge de la douleur selon le type de douleur et le niveau d'antalgie nécessaire.

DISCIPLINE :

Hématologie

MOTS CLES :

- Douleur
 - Antalgiques
 - Evaluation
 - Consommation
 - Hématologie
-

JURY :

Président :	Madame le Professeur OUDART N.
Juges :	Madame le Professeur BORDESSOULE D. Monsieur le Professeur BUXERAUD J. Madame le Docteur RATSIMBAZAFY V. Monsieur le Docteur MOREAU S.