

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 10 décembre 2021

Par

Inès CLUZEL-MARTINOT

Née le 21 août 1995 à Nogent-le-Rotrou

La douleur : perspectives de prise en charge et débuts du cannabis à usage médical en Limousin

Thèse co-dirigée par Françoise MARRE-FOURNIER et Anne-Catherine JAMBUT

Examineurs :

Mme. Anne-Catherine JAMBUT, Maître de conférence des Universités Présidente

Mme. Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférence des Universités Juge

Mme. Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie Juge

Mme. Marjorie DUROUX, Docteur en Pharmacie Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 10 décembre 2021

Par Inès CLUZEL-MARTINOT

Née le 21 août 1995 à Nogent-le-Rotrou

La douleur : perspectives de prise en charge et débuts du cannabis à usage médical en Limousin

Thèse co-dirigée par Françoise MARRE-FOURNIER et Anne-Catherine JAMBUT

Examineurs :

Mme. Anne-Catherine JAMBUT, Maître de conférence des Universités Présidente

Mme. Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférence des Universités Juge

Mme. Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie Juge

Mme. Marjorie DUROUX, Docteur en Pharmacie Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

À mon jury,

À Madame Marre-Fournier, *Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités*
Lorsque je me suis penchée sur ce travail, j'ai rapidement pensé à vous comme directrice car je connaissais votre empathie. Je ne me suis pas trompée ! Merci beaucoup d'avoir accepté de m'aider à tracer les lignes de ce travail, et de toujours avoir été à mon écoute. Ensemble nous avons réussi à définir un sujet d'actualité, en pleine évolution, et passionnant.

À Madame Jambut, *Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités*
Merci beaucoup d'avoir accepté de codiriger cette thèse puis de la présider. Vos conseils et remarques m'ont été précieux, et toujours bienveillants. Merci pour vos retours précis et constructifs.

À Madame Arnaud, *Docteur en Pharmacie, titulaire de la pharmacie de Beaune (Limoges)*
Déjà plusieurs années que l'on travaille ensemble et c'est toujours de très bons moments pour moi. Merci pour votre confiance sans faille, votre partage, votre engagement et vos conseils (pas uniquement officinaux d'ailleurs !). Votre sens de l'humour est inégalable et précieux pour une équipe, et votre gentillesse sans borne. Merci encore d'avoir accepté de juger mon travail.

À Marjorie Duroux, *Docteur en Pharmacie, titulaire de la pharmacie du Parc (Le Palais-sur-Vienne)*

Merci encore une fois d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'était pas gagné ! Mais tu verras, ta gentillesse et ta générosité feront que tu seras de nouveau sollicitée pour faire partie d'un jury de thèse, j'en suis sûre ! Merci pour tout, tu m'as tant appris. Et ça toujours dans la bonne humeur, et en rigolant. Je suis ravie d'avoir participé à ton enrichissement de vocabulaire. Je suis tellement contente de te compter aujourd'hui parmi mes amis, et c'est toujours un plaisir de manger un bon gros burger avec toi ! Merci à **Julie** de supporter nos conversations tardives, je suis ravie pour vous deux. Je vous souhaite le meilleur pour cette nouvelle vie, à trois...

À Monsieur Fabrice Billet, *Maître de Conférences des Universités*
Merci d'avoir accepté de relire mon travail et pour tous vos conseils.

Au Docteur Gaëlle Espagne-Dubreuilh,

Merci encore une fois pour votre accueil au sein de votre service et pour avoir accepté de répondre, toujours de manière complète, à l'ensemble de mes questions. Votre aide m'a été très précieuse pour la poursuite de la rédaction de ma thèse.

À l'équipe de la pharmacie de Beaune,

Mireille,

Si la gentillesse avait un nom... Merci pour ta grande générosité. Toujours là pour proposer ton aide. J'ai de la chance d'avoir croisé ton chemin, et je te souhaite tout le meilleur, tu le mérites tellement.

Amélie, merci pour ces deux années passées à tes côtés. On aura sûrement réalisé un de nos meilleurs canulars téléphoniques ! Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite pour la suite.

Marjorie, tu es arrivée depuis peu mais tu as su trouver ta place. J'espère que le monde de l'officine te plaira, je te souhaite sincèrement de réussir.

Alyse, la boucle est bouclée ? Je suis ravie que tu aies choisi Beaune pour ton dernier stage, je me souviens encore de nos bonnes rigolades (et bêtises) en TP. Je te souhaite de réussir de tout mon cœur !

À Sophie, merci de m'avoir proposé très vite ton aide dans la rédaction de ce travail, en me prêtant beaucoup de documentations.

Aux patients ayant accepté de répondre à mon questionnaire, merci !

Merci à tous les pharmaciens et leur équipe, qui m'ont accueillie au sein de leur officine et qui m'ont fait confiance : M. et Mme DAUTEZAC (Albi), Mme. ROUZIERE et M. BOUDOU (Albi), M. DE COURVAL (Paris), Mme. BOULIN (Limoges), Mme. GILLET, Marion et Céline (Saint-Sulpice-Les-Feuilles), M. et Mme. PEYRAFORT, Bérénice et Axelle (Feytiat).

À ma famille,

Mes parents,

Merci pour ces si beaux moments passés ensemble. Merci pour tout l'amour que vous nous donnez, et les valeurs que vous nous avez transmises : respect, partage, générosité, altruisme et tant d'autres. Merci de m'avoir si bien encouragée quand j'en avais besoin, c'est grâce à vous que j'y suis arrivée. Merci de m'avoir aidée dans tout ce que j'ai voulu entreprendre (et ça commence par les sujets d'art plastique les plus fous !). Merci de m'avoir toujours laissée le choix de ce que je voulais faire et de m'avoir poussée à réussir. Nous n'avons jamais manqué de rien, et avons des parents formidables. Je vous aime si fort.

Ma sœur Victoire,

Les petites chamailleries font partie d'une fratrie, mais je ne retiens que les moments de rigolade, « chamelle » ! Merci pour tous ces moments : les concerts de contrebasse sur le lit, les innombrables imitations des uns et des autres... Je sais qu'on ne se le dit pas assez, mais je suis très fière de toi et de la jeune femme que tu deviens : ambitieuse, déterminée, engagée, travailleuse, drôle et avec une grande joie de vivre. Je suis très contente pour Simon et toi, et je vous souhaite de vivre de belles choses. Je t'aime.

Mes grands-parents,

Mamie Josée et Papi André, merci pour tous ces beaux souvenirs. Merci pour votre patience, le nombre incalculable d'aller-retour au stade, les moments de calculs avec « Le compte est bon », les parties de carte (gagnées avec ma sœur plus ou moins honnêtement je l'avoue), les sandwiches jambon/beurre pour le goûter, la quantité astronomique de chocolatinnes et de Magnum... je m'en souviendrai toujours.

Mamie Eva, merci pour ta grande gentillesse. Merci pour tous tes bons petits plats, même si selon toi ils sont toujours ratés ! Moi je les adore.

Papi Jacques, merci pour ces jolis moments d'enfance : le vélo, les tours de tracteur, les innombrables cabanes... je sais à quel point tu aurais aimé assister à cette soutenance, j'espère que tu es fier. Tu me manques beaucoup.

Mes oncles et tantes,

Merci pour ces moments passés en famille et ces rigolades. J'espère qu'ils seront encore nombreux.

Mes cousines,

Merci pour votre gentillesse et les semaines d'été passées chez papi et mamie, à faire du vélo, des concours de lancer de tong depuis la balançoire, ou à sauver des lézards. Je m'en souviendrai toute ma vie.

Tonton Daniel,

Merci pour ta gentillesse et tous tes rapports précis d'émissions ! Mais attention, je n'ai pas toujours eu le temps de les voir avant !!

Mes cousins Michaël et Dimitri,

Merci pour ces moments partagés ensemble. Du tricycle chez papi et mamie, jusqu'aux matchs de tennis (que j'ai gagnés), en passant par l'hélicoptère ou les gamelles au ski, vous avez été tellement patients et gentils avec moi. Merci **Marianne** d'avoir su comprendre (et partagé) mon engouement pour la télé-réalité. Vous êtes des exemples pour vos enfants que j'adore.

Ma belle-famille,

Françoise et Régis, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille, toujours autour d'un bon repas et d'un verre de vin (voire de plusieurs bouteilles !!). Vous êtes si gentils avec moi, j'ai de la chance. Je vous aime beaucoup.

Lucas et Matéo, Valou et Jean-Henri, Jean-Luc et Jérôme, Pierre et Gracinde, Mathieu et Constance, Charlène et Julien, Marcel et Suzie, merci pour votre accueil si chaleureux. Un merci aussi tout particulier à **Edmée**, pour avoir accepté de relire mon travail.

À mes amis,

À Fanny,

Je me souviens de ce jour d'Août 2013 où quelqu'un m'a tapé sur l'épaule... quelques heures plus tard nous étions déjà assises ensemble au fond de la salle en train de rigoler, et quelques jours après nous étions à la BU de lettres, à tenter de se motiver, un Liptonic dans la main. Merci Fanny d'être celle que tu es : pétillante, gentille, généreuse, drôle, ... Merci d'être un super guide touristique et la reine de l'organisation (pour les voyages ! le reste on verra plus tard...), du Vietnam jusqu'à Londres, en passant par Barcelone ou même Disney. Merci de partager mon amour pour les pizzas, ou encore ma passion pour les rattrapages (oui la tienne est moins importante c'est vrai), pour lesquels tu me donnais beaucoup de motivation. Merci d'avoir toujours été là pour moi et pour ton soutien sans faille. Toujours auprès de tes amis, à leur donner tout ton amour... je te souhaite tout le meilleur du monde, tu le mérites tellement. J'ai beaucoup de chance de t'avoir rencontrée, tu comptes énormément pour moi.

À Pascaline,

Merci pour ta bonne humeur et ta marque de fabrique qui nous aura tous fait rire plus d'une fois : déformer les expressions ! Merci de m'avoir motivée et soutenue tout au long de mon parcours avec les nocturnes de révisions et les tasses de thé plus grandes que toi. Merci pour le grand nombre de KFC, merci d'avoir partagé le pire massage de ma vie et d'avoir tenté un jobijoba au Vietnam. Je n'oublierai jamais nos soirées, toujours très raisonnables !! Merci d'être celle que tu es, fidèle et loyale. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ton Pierrot.

À Pierre,

Ça démarrait plutôt mal quand tu as décidé en P2 de refaire la déco de mon appart ! Mais j'ai découvert par la suite une super personne, adorable et d'humeur égale. C'était un vrai plaisir de travailler avec toi, prenez bien soin de vous tous les deux.

À Delphine,

Des leggings léopard jusqu'aux tenues des plus grands magasins... quel chemin parcouru ! Mais ce qui me marque et me touche le plus, c'est la jolie femme que tu deviens grâce à toutes tes valeurs. Tu es une magnifique personne : bosseuse acharnée, perfectionniste, attentionnée, touchante, marrante... Merci pour la motivation et la joie que tu as pu m'apporter, et les bonnes rigolades (beaucoup dues à ta naïveté si mignonne). Je sais que tu fais partie de mes amis proches, et que je pourrai toujours compter sur toi. Je suis ravie que tu aies trouvé ton Simon et vous souhaite une belle vie à tous les deux.

À Simon,

Prélever sous la hotte, mélanger A dans B, pipeter, mettre au bain marie... On a maîtrisé ! Rarement dans le bon ordre, mais on s'en est plutôt bien sorti. Merci Simon pour ces moments passés ensemble en TP, et pour tous ceux qui ont suivi. Ta motivation dans tout ce que tu entreprends force l'admiration. Au fait, c'était la petite douve au partiel de P4...

À Léa,

Merci ma poulette pour tous ces cafés partagés sur la terrasse, et tes histoires à dormir debout ! J'ai toujours pris plaisir à t'écouter, et je continuerai de le faire quand tu en auras besoin. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

À Marie-Sarah,

Merci pour tous ces fous rires depuis la deuxième année. Ta douceur est inoubliable, et même si les occasions de se voir sont plus rares, je ne pense pas moins à toi. Tu mérites d'être la plus heureuse, et je sais que tu le seras !

À Marie,

Ma partenaire du carré, et celle qui maîtrise sûrement le mieux la difficulté de ce pas ! À quand une chorégraphie sur les Spice Girls ? Merci pour ta gentillesse et ta joie de vivre. Vivez heureux avec Maxime !

À Valentin,

Même si tu as décidé de parcourir la France, je n'oublie pas ta grande gentillesse et ton humour plus que décalé... et pour ça je te dis merci, car tu nous as, à tous et à un moment donné, redonné le sourire.

À Carla,

La démenageuse de l'extrême ! Merci pour ton aide, ta grande générosité, et ta bonne humeur. J'espère que nous pourrons encore continuer à travailler ensemble, car c'est vraiment un plaisir pour moi.

À Clarisse,

Tout simplement merci. Merci d'avoir été si studieuse et travailleuse, tu as été mon modèle. Je sais que notre rencontre et notre longue amitié ont joué un rôle dans ma réussite. Tu as toujours su m'expliquer les choses avec patience et pédagogie, et tu as réussi à me motiver dans les moments plus compliqués. Merci pour tout, je te souhaite de vivre les plus belles choses. Je t'embrasse très fort.

À Jeanne, Franck et Annick,

Merci pour votre immense gentillesse et votre générosité au cours de toutes ces années. Merci pour tous ces rires et ces montages vidéo. Je souhaite très fort que l'on puisse rapidement tous se retrouver.

À mes copains de corpo : Mélanie, Clarisse, et les autres...

Même si j'ai démarré tard et que je suis moins *addict* que certains, cette année associative m'a faite grandir et m'a permis de rencontrer de belles personnes. Je garde de magnifiques souvenirs de nos événements, et j'ai hâte que l'on se retrouve pour de belles soirées (arrosées)...

Fafa, c'est vrai que nous avons partagé peu de temps associatif ensemble, mais suffisamment pour que je me rende compte de la bienveillance et de l'amitié que tu nous portes à tous... Tu es toujours à notre écoute, et de bons conseils. Tout serait différent sans toi, tu es quelqu'un de génial. Alors MERCI Fafa pour tout ce que tu fais au quotidien pour les étudiants !

À mes copines de première année, Clémence, Clémentine et Sophie,

Je n'en serais pas là si je n'avais pas croisé votre chemin. Vous avez été d'un grand soutien et c'est toujours un plaisir d'avoir de vos nouvelles. Le foyer nous en aura fait vivre des choses ! Marijo, Movember, Poisson Lune, les matelas dans l'escalier... J'espère très fort que nous pourrons toutes nous retrouver rapidement.

À Ghislaine et Jérôme,

Merci pour votre grande gentillesse et votre accueil si généreux les dimanches soirs... c'est un plaisir à chaque fois que je vous retrouve.

À Thomas,

Tout simplement merci... tu es celui dont je rêvais : attentionné, gentil, drôle, généreux, et en plus cuisinier ! Merci pour tout ce que tu fais pour moi, car je sais que je ne suis pas toujours facile. Tu es toujours là pour moi et pour nous tous, pour que l'on se sente bien. Merci de me motiver à pleins de choses, merci de m'aider, notamment dans l'avancée de cette thèse. Mais ça y est, on est au bout, et on y est arrivés ! À nous les journées de repos tranquilles, les projets de permis, de rénovation, d'achats, et tout ce dont on a envie tous les deux, toujours accompagnés de notre gros bébé Raoul. Je souhaite que tous nos vœux se réalisent, et je sais que l'on ira plus que loin ensemble.

Merci d'être à mes côtés, tu es trop précieux. Je t'aime fort...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	21
PREMIÈRE PARTIE	22
I. Qu'est-ce que la douleur ?	23
I.1. Définition.....	23
I.2. Histoire de la douleur.....	24
II. Physiopathologie de la douleur	27
II.1. Notions de neurophysiologie	27
II.1.1. Les divisions du système nerveux	27
II.1.1.1. Système nerveux périphérique.....	27
II.1.1.2. Système nerveux autonome.....	28
II.1.1.3. Système nerveux central.....	28
II.1.2. Le réseau neuronal	29
II.1.2.1. Le neurone	29
II.1.2.2. La synapse	30
II.1.2.3. Les cellules gliales	31
II.1.2.4. La gaine de myéline	32
II.2. Réception, décryptage et transmission du message nerveux	32
II.2.1. La transduction : de l'évènement déclencheur aux récepteurs.....	32
II.2.1.1. Récepteurs cutanés	33
II.2.1.2. Récepteurs articulaires et musculaires	35
II.2.1.3. Récepteurs viscéraux.....	35
II.2.2. Activation des nocicepteurs et transmission de l'influx nerveux : réaction inflammatoire	36
II.2.3. Modulation et perception du message nociceptif : différents contrôles de la douleur.....	39
II.2.3.1. Théorie du portillon ou « gate control »	39
II.2.3.2. Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception.....	41
II.2.3.3. Contrôles exercés par les centres supérieurs du système nerveux central ...	41
III. Prise en charge de la douleur	42
III.1. Principaux antalgiques vus à l'officine.....	42
III.1.1. Antalgiques de palier I	44
III.1.1.1. Paracétamol	44
III.1.1.2. Néfopam.....	47
III.1.1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	48
III.1.1.3.1. Contre-indications, effets indésirables et conseils à l'officine.....	49
III.1.1.3.1.1. Au niveau digestif.....	49
III.1.1.3.1.2. Au niveau rénal	49
III.1.1.3.1.3. Au niveau cardiaque et vasculaire	49
III.1.1.3.1.4. Au niveau des cellules immunitaires	49
III.1.1.3.1.5. AINS et grossesse	50
III.1.1.3.1.6. Autres effets indésirables.....	50
III.1.1.3.2. Principaux AINS vus à l'officine	50
III.1.1.3.2.1. Ibuprofène	50
III.1.1.3.2.2. Kétoprofène.....	50
III.1.1.3.2.3. Naproxène.....	51

III.1.1.3.3. Acide acétylsalicylique	51
III.1.2. Antalgiques de palier II	51
III.1.2.1. Codéine	52
III.1.2.1.1. Généralités	52
III.1.2.1.2. Conseils à l'officine	52
III.1.2.2. Tramadol	53
III.1.2.2.1. Généralités	53
III.1.2.2.2. Conseils à l'officine	54
III.1.2.3. Opium	55
III.1.3. Antalgiques de palier III	55
III.1.3.1. Généralités	55
III.1.3.2. Particularité de la posologie des antalgiques de palier III	56
III.1.3.3. Conseils à l'officine.....	57
III.1.3.4. Cas des patients sous traitement substitutif aux opiacés.....	57
III.1.4. Molécules utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques ou antalgiques adjuvants	58
III.1.4.1. Antidépresseurs	58
III.1.4.2. Antiépileptiques	59
III.2. Centre de la douleur : prise en charge et accompagnement du patient.....	59
III.2.1. De quoi s'agit-il ?	59
III.2.2. Population cible.....	59
III.2.3. Centre de la douleur à Limoges : entretien avec le docteur Espagne-Dubreuilh.	59
III.2.3.1. Premier contact patient/médecin algologue	60
III.2.3.2. Élaboration d'un parcours éducatif.....	62
III.2.3.3. Suivi dans le temps du patient algique	64
III.3. Prise en charge de la douleur à l'officine : enquête de terrain	64
III.3.1. Présentation de l'étude	64
III.3.2. Méthodologie	64
III.3.2.1. Durée de l'étude et lieu de réalisation	64
III.3.2.2. Nombre d'inclusion	64
III.3.2.3. Présentation du questionnaire.....	65
III.3.3. Résultats	66
III.3.3.1. Raisons d'une consommation d'antalgiques (questions 1 et 2)	66
III.3.3.2. Évaluation de la douleur (questions 3 à 8).....	68
III.3.3.3. Automédication (questions 9 à 12).....	71
III.3.3.4. Profil du patient (questions 13 et 14).....	74
III.3.4. Interprétation des résultats	74
DEUXIÈME PARTIE	76
I. Cannabis : notions de botanique et de pharmacognosie	77
I.1. Historique du cannabis	77
I.2. Répartition du cannabis à travers le monde	78
I.3. Notions de botanique.....	78
I.4. Pharmacognosie.....	80
I.5. Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes.....	82
II. Pharmacologie des cannabinoïdes	83
II.1. Historique des connaissances	83
II.2. Les récepteurs aux cannabinoïdes.....	83

II.2.1. Récepteurs CB ₁	83
II.2.1.1. Localisation	83
II.2.1.2. Données pharmacologiques.....	84
II.2.2. Récepteurs CB ₂	85
II.2.2.1. Localisation	85
II.2.2.2. Données pharmacologiques.....	85
II.3. Découverte et étude d'un système endogène cannabinoïde	85
II.3.1. Exemple de l'anandamide.....	86
II.3.2. Intérêts du système endocannabinoïde	86
III. Consommation de cannabis.....	87
III.1. Généralités sur la consommation de cannabis en France	87
III.1.1. Données chiffrées	87
III.1.2. Le CAST : exemple d'outil de repérage de l'usage problématique de cannabis .	89
III.2. Formes d'utilisation et de consommation du cannabis.....	90
III.3. Risques associés aux différentes méthodes de consommation	91
III.3.1. Cannabis fumé.....	91
III.3.2. Cannabis inhalé	91
III.3.3. Cannabis ingéré.....	91
III.3.4. Usage externe.....	91
IV. Cannabis en thérapeutique : où en sommes-nous ?	92
IV.1. Produits sur le marché ou en devenir	92
IV.1.1. MARINOL® (dronabinol)	92
IV.1.2. EPIDYOLEX® (cannabidiol).....	92
IV.1.3. SATIVEX® (THC et cannabidiol).....	93
IV.1.4. Médicaments OTC (<i>over the counter</i>)	93
IV.2. Marché du CBD.....	95
IV.2.1. Population consommatrice	95
IV.2.2. Formes des produits consommés	95
IV.2.3. Intérêts des consommateurs pour le CBD.....	97
IV.2.4. Orientation de la population vers ces commerces.....	97
IV.2.5. Connaissance du cannabis thérapeutique	97
IV.3. Débuts du cannabis en thérapeutique	98
IV.3.1. Législation française et réglementation internationale	98
IV.3.2. Les étapes clés de la mise à disposition du cannabis en thérapeutique.....	98
IV.3.2.1. Année 2018.....	98
IV.3.2.2. Année 2019.....	99
IV.3.2.2.1. Qualité et sécurité des produits.....	99
IV.3.2.2.2. Conditions de prescription et de dispensation.....	100
IV.3.2.2.3. Formation des professionnels de santé	100
IV.3.2.2.4. Définition des critères d'inclusion	100
IV.3.2.3. Année 2020.....	101
IV.3.2.4. Année 2021.....	101
IV.3.3. Qu'en est-il en Limousin ?	101
Conclusion	103
Références bibliographiques.....	104
Annexes	110
Serment De Galien.....	122

Table des illustrations

Figure 1 : Les grandes divisions du système nerveux [12]	27
Figure 2 : Structure de l'encéphale [12].....	29
Figure 3 : Schéma simplifié d'un neurone [13]	30
Figure 4 : Schéma simplifié d'une synapse électrique [15]	30
Figure 5 : Schéma simplifié d'une synapse chimique [15].....	31
Figure 6 : Structure des tissus cutanés et sous-cutanés [21].....	34
Figure 7 : Schéma résumant les interactions entre les différentes substances libérées par les cellules de la réaction immunitaire, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques au cours d'une lésion tissulaire [22]	38
Figure 8 : Théorie du portillon, un système de contrôle segmentaire spinal de la douleur [25]	40
Figure 9 : Structure chimique du paracétamol [27]	44
Figure 10 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique et en cas de surdosage [31]	45
Figure 11 : Mentions figurant sur un médicament contenant uniquement du paracétamol ou du paracétamol associé à une autre molécule [34].....	47
Figure 12 : Structure chimique du néfopam [35]	47
Figure 13 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique [48]	51
Figure 14 : Structure chimique de la codéine [51].....	52
Figure 15 : Structure chimique du tramadol [53]	53
Figure 16 : Structure chimique de la morphine [57]	56
Figure 17 : Extraits du formulaire de demande de rendez-vous (CHU Dupuytren - Limoges)	62
Figure 18 : Planche botanique de <i>Cannabis sativa</i> [6].....	79
Figure 19 : Structures chimiques des principaux cannabinoïdes [66]	81
Figure 20 : Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB ₁ au niveau de la terminaison synaptique [65]	85
Figure 21 : Usage du cannabis dans l'année en Europe parmi les 15-34 ans (%) [68]	87
Figure 22 : Évolution de l'usage du cannabis dans l'année depuis les années 1990 [68]	88
Figure 23 : Évolution des consommations régulières de cannabis et quotidiennes de tabac et d'alcool entre 2010 et 2014 suivant l'âge parmi les 18-64 ans (%) [68].....	89
Figure 24 : Repérage de l'usage problématique par auto-questionnaire (CAST) [68]	90
Figure 25 : Exemples de produits OTC du laboratoire ARKOPHARMA	94
Figure 26 : Exemple de produits OTC du laboratoire COOPER	94
Figure 27 : Fleurs de CBD (<i>La ferme du CBD</i>)	96

Figure 28 : Huile de CBD (<i>La ferme du CBD</i>)	96
Figure 29 : Hash ou résine de CBD (<i>La ferme du CBD</i>)	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Différences entre douleur aiguë et douleur chronique [3].....	23
Tableau 2 : Principales propriétés des différents types de fibres nociceptives [6]	35
Tableau 3 : Origine et principales actions des substances chimiques périphériques impliquées dans la réaction inflammatoire [12]	37
Tableau 4 : Principales molécules et spécialités à visée antalgique vues à l'officine	43
Tableau 5 : Posologie du paracétamol [30]	46
Tableau 6 : Posologie de la codéine [52]	53
Tableau 7 : Posologie du tramadol [56].....	55
Tableau 8 : Ordre des questions et thèmes abordés en fonction des questions posées	66
Tableau 9 : Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes de l'organisme [1]	82
Tableau 10 : Historique des connaissances sur la pharmacologie du cannabis [1]	83
Tableau 11 : Principales localisations des récepteurs CB ₁ dans le SNC et effets pharmacologiques corrélés [1]	84
Tableau 12 : Estimation du nombre de consommateurs des principaux produits psychoactifs [1]	88

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATP : Adénosine triphosphate

AVK : Anti-vitamine K

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BPF : Bonne pratiques de fabrication

CAST : Cannabis abuse screening test

CBD : Cannabidiol

CETD : Centres d'évaluation et du traitement de la douleur

CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur

INR : International normalized ratio

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OTC : over the counter

PRAC : Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G

SEP : Sclérose en plaques

SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

TENS : Transcutaneous electrical nerve stimulation

THC : Tétrahydrocannabinol

TSO : Traitement de substitution aux opiacés

Introduction

La douleur est une expérience que chacun connaît depuis sa naissance, et jusqu'à la fin de sa vie. Elle est un signal d'alerte et nous aide à éviter les situations dangereuses. Généralement légère et sans conséquence, elle est utile et protectrice. Néanmoins, elle peut être intolérable, destructrice et nécessiter un traitement.

La prise en charge de la douleur a toujours été étudiée au cours de l'Histoire, et continue encore aujourd'hui d'évoluer, dans le but de toujours faciliter la vie quotidienne du malade. Cette préoccupation a entraîné une évolution rapide des connaissances sur la douleur et sur ses mécanismes neurophysiologiques et psychologiques, permettant ainsi d'adapter au mieux la prise d'un antalgique à une douleur précise.

Ces antalgiques sont nombreux, mais sont-ils toujours efficaces ? Ne sont-ils pas à l'origine d'une mauvaise observance et d'un risque de mésusage ? Pour mieux comprendre les raisons de leur prescription ou de leur délivrance sur conseil du pharmacien, la prise en charge de la douleur à l'officine mérite d'être mise en avant. L'équipe officinale constitue le principal rempart contre une mauvaise utilisation du médicament.

Aujourd'hui, la gestion de la douleur progresse, et fait intervenir de nouvelles thérapeutiques.

En effet, l'année 2021 est marquée par les débuts de l'utilisation du cannabis médical, drogue d'usage répandu et dont l'emploi à des fins thérapeutiques continue de faire débat.

Nous étudierons dans une première partie les mécanismes de transmission et de ressenti de la douleur, ainsi que les fonctions propres à notre organisme permettant de la contrôler.

Ensuite, nous détaillerons les principales molécules antalgiques utilisées de nos jours, et la prise en charge en Centre de la Douleur, mais également à l'officine, grâce au retour d'un questionnaire destiné aux patients consommateurs d'antalgiques.

Enfin, nous évoquerons l'essor de nouvelles thérapeutiques en France, notamment l'utilisation du CBD, récemment légalisé. Nous parlerons également des premiers essais thérapeutiques du cannabis à usage médical, qui se dérouleront jusqu'à mars 2023.

PREMIÈRE PARTIE

LA DOULEUR

I. Qu'est-ce que la douleur ?

I.1. Définition

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle », d'après la définition donnée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) [1]. Elle est vécue et connue de tous, de notre naissance jusqu'à la fin de la vie. Elle peut être légère, modérée ou insupportable ; sans conséquence, ou au contraire persistante.

Il existe deux grands types de douleur [2] :

- douleur aiguë : elle apparaît rapidement, et fait suite à un traumatisme (coups, blessures, soins ou examens médicaux, conséquence d'un traitement particulier, etc.). Le fait qu'elle soit « aiguë » n'indique en rien son intensité. Elle disparaît généralement lorsque l'anomalie qui en est à l'origine est détectée et éliminée.
- douleur chronique : elle dure depuis au moins trois mois et résiste à un traitement antalgique. Plutôt sournoise car il est difficile d'en connaître l'origine, elle peut venir et s'en aller sans que l'on sache expliquer pourquoi. Elle peut à la fois faire suite à une douleur aiguë qui aurait été mal prise en charge et mal soulagée, comme faire suite à une maladie de longue durée et en être la conséquence. Dans tous les cas, les douleurs chroniques peuvent avoir de graves conséquences sur la qualité de vie du malade : il peut rencontrer des difficultés professionnelles, une autonomie et une indépendance diminuées, qui peuvent conduire à un isolement et une dépression.

Tableau 1 : Différences entre douleur aiguë et douleur chronique [3]

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Nature	Symptôme, signal d'alarme qui attire l'attention sur ce qui fait mal et qui disparaît avec l'élimination de la cause	Douleur permanente tel un signal d'alarme qui continue à résonner même en l'absence d'avarie
Durée	Courte durée	Persistante (> 3 mois)
Signification	Utile, protectrice. Il faut soulager la douleur et traiter sa cause.	Inutile, destructrice. La douleur chronique est une maladie qui doit être traitée.
Composante affective le plus souvent associée	Anxiété, agitation (la personne a peur de souffrir)	Dépression, repli sur soi (la personne est abattue par la persistance de la douleur)
Mécanismes	Cause unique	Multifactorielle
Traitements	Prise en charge médicale classique curative	Prise en charge pluridisciplinaire

La douleur a plusieurs dimensions [4] :

- elle est sensorielle : elle met en jeu les organes sensoriels et les structures nerveuses qui permettent le décodage et ainsi la perception de la sensation (brûlure, fourmillements, torsion, etc.), sa qualification, sa localisation et son intensité.
- la douleur est émotionnelle : selon l'intensité de la stimulation, elle est plus ou moins supportable et peut conduire à des états anxiodépressifs quand elle s'installe.
- la douleur est aussi subjective et individuelle : il est toujours compliqué pour l'entourage de la comprendre.

I.2. Histoire de la douleur

La douleur n'a eu de cesse de fasciner l'ensemble des scientifiques au cours de l'Histoire. Leur approche se fait à partir de l'observation et de l'écoute du malade qui décrit son état. À partir de la localisation et de ses signes, la douleur peut être interprétée, diagnostiquée et il est alors possible de lancer une démarche thérapeutique.

D'abord apparentée à un démon qui pénètre le corps et l'esprit au temps des sociétés primitives [5], la pratique de la dissection humaine au Vème siècle avant J-C permet l'acquisition de nouvelles connaissances, notamment sur le cerveau, les nerfs et le rôle du cervelet dans les mouvements volontaires. Grâce à Celse, au I^{er} siècle après J-C, la douleur devient un signal d'alarme, elle prévient un mal ou un danger. Son origine et son intensité doivent être prises en compte : elle devient alors indissociable du diagnostic [6].

Au IIème siècle après J-C, la médecine galénique voit le jour. Son précurseur, Claude Galien, explique l'existence de quatre éléments (l'air, l'eau, la terre et le feu) et de quatre humeurs (le sang, la bile jaune, la bile noire et le phlegme), qui, à l'équilibre, permettent le bon fonctionnement du corps et de l'esprit. Galien imagine aussi une classification des douleurs, qui fera foi jusqu'à la période de la Renaissance : elle peut être pulsatile, pongitive (impression de pénétration d'un objet pointu et dur), tensive ou gravative (sensation de pesanteur, de lourdeur). Chaque organe possède selon lui une douleur spécifique.

Plus tard, Avicenne met en avant l'hygiène dans la médecine [7] : ce sont deux éléments complémentaires. Le nettoyage du corps a pour but de supprimer tous les déchets ; déchets qui pourraient être à l'origine de pathologies. L'idée que la douleur est le précurseur d'une maladie ne fait alors plus de doute.

Au Moyen-Âge, les recherches scientifiques sont interdites par l'Église, tout comme les réflexions philosophiques ou médicales [7]. Les études de dissections sont suspendues. Seuls des ouvrages en relation avec la foi sont permis. La douleur est alors considérée comme un châtiment de Dieu, et la personnalité de celui qui l'affrontera et la vaincra sera valorisée. Toute personne souffrante est considérée comme un élu de Dieu et peut racheter ses manquements. La souffrance et la douleur supportées par le Christ deviennent un modèle.

Au XVIème siècle, l'anatomie proposée par Galien presque mille ans plus tôt est corrigée, grâce à la ré-autorisation de disséquer et d'étudier l'anatomie [8]. Ambroise Paré (1509-1590), connu comme étant le père de la chirurgie moderne, prend en compte la douleur ressentie lors d'opérations chirurgicales. Il met alors en place de nouvelles techniques, comme la ligature ou la compression. Ces procédés portent leurs fruits dans la prise en charge des douleurs des

membres fantômes. Il promeut également le nettoyage des plaies pour une meilleure cicatrisation et prise en charge.

Tout au long du XVIème siècle, des épidémies de peste plus ou moins meurtrières font leur apparition en France, diminuant considérablement les vivres et les conditions de vie de l'époque [8]. À la douleur physique connue par une majorité de la population s'ajoute la douleur psychique. C'est aussi le début de l'utilisation de la cocaïne comme médicament, importée d'Amérique du Sud par Nicolas Monardes, médecin et botaniste espagnol (1493 – 1588). La culture du pavot et de l'opium se développe aussi à travers le monde, notamment en Inde, où elle a le monopole d'État. Ces événements vont participer à une étude toujours plus poussée du corps humain par la communauté scientifique et médicale de l'époque, qui s'engage sans aucun doute dans la voie de la découverte.

Le XVIIIème siècle, celui des Lumières, est celui de la raison : les philosophes acquièrent une certaine détermination à décider d'eux-mêmes de leur indépendance. La description de la douleur devient le point central du diagnostic et le récit du patient est indispensable. La douleur participe au traitement des maux, dans le sens où elle permet de localiser et de panser la blessure. Soigner et soulager le malade deviennent des priorités. C'est aussi au cours du XVIIIème siècle que l'Église perd, petit à petit, le monopole de la recherche et de la science. L'idée que la douleur est infligée par Dieu devient alors totalement désuète [5].

Mais c'est entre 1750 et 1850 que les connaissances relatives à la douleur connaissent un grand progrès. L'évolution des mentalités y joue un rôle primordial. Au cours du XIXème siècle, une révolution est en marche concernant le soulagement de la douleur avec l'arrivée des premières techniques d'anesthésie (utilisation du protoxyde d'azote, du chloroforme ou encore de l'éther). En 1806, le principal alcaloïde de l'opium, la morphine, est découvert par le pharmacien allemand Friedrich Sertürner. Sur cette lancée, l'avancée de la chimie permettra aussi de synthétiser de nouvelles molécules antalgiques, comme par exemple l'acide acétylsalicylique.

Des études sur la douleur chronique voient le jour au début du XXème siècle, notamment grâce à des travaux du docteur John Bonica, jeune anesthésiste envoyé sur les champs de la seconde guerre mondiale. Il dira d'ailleurs : « *Dans sa forme pathologique chronique, la douleur n'a plus du tout une fonction biologique, elle est au contraire une forme maléfique, qui impose au malade, à sa famille et à la société de graves stress émotionnels, physiques, économiques et sociologiques* ». Il propose alors une approche multidisciplinaire de la douleur, et fait intervenir plusieurs professionnels de santé comme des psychiatres, des kinésithérapeutes, ou encore des neurologues pour participer à la prise en charge d'un même patient.

En parallèle de la publication de nouvelles théories sur la physiologie de la douleur, la prise en charge de la douleur devient, à la fin du XXème, un véritable enjeu de santé publique [9], encore plus avec le développement de douleurs chroniques, qui font suite aux traumatismes connus quelques dizaines d'années plus tôt sur les différents champs de bataille. Il devient alors primordial d'imaginer de nouvelles prises en charge et de contrôle des douleurs. La prise en charge de la douleur devient une obligation juridique pour les hôpitaux et les soignants.

Le 24 Septembre 1998, sous la directive du Secrétaire d'État chargé de la Santé de l'époque, Bernard Kouchner, une circulaire [10] relative à la prise en charge de la douleur en établissement de santé, et par les soignants, est publiée. La douleur n'est plus une fatalité, et chacun doit pouvoir en être soulagé. Tous les soignants doivent être équipés d'une échelle de

douleur, afin d'estimer les besoins du patient. Ce nouveau plan de lutte contre la douleur a également pour but de rendre plus simple la prescription et la dispensation d'antalgiques, particulièrement celles des stupéfiants.

En 2005, la douleur iatrogène, c'est-à-dire la sensation douloureuse provoquée lors de soins ou de chirurgie, devient une préoccupation de santé publique [8]. Certains actes sont à repenser. La prise en charge de la douleur devient véritablement un droit pour les patients, et un devoir pour tous les praticiens. En cas de non-respect de cette obligation, tout professionnel de santé pourra être sanctionné.

De nouvelles thérapeutiques continuent de voir le jour, notamment l'utilisation du cannabis dans la prise en charge de la douleur. Un décret [11] publié le 9 octobre 2020 par le Ministère de la Santé permet à 3000 patients, dès mars 2021, de bénéficier des premières expérimentations, qui se feront dans un cadre très limité et contrôlé. Les critères d'éligibilité sont également précis : seuls les patients souffrant d'épilepsie, de sclérose en plaques ou encore de douleurs neuropathiques pourront en bénéficier dans un premier temps. Une nouvelle manière d'appréhender la douleur est en route.

II. Physiopathologie de la douleur

II.1. Notions de neurophysiologie

Le cerveau, maître du système nerveux, est sûrement l'organe du corps humain le plus complexe à étudier et à comprendre [12]. Il est le siège de l'ensemble de nos pensées et de nos actions. Le système nerveux permet, par des phénomènes complexes électro-physiques et neurochimiques, l'élaboration de l'influx nerveux, et son intégration par le cerveau en message conscient. Ce mode de communication est rapide, et ne peut s'effectuer qu'entre des cellules de nature excitable (répondant à un signal électrique).

Afin de comprendre le fonctionnement du système nerveux, il est important de rappeler certaines notions d'anatomie.

II.1.1. Les divisions du système nerveux

Le réseau de communication est immense, et toutes les grandes divisions du système nerveux communiquent entre elles, ce qui explique sûrement sa grande efficacité.

Le système nerveux est divisé en système nerveux périphérique (SNP), système nerveux autonome (SNA) et système nerveux central (SNC) [12].

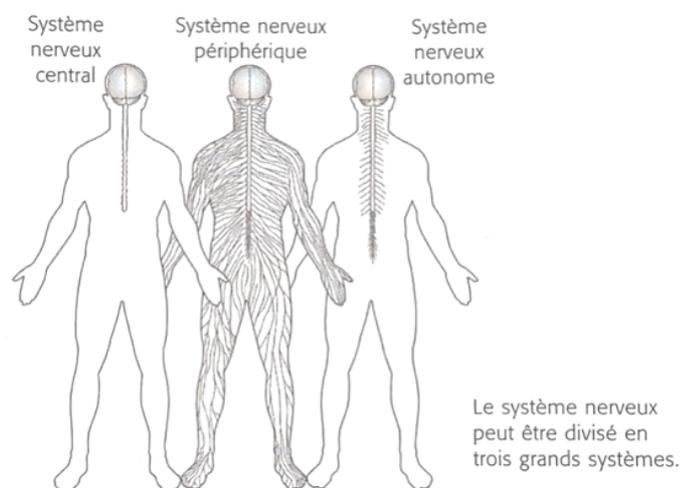


Figure 1 : Les grandes divisions du système nerveux [12]

II.1.1.1. Système nerveux périphérique

Il permet l'échange des informations entre la périphérie et le système nerveux central, et inversement. Le système nerveux périphérique est composé de nerfs crâniens et de nerfs rachidiens aux nombreuses ramifications. Ce système se divise lui-même en deux parties distinctes [12] :

- les voies afférentes, qui transmettent une information depuis les récepteurs (qu'ils soient cutanés, viscéraux ou articulaires) jusqu'au système nerveux central. Les fibres nerveuses sensibles d'une seule racine nerveuse viennent innervent un dermatome. Ces derniers sont présents sur toute la surface corporelle, à l'exception du visage et du cuir chevelu.

- les voies efférentes, qui transmettent l'information du SNC au SNP. Elles se divisent en SNA et en système nerveux volontaire.

II.1.1.2. Système nerveux autonome

Il possède deux composantes : une sensitive donc afférente, et une motrice (efférente). Le SNA est à l'origine de l'équilibre de certains muscles, tels que les muscles lisses ou le muscle cardiaque, mais aussi des viscères et des glandes. Il ne fait pas intervenir notre conscience : nous ne pensons pas à faire battre notre cœur pour que notre organisme fonctionne.

Parmi le système nerveux autonome, on compte un système nerveux sympathique et un système nerveux parasympathique. Leurs activités sont complémentaires, ils ont pour rôle d'activer ou au contraire d'inhiber les muscles lisses et les organes internes [12].

II.1.1.3. Système nerveux central

Il est le centre de régulation de l'information pour l'ensemble du corps. Dans le système nerveux central, on compte plusieurs structures [12] :

- la moelle épinière : de laquelle naissent les 31 paires de nerfs rachidiens. Ils possèdent chacun deux racines : l'une ventrale aussi appelée sensitive, et l'autre dorsale ou motrice
- l'encéphale (*Figure 2*), qui est protégé par la boîte crânienne et les méninges. Il peut être lui-même divisé en quatre parties :
 - le tronc cérébral, capable de contrôler les fonctions vitales, et qui contient le bulbe rachidien. Il supervise le rythme cardiaque et respiratoire, la constriction ou la dilatation des vaisseaux sanguins, le vomissement, la déglutition ou encore la toux. Dans le bulbe rachidien on retrouve le *raphé magnus*, un noyau capable de moduler la douleur. Le tronc cérébral contient également la protubérance annulaire, responsable de la respiration. Elle aussi est capable de moduler la douleur, grâce au *locus coeruleus*. Enfin, le tronc cérébral comporte le mésencéphale, responsable de l'ouïe et de la vue.
 - le cervelet : capable de coordonner les mouvements et l'équilibre
 - le diencephale, qui comporte le thalamus (principal relai des afférences sensorielles à l'exception des afférences olfactives) et l'hypothalamus (responsable de l'équilibre physiologique et du comportement, et régulateur du système endocrinien)
 - le télencéphale, qui représente la plus grande partie de l'encéphale. Il est divisé en cinq lobes : frontal (responsable du contrôle moteur volontaire et des activités intellectuelles, de la parole, de l'émotion et ses expressions), pariétal (sensibilité), temporal (audition, langage, mémoire et émotions), occipital (vision) et insulaire (goût)
- le système limbique produit les réponses et les actions nécessaires à notre survie. Il permet des réactions émotionnelles, comme celles du plaisir, de la colère, de la douleur ou encore de la peur. Le système limbique participe aussi à la mémoire.

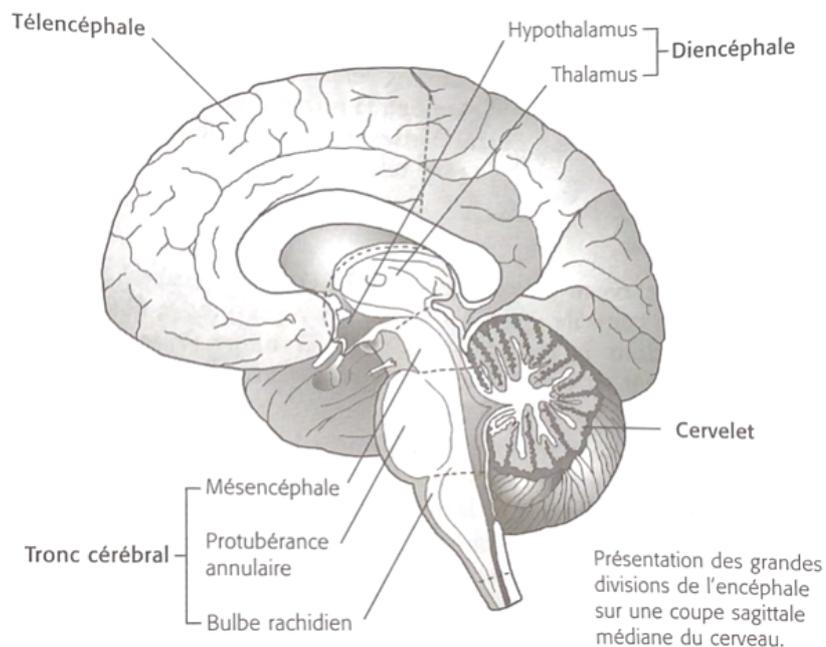


Figure 2 : Structure de l'encéphale [12]

II.1.2. Le réseau neuronal

II.1.2.1. Le neurone

Le cerveau en contient plus de cent milliards. Les neurones sont l'unité fondamentale du système nerveux. Ils créent un véritable réseau de communication, et sont capables de s'échanger des informations grâce à l'envoi de messages électriques. Lorsque nous interagissons avec l'environnement, les neurones intègrent et transmettent toutes les données sensorielles.

Il existe deux types de neurones [12] :

- les neurones afférents (qualifiés aussi de sensitifs) qui comme le nom l'indique, reçoivent la stimulation et acheminent l'influx nerveux du site de la stimulation jusqu'à l'encéphale
- les neurones efférents (moteurs ou motoneurones) qui vont faire le chemin inverse, c'est-à-dire transmettre l'influx nerveux depuis le cerveau ou la moelle jusqu'aux muscles, glandes et autres organes

Les interneurones assurent le lien entre deux neurones et garantissent la continuité de la transmission du message nerveux. Il a été démontré qu'il existe certains interneurones capables de bloquer, dans certaines conditions, l'information nociceptive, c'est-à-dire l'information douloureuse : ils contiennent des endorphines (substances semblables à la morphine) et atténueraient ainsi la douleur ressentie.

Un neurone (*Figure 3*) est constitué d'un corps cellulaire, également appelé « soma », qui est responsable de la fabrication des produits nécessaires au bon fonctionnement de la cellule. On peut y retrouver les organites responsables de la synthèse, entre autres, des protéines ou

des enzymes, primordiales au bon fonctionnement du neurone : mitochondries, réticulum endoplasmique, noyau, etc.

Tout autour du corps cellulaire se trouvent des dendrites, qui vont capter les influx nerveux envoyés par les neurones voisins. Ils les acheminent ensuite vers le corps cellulaire. Ils peuvent être apparentés à des « antennes » qui cherchent constamment l'information.

Le corps cellulaire est enfin prolongé par l'axone, qui a pour mission de conduire l'influx nerveux vers un autre neurone ou directement au tissu. À l'extrémité de cet axone se trouvent des boutons terminaux, depuis lesquels sont relâchés les neurotransmetteurs. C'est grâce à toutes ces ramifications que des données peuvent être transmises à plusieurs centaines d'autres neurones, et ce, d'une manière extrêmement rapide [12].

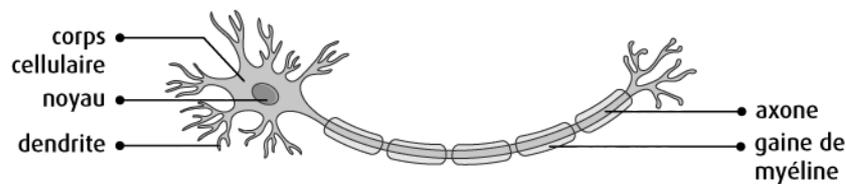


Figure 3 : Schéma simplifié d'un neurone [13]

II.1.2.2. La synapse

Il s'agit de la jonction entre deux neurones, primordiale à l'échange de l'information entre ceux-ci. Un des deux neurones a le rôle de transmetteur de l'influx, il est qualifié de « neurone pré-synaptique », tandis que l'autre a le rôle de réception de l'influx, et il est appelé « neurone post-synaptique ». L'espace entre les deux neurones, ou bien entre un neurone et un tissu, est appelé espace ou fente synaptique [12].

On reconnaît deux types de synapse [14] :

- la synapse électrique (*Figure 4*) : elle fait intervenir des ions qui, grâce à des canaux protéiques, sont capables de passer d'une cellule à une autre. Les deux neurones se doivent donc d'être en contact. La synapse électrique est rapide mais peu fréquente.

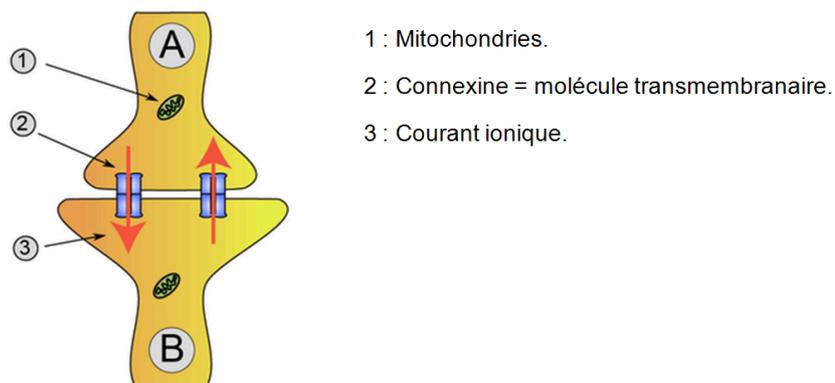


Figure 4 : Schéma simplifié d'une synapse électrique [15]

- la synapse chimique (*Figure 5*) : les deux neurones communicants ne sont pas en contact direct, mais séparés par la fente synaptique. Le neurone pré-synaptique libère ainsi dans la fente synaptique des neurotransmetteurs. Selon la nature du neurotransmetteur libéré, il peut en résulter un contact synaptique inhibiteur ou excitateur [12]. Une molécule excitatrice va provoquer un abaissement du potentiel de la membrane du neurone post-synaptique, provoquant une excitabilité de ce dernier, et donc une plus grande facilité à percevoir et recevoir l'influx nerveux. À l'inverse, une molécule inhibitrice augmente le potentiel de la membrane du neurone post-synaptique, ce qui le rend moins excitable et par conséquent moins apte à recevoir l'influx. Les neurotransmetteurs libérés sont captés par le neurone post-synaptique grâce à des récepteurs spécifiques, que l'on peut retrouver sur sa membrane. Les molécules de neurotransmetteurs qui ne sont pas captées par le neurone post-synaptique sont recaptées par la membrane pré-synaptique [16]. La synapse chimique est plus plastique et permet une modulation du message électrique.

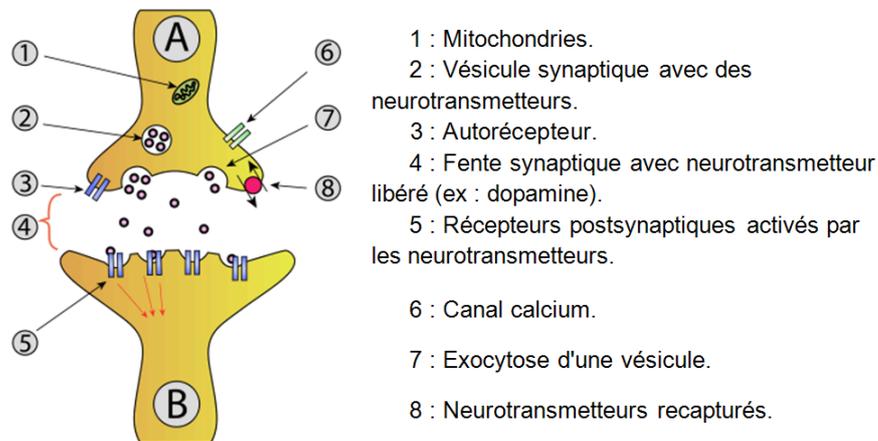


Figure 5 : Schéma simplifié d'une synapse chimique [15]

II.1.2.3. Les cellules gliales

Longtemps les scientifiques ont pensé que seuls les neurones étaient à l'origine du fonctionnement cérébral. La mise en évidence des cellules gliales s'est faite au milieu des années 1950 et 1960 [17] : leur rôle est primordial pour maintenir l'homéostasie du milieu extracellulaire, c'est-à-dire le milieu dans lequel baignent les neurones. Elles ont un rôle de soutien et de protection grâce à la formation de la barrière hémato-encéphalique, qui isole les neurones du système sanguin. Les cellules gliales sont aussi capables d'apporter les nutriments nécessaires au bon fonctionnement des neurones et de l'activité nerveuse, mais aussi de supprimer les déchets causés par cette activité nerveuse, notamment la mort neuronale.

Grâce à leurs ramifications plus nombreuses que celles d'un neurone, les cellules gliales peuvent se projeter et former un immense réseau de transport, changer l'environnement des cellules nerveuses, et ainsi influencer sur leur activité.

Parmi les cellules gliales, on retrouve principalement :

- les astrocytes : situés autour des terminaisons nerveuses et donc des synapses, ils sont capables de dialoguer avec ces dernières. Ils jouent un rôle considérable dans la mémoire et les stratégies d'action. Ils sont aussi capables de limiter les sécrétions de glutamate, neurotransmetteur principal des synapses, et donc de jouer un rôle « tampon ». Ils régulent l'activité synaptique et donc les messages électriques transmis d'un neurone à un autre. Le dialogue entre les neurones et les astrocytes est continu et explique que les neurones vont permettre d'intégrer des informations, les synchroniser et participer à développer un mouvement, une pensée, une perception cohérente, adaptée et intelligente. Les astrocytes ont un rôle régulateur [17].
- les oligodendrocytes [18] : ils sont plus fins et moins nombreux que les astrocytes. Ils sont responsables de l'élaboration de la myéline du système nerveux central.

II.1.2.4. La gaine de myéline

Certaines fibres nerveuses sont recouvertes de myéline, une gaine isolante qui favorise la conduction du signal électrique et augmente aussi sa vitesse : une fibre nerveuse dépourvue de myéline transmettra une information à une vitesse d'environ 2mètres/seconde, contre 120m/s pour une fibre myélinisée [13]. La fabrication de cette gaine s'appelle myélinisation et est réalisée par les oligodendrocytes au niveau central, et les cellules de Schwann au niveau périphérique.

La gaine de myéline n'est pas uniforme mais ponctuée par des nœuds, appelés nœuds de Ranvier. Ils sont plus perméables aux échanges ioniques avec le milieu extracellulaire et favorisent, eux aussi, la conduction nerveuse.

Une myélinisation incomplète peut donner lieu à l'apparition de maladies neurodégénératives qui impliquent les cellules gliales, telles que la sclérose en plaques.

II.2. Réception, décryptage et transmission du message nerveux

La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoquera la douleur. Cette douleur part de la périphérie pour rejoindre ensuite les centres nerveux supérieurs. Pour ce faire, une succession de réactions chimiques et électriques se met en place, détaillée dans les paragraphes qui suivent [19] :

- la transduction
- la transmission
- la modulation
- la perception

II.2.1. La transduction : de l'évènement déclencheur aux récepteurs

La transduction correspond à la transformation d'un stimulus, qu'il soit d'origine thermique, chimique, ou mécanique, en énergie chimio-électrique directement dans les terminaisons nerveuses sensorielles. Le stimulus peut être perçu grâce aux nombreux récepteurs présents sur, et dans notre corps. En effet, on compte différents types de récepteurs cutanés, mais on peut aussi affirmer que des récepteurs viscéraux, musculaires ou encore articulaires sont eux aussi capables de percevoir un stimulus. Cependant, il est important de préciser qu'il n'existe pas, à proprement parler, de récepteurs nociceptifs : il s'agit

plutôt de terminaisons nerveuses libres, reliées à des fibres nerveuses dont la conduction est plus ou moins rapide [12].

Les récepteurs sensibles au stimulus vont, par le biais de la transduction, le transformer en influx nerveux.

II.2.1.1. Récepteurs cutanés

Les récepteurs ne peuvent être qualifiés de « nociceptifs » qu'à deux conditions [12] : avoir un seuil de réponse supérieur à celui des thermorécepteurs ou mécanorécepteurs, et être capable de générer une réponse en accord avec l'intensité de la stimulation. Les fibres nerveuses auxquelles correspondent ces récepteurs doivent quant à elles pouvoir répondre à des stimulations intenses.

Les récepteurs cutanés sont nombreux, et sont situés aussi bien dans l'épiderme, que dans le derme ou la couche sous-cutanée. On peut retrouver parmi les mécanorécepteurs et les thermorécepteurs [20] (*Figure 6*) :

- les disques de Merkel : responsables des perceptions tactiles et précisément des sensations de pression
- les récepteurs de Pacini : sensibles aux pressions et aux vibrations
- les récepteurs de Meissner : capables de ressentir une vibration ou un mouvement
- les récepteurs de Ruffini : sensibles à la pression et à l'étirement de la peau
- les récepteurs de Krause : capables de déterminer une variation de température

Cependant, ce sont les terminaisons nerveuses libres, ou nocicepteurs, qui sont principalement responsables des perceptions douloureuses.

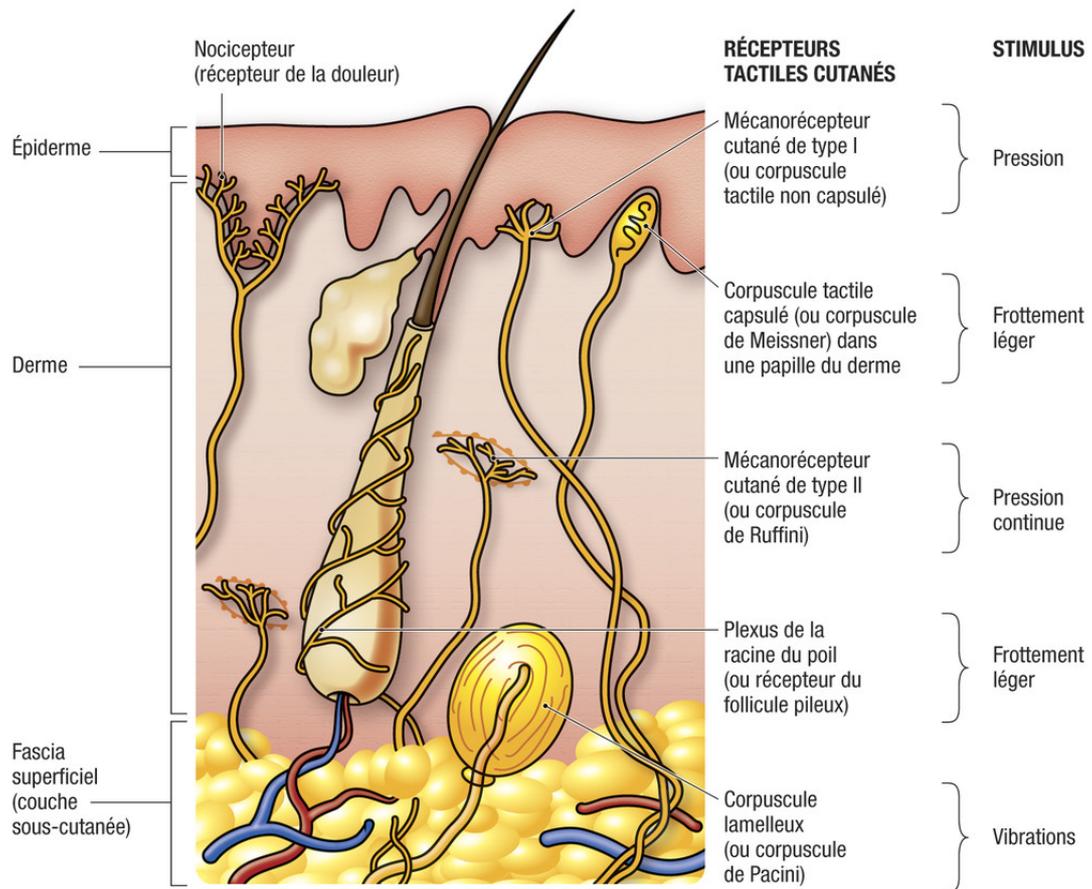


Figure 6 : Structure des tissus cutanés et sous-cutanés [21]

Ces terminaisons libres sont toujours reliées, comme expliqué précédemment, à des fibres nerveuses qui conduisent l'influx nerveux. Il est fréquent de définir ces nocicepteurs par les propriétés des fibres nerveuses desquelles ils dépendent.

Ces fibres nerveuses sont réparties en trois catégories :

- Fibres C
- Fibres A^δ
- Fibres A^β et A^α

Les principales caractéristiques [19] de ces fibres sont rassemblées dans le tableau suivant (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Principales propriétés des différents types de fibres nociceptives [6]

Type de fibres	C	A ^δ	A ^β et A ^α
Diamètre	0,2 à 1,5 μm	1 à 5 μm	6 à 12 μm
Myélinisation	∅	+	++++
Vitesse de conduction	0,5 à 2 m/s	5 à 30 m/s	35 à 75 m/s
Type de récepteur	Récepteurs polymodaux : mécaniques, chimiques, thermiques	Mécanorécepteurs + Mécano-thermiques après stimulations répétées	Mécanorécepteurs
Douleur ressentie	Tardive, qualifiée de « seconde douleur » <i>Exemple</i> : brûlure	Brève et localisée <i>Exemples</i> : piquûre, pincement, coup de soleil	Pression légère, tactile

II.2.1.2. Récepteurs articulaires et musculaires

Ils contiennent aussi des fibres polymodales A^δ et C. Il est possible de retrouver une terminologie différente pour les récepteurs articulaires et musculaires [12] : ils peuvent être notés de type I, II, III ou encore IV. En ce qui concerne les fibres A^δ, même si leur rôle n'est pas encore totalement déterminé, il a été démontré qu'elles étaient capables de réagir aux contractions musculaires, aux étirements ou même à une hypoxie. À propos des fibres C, leur rôle dans la douleur a été davantage étudié.

Au niveau des muscles, les terminaisons nerveuses sont moins nombreuses qu'à la surface de la peau. Leur répartition n'est pas homogène, ce qui peut expliquer le caractère diffus de la douleur musculaire.

Dans les articulations, les nocicepteurs sont présents dans la synoviale, la capsule, les ligaments ou encore les tendons. Ils peuvent être activés de manière mécanique suite à un choc (étirement, entorse, fracture etc.), ou de manière chimique et ainsi être à l'origine de pathologies inflammatoires (arthrite, arthrose etc.).

II.2.1.3. Récepteurs viscéraux

Les terminaisons viscérales sont moins nombreuses que celles présentes au niveau des muscles, et bien qu'elles fassent partie d'un système d'échange d'information complexe, elles sont capables d'induire un réflexe protecteur de l'organisme : repli, élimination d'un danger (vomissements, diarrhée etc.) [12]. L'ensemble de ces mécanorécepteurs peut prévenir une inflammation ou la lésion d'un viscère (appendicite par exemple).

On retrouve de nombreuses fibres A δ et C au niveau du cœur, de la plèvre, de la vésicule biliaire, de la cavité abdominale ou encore des testicules.

II.2.2. Activation des nocicepteurs et transmission de l'influx nerveux : réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire fait suite à une agression. Elle peut être d'origine exogène (infection, traumatisme), ou endogène (auto-immune, ischémie, stress tissulaire ...). Si l'on prend pour exemple une blessure cutanée, on retrouvera une vasodilatation locale à l'origine de la rougeur, un œdème puis une tuméfaction. Ces différents événements vont conduire à la production et à la libération de différentes substances (*Figure 7*).

Une fois le nocicepteur activé grâce aux nombreux récepteurs préalablement cités, il transmet le message douloureux jusqu'au système nerveux central : le nocicepteur fait le lien avec la fibre nerveuse qui récupère le message, qui arrive ensuite au système nerveux central par le biais de la racine postérieure du nerf auquel il appartient.

Cependant, les récepteurs au niveau du système nerveux central sont nombreux et à la fois différents, et leurs champs de réception se chevauchent [12] : il est alors courant qu'un stimulus active plusieurs récepteurs, ce qui pourrait expliquer les douleurs longues et persistantes, provoquées par la sensibilisation de plusieurs récepteurs.

L'intensité du message douloureux dépend du niveau d'activation du nocicepteur. Ce niveau est modulé par les différentes substances chimiques périphériques rencontrées au cours du cheminement de l'influx nerveux. Ces substances chimiques périphériques sont libérées dans l'espace extracellulaire à la suite d'un dommage cellulaire (provoqué par un traumatisme : brûlure, choc etc.) entraînant une vasodilatation. Elles sont à la fois libérées par des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, lymphocytes ou encore macrophages) et par les mastocytes. Ce sont ces substances qui permettront l'activation directe du nocicepteur (on parle alors de substances dites algogènes), ou bien moduler leur activation et les sensibiliser à d'autres stimuli.

Ces substances chimiques périphériques ont trois origines [12] :

- elles sont libérées directement par les cellules endommagées : c'est le cas du potassium, de l'histamine, de la sérotonine, de la bradykinine ou encore de l'adénosine triphosphate (ATP).
- elles sont synthétisées directement sur place : les prostaglandines et les leucotriènes.
- elles sont sécrétées par le nocicepteur lui-même : il s'agit de la substance P. Elle joue un rôle primordial dans la nociception et est retrouvée en grandes quantités dans les fibres périphériques. Elle est à l'origine de l'inflammation algogène, et déclenche une vasodilatation et un œdème, premiers signes d'un traumatisme cellulaire.

Le tableau ci-après (*Tableau 3*) reprend les notions abordées dans le paragraphe précédent, et présente les différentes actions de ces substances chimiques périphériques.

Tableau 3 : Origine et principales actions des substances chimiques périphériques impliquées dans la réaction inflammatoire [12]

Substances chimiques périphériques		
Origine	Substances concernées	Actions
Libérées directement par les cellules endommagées	Bradykinine	Augmente la perméabilité capillaire et la vasodilatation.
	Sérotonine Histamine	D'abord prurigineuses, elles deviennent douloureuses lorsque leur concentration augmente.
	Ion potassium Adénosine triphosphate (ATP)	Provoquent une excitation ou une sensibilisation des nocicepteurs.
Synthétisées directement sur place	Prostaglandines Leucotriènes	Sensibilisent les nocicepteurs, sont peu algogènes.
Sécrétées par le nocicepteur lui-même	Substance P	Rôle +++ dans la nociception. Puissant médiateur de l'augmentation de la perméabilité vasculaire (vasodilatation). Stimule la libération des médiateurs inflammatoires.

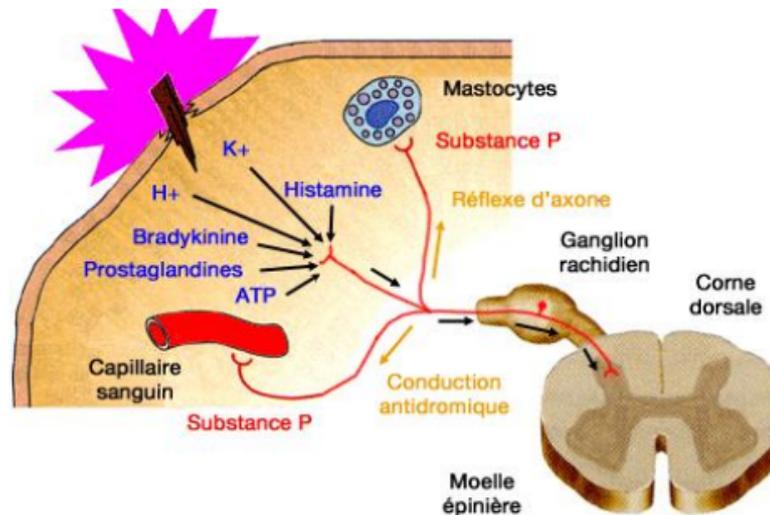


Figure 7 : Schéma résumant les interactions entre les différentes substances libérées par les cellules de la réaction immunitaire, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques au cours d'une lésion tissulaire [22]

Pour être perçu comme « douloureux », le message doit parvenir jusqu'au système nerveux central. Pour ce faire, le signal prend la direction des cornes postérieures de la moelle, en lien avec un neurone secondaire, aussi appelé neurone de projection. Ce premier trajet, qui se fait entre les nerfs périphériques et la moelle épinière, est rendu possible grâce aux trois catégories de cellules nerveuses impliquées dans la nociception au niveau du système nerveux central [19] :

- les neurones de projection nociceptifs, divisés en deux catégories :
 - spécifiques : ils reçoivent des informations seulement de la part des nocicepteurs afférents, donc des stimulations uniquement d'origine mécanique ou thermique
 - non spécifiques : ils reçoivent des informations des nocicepteurs afférents primaires et des mécanorécepteurs
- les interneurones, qui participent à la modulation des réponses nociceptives :
 - excitateurs : ils sont capables de relayer une information à tout neurone en mesure de créer une réponse réflexe spinale. Ces interneurones excitateurs fonctionnent grâce à des neurotransmetteurs excitateurs, tels que la substance P ou encore la cholécystokinine (CCK). Ils sont responsables de la persistance et de la diffusion de l'information nociceptive.
 - inhibiteurs : ils sont capables de contrôler le message nociceptif, grâce à leurs neurotransmetteurs inhibiteurs, comme le GABA ou les enképhalines

Le second trajet s'effectue entre la moelle épinière et le cortex cérébral grâce aux fibres supra-spinales. On compte deux voies principales :

- la voie spino-réticulo-thalamique ou réticulée : elle est composée en majeure partie de fibres C, responsables alors de la douleur lente et diffuse. Le message douloureux effectue un relai autour de la formation réticulée bulbaire (une zone de contrôle et d'interaction entre de nombreux systèmes : régulation cardio-vasculaire, respiration, motricité, vigilance et perception de la douleur) et fait un lien avec les noyaux thalamiques médians. Ensuite, le message douloureux rejoint le cortex frontal et le système limbique, région des émotions et de la mémoire.
- la voie spino-thalamique : elle est constituée principalement de fibres A^δ , et est donc responsable d'une douleur rapide et localisée. Cette voie se projette sur les noyaux thalamiques latéraux et se prolonge vers le cortex somesthésique.

En intégrant l'information nociceptive, le thalamus joue un rôle capital dans la modulation de la douleur. Les noyaux thalamiques médians font percevoir un aspect désagréable et répulsif de la douleur, en faisant intervenir des réactions émotionnelles et motrices. Tandis que les noyaux thalamiques latéraux permettent une perception dite sensori-discriminative de la douleur : ils permettent de donner sa qualité (choc, brûlure, torsion, etc.), sa durée, son intensité ou encore sa localisation [23].

II.2.3. Modulation et perception du message nociceptif : différents contrôles de la douleur

L'information nociceptive est modulée à tous les niveaux dans le système nerveux central grâce à un ensemble de mécanismes endogènes. Cette modulation peut être excitatrice et donc augmenter la réponse nociceptive, ou bien inhibitrice et, par conséquent, entraîner une analgésie. Il peut parfois y avoir un dérèglement de cette modulation, qui est à l'origine des douleurs dites chroniques.

II.2.3.1. Théorie du portillon ou « gate control »

Il s'agit d'un mécanisme endogène inhibiteur, capable de stopper ou de ralentir le message nociceptif. Cette théorie (*Figure 8*) a été élaborée par les scientifiques Melzack et Wall en 1965. Elle expose la modulation qui peut avoir lieu dans la moelle épinière, au niveau du premier relai synaptique. Elle met en jeu le rôle de deux récepteurs somatiques en mesure d'influencer le système nerveux central [19] :

- les nocicepteurs, capables de détecter les stimulations nociceptives qui peuvent endommager nos tissus (fibres A^δ et C)
- les mécanorécepteurs, qui sont activés à la suite d'une déformation physique du tissu et qui nous renseignent sur la proprioception (fibres A^β)

Sans stimulation nociceptive particulière, il existe un équilibre entre ces types de récepteurs. En revanche, lors de la transmission d'un message nociceptif, un seul type de récepteur doit dominer afin de pouvoir générer le message nociceptif, ou au contraire l'inhiber. Grâce à leur vitesse supérieure, les fibres de grand calibre (fibres A^β) sont capables d'inhiber les fibres A^δ et C de plus petit calibre. Ces dernières étant responsables du message nociceptif, leur inhibition provoque alors la fermeture de la porte et l'impossibilité pour le message nociceptif de poursuivre son chemin à la même intensité [24].

Un interneurone inhibiteur est responsable de la modulation de la douleur au niveau de la moelle. Il est activé par les fibres de gros calibre, et inhibé par les fibres de petit calibre qui sont responsables des afférences nociceptives. L'intégration médullaire des messages, qu'ils soient excitateurs ou inhibiteurs, poursuit ensuite son chemin vers les neurones de projection adéquats.

Il faut retenir de cette théorie que la stimulation des fibres non nociceptives soulage la douleur en réduisant la transmission de l'information nociceptive véhiculée par les fibres $A\delta$ et C [12].

Il est possible d'appliquer cette théorie à une situation de la vie courante : un choc au niveau d'une jambe par exemple va provoquer une douleur qui cheminera au travers des fibres $A\delta$ pour rejoindre ensuite la voie de la douleur de laquelle il dépend. Par réflexe, on va frotter l'endroit blessé, geste qui fera réagir nos mécanorécepteurs, ou fibres $A\beta$. Ainsi, du fait de leur diamètre et de leur vitesse de conduction, elles prennent le dessus sur les fibres nociceptives. Grâce à l'interneurone inhibiteur qu'elles activent, elles permettent de fermer la porte à la nociception : la douleur est contrôlée, et donc moins intense.

Certaines interventions cliniques sont basées sur cette théorie : c'est le cas de la neurostimulation externe transcutanée.

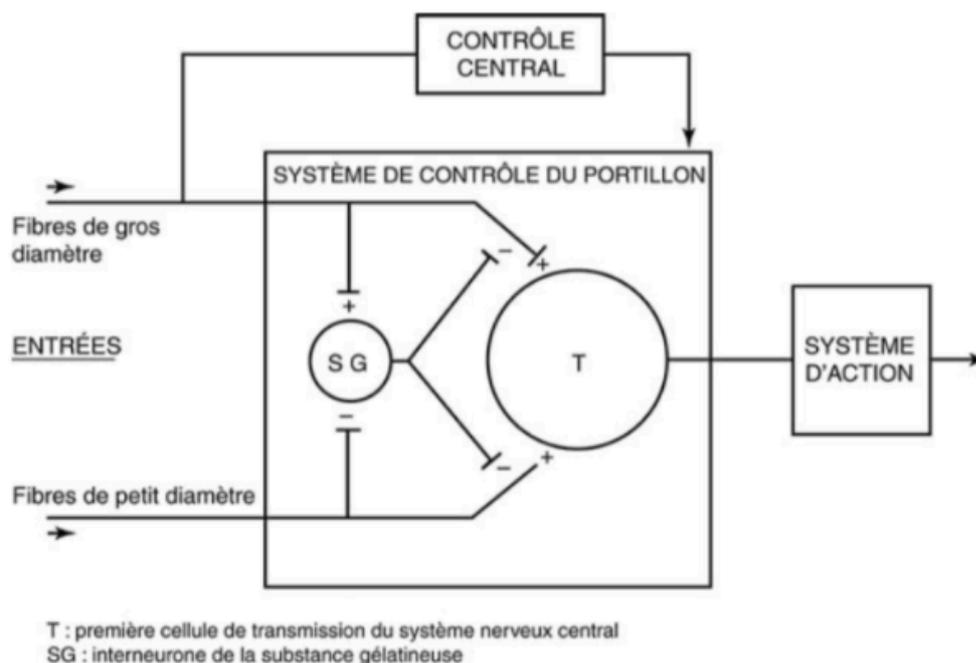


Figure 8 : Théorie du portillon, un système de contrôle segmentaire spinal de la douleur [25]

II.2.3.2. Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception

Il s'agit d'un système inhibiteur descendant, capable de moduler la douleur. Après activation des voies ascendantes nociceptives par le biais d'un stimulus, un message secondaire descendant est déclenché, provoquant alors une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle épinière. Il est parfois possible que cette inhibition soit aussi active au niveau de segments médullaires non concernés par la stimulation douloureuse initiale. Un contrôle inhibiteur diffus est proportionnel à l'intensité et à la durée du stimulus [19].

II.2.3.3. Contrôles exercés par les centres supérieurs du système nerveux central

L'idée ici est de comprendre que des éléments du système nerveux sont capables d'affecter la perception de la douleur. Par exemple, le cortex a une forte composante sensori-discriminative : c'est grâce à ses informations que l'on est capable de décrire une douleur par son intensité ou sa localisation. Quant aux structures limbiques, elles ont une composante affective, c'est-à-dire qu'elles peuvent renseigner sur l'affect et l'humeur que peut perturber la douleur : angoisse, dépression, gêne, anxiété.

La lobotomie en est un bon exemple [12]. Cette opération, pratiquée jusqu'en 1985 et souvent controversée, consistait à soulager les patients en phase terminale en sectionnant ou altérant la substance blanche d'un lobe cérébral. La dissociation entre le lobe frontal, responsable de la pensée rationnelle, et le système limbique, siège des émotions, a permis à certains patients de différencier l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur. La douleur n'avait pas pour autant disparu, bien au contraire ; son intensité était similaire mais elle n'était plus autant insupportable.

L'hypnose permet également une augmentation ou une diminution de l'aspect désagréable [12]. L'étude de l'activité cérébrale au cours d'une séance démontre notre capacité à maîtriser notre perception de la douleur.

Ces centres supérieurs du système nerveux central agissant sur la mémoire et les émotions affectent directement la perception de la douleur.

III. Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur débute très tôt dans l'Histoire, les écrits de différentes civilisations en témoignent [26]. Par exemple, en Amérique pré-colombienne on réalise des bains de vapeur pour soigner les douleurs rhumatismales ou les névralgies. Des traces de cocaïne ont même été retrouvées dans les momies Incas.

En Égypte ancienne, une grande pharmacopée détaille certains traitements : bains, lavements, fumigations. Le pavot et la scopolamine sont utilisés en obstétrique, pour plonger la patiente dans un demi-sommeil.

Plus tard, vers 460 avant J-C, Hippocrate soigne les maux de ses patients grâce à l'écorce de saule (*Salix alba*), qui deviendra le précurseur de l'aspirine.

Au III^{ème} siècle avant J-C, l'Inde crée les premiers hôpitaux et les organise en services bien distincts : salles d'examen, maternité, lieu de préparation des médicaments, et salles d'opération entre autres. Au même moment, la Chine utilise l'acupuncture et compte plus de 365 drogues.

Au Moyen-Âge, la prise en charge de la douleur est plus compliquée, car la religion est omniprésente, et interdit certaines pratiques médicales.

À la Renaissance, Ambroise Paré utilise les narcotiques. En 1565, la cocaïne est reconnue comme un médicament. La culture du pavot et le commerce de l'opium sont développés.

De nos jours, les médicaments utilisés contre la douleur sont classés selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en médicaments opioïdes et non opioïdes.

Les antalgiques sont divisés en trois paliers, selon l'intensité de la douleur, à savoir :

- les antalgiques de palier I, pour les douleurs faibles à modérées
- les antalgiques de palier II, pour les douleurs modérées à sévères
- les antalgiques de palier III, pour les douleurs intenses.

On compte aussi des antalgiques adjuvants, ou coantalgiques, molécules initialement indiquées pour d'autres pathologies mais dont le mécanisme d'action a fait ses preuves dans la lutte contre la douleur (antidépresseurs, antiépileptiques, ...).

Il existe également la classification de Lussier et Beaulieu (**Annexe 1**), qui prend en compte les mécanismes d'action des médicaments et la douleur contre laquelle leur capacité d'action est la meilleure. Cette classification permet ainsi une prise en charge plus adaptée, puisque l'on recherche une molécule en accord avec la douleur du patient, qu'elle soit mécanique ou inflammatoire par exemple [3].

III.1. Principaux antalgiques vus à l'officine

Sont décrites ci-après les molécules à visée antalgique *per os* les plus délivrées à l'officine. Cette liste n'est donc pas exhaustive. Elles sont présentées selon la classification de l'OMS, qui est la plus connue et utilisée aujourd'hui (les anti-inflammatoires stéroïdiens n'y sont pas mentionnés et ne seront donc pas évoqués). Le tableau 4 présente les principales spécialités à visée antalgique vues à l'officine.

Tableau 4 : Principales molécules et spécialités à visée antalgique vues à l'officine

		Molécules	Spécialités	
CLASSIFICATION SELON L'OMS	Palier I	Paracétamol	DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®	
		Néfopam	ACUPAN®	
		AINS	Ibuprofène	NUROFEN®
			Acide acétylsalicylique	ASPIRINE®
			Kétoprofène	BIPROFÉNID®
	Naproxène		APRANAX®	
	Palier II	Codéine	CODOLIPRANE® (codéine + paracétamol) DAFALGAN CODEINÉ® (codéine + paracétamol) CLARADOL CODEINÉ® (codéine + paracétamol) KLIPAN CODEINÉ® (codéine + paracétamol) ANTARÈNE CODEINÉ® (codéine + ibuprofène)	
		Tramadol	IXPRIM® (tramadol + paracétamol) TOPALGIC®, CONTRAMAL®	
		Opium	IZALGI® (opium + paracétamol) LAMALINE® (opium + paracétamol)	
	Palier III	Morphine	ACTISKENAN®, SKENAN®	
Fentanyl		DUROGÉSIC®, EFFENTORA®		
Oxycodone		OXYCONTIN®, OXYNORM®, OXYNORMORO®		
ANTALGIQUES ADJUVANTS	Antidépresseurs	Imipraminiques	LAROXYL® (amitriptyline) ANAFRANIL® (clomipramine)	
		IRSNa	EFFEXOR® (venlafaxine) CYMBALTA® (duloxétine)	
	Anticonvulsivants	Carbamazépine	TEGRETOL®	
		Topiramate	EPITOMAX®	
		Lamotrigine	LAMICTAL®	
		Gabapentine	NEURONTIN®	
		Prégabaline	LYRICA®	

III.1.1. Antalgiques de palier I

III.1.1.1. Paracétamol

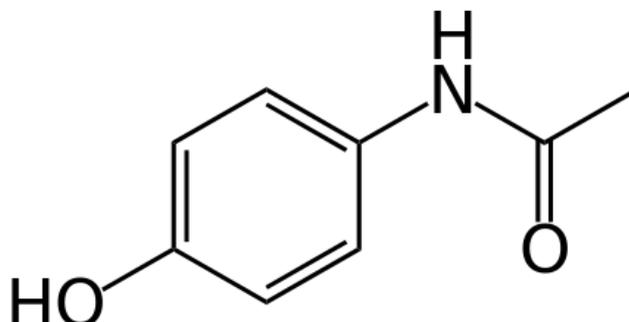


Figure 9 : Structure chimique du paracétamol [27]

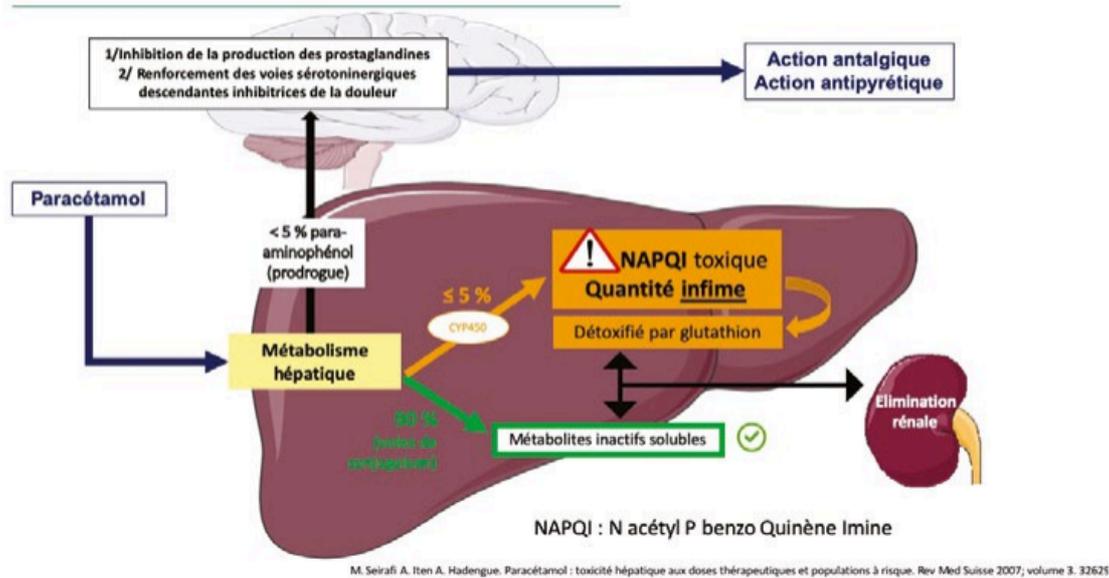
Il est l'antalgique le plus prescrit et le plus utilisé en France, notamment dans le cadre de l'automédication chez le patient âgé de plus de 18 ans. Le paracétamol représente un médicament sur cinq sur l'ensemble total du marché. Par an, 500 millions de boîtes sont consommés, qu'elles soient délivrées avec (84% des cas) ou sans ordonnance [28].

Elle est la molécule indiquée en premier recours dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée, et/ou en cas d'états fébriles. Elle possède un effet antalgique et antipyrétique.

Le paracétamol a une action centrale et périphérique. Son mécanisme d'action est mal connu, mais il s'agirait en fait d'un pro-médicament qui, grâce à un métabolisme hépatique et cérébral, se transformerait en métabolite actif [29].

À propos de sa pharmacocinétique, le paracétamol a une absorption rapide, plus ou moins importante selon sa forme galénique : pour un comprimé effervescent, on relève un T_{max} (correspondant au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale) d'environ 15 minutes, contre 30 à 60 minutes pour un comprimé. Le paracétamol passe la barrière hémato-encéphalique (BHE), et a une distribution rapide et uniforme [30]. Il est principalement métabolisé au niveau du foie grâce à deux voies majeures : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. La première transforme la plus grande partie en métabolites inactifs qui seront éliminés dans les urines. La seconde atteint très rapidement une saturation et va former un intermédiaire réactif toxique, le N-acétyl-benzoquinone imine, qui sera détoxifié par du glutathion puis transformé en métabolites inactifs. En cas de surdosage au paracétamol, la voie de la sulfoconjugaison est bien trop sollicitée, et va produire en grande quantité l'intermédiaire réactif toxique, qui ne pourra pas être détoxifié. Il s'accumule alors dans le foie, expliquant le caractère hépatotoxique du paracétamol [31].

Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique



Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage

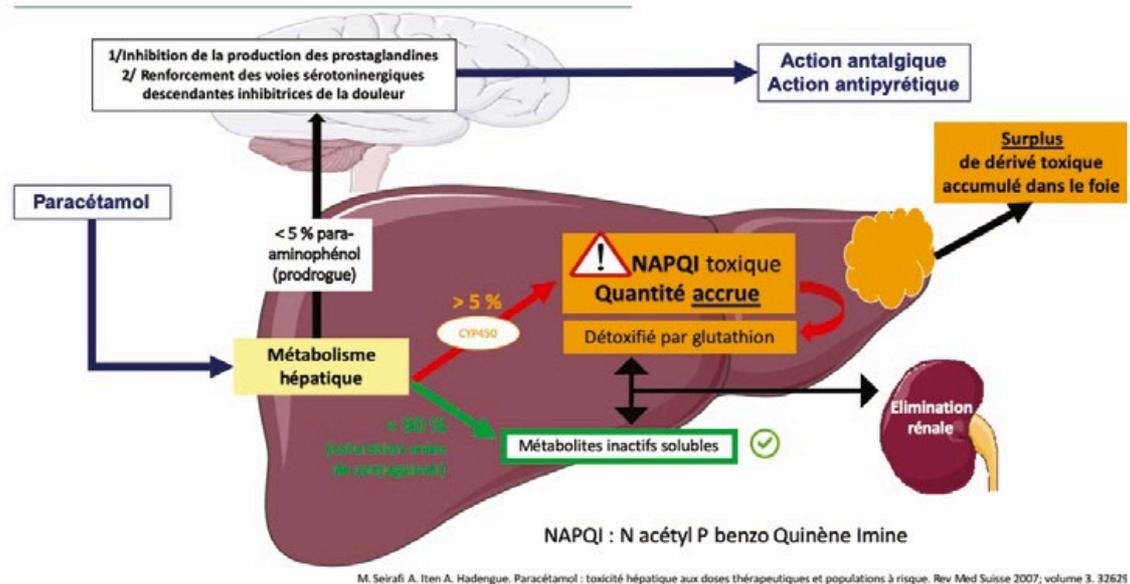


Figure 10 : Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique et en cas de surdosage [31]

Une étude pharmaco-épidémiologique [32] publiée en 2018 présente le rapport entre la prise de paracétamol et les risques d'insuffisance hépatique aiguë. Sa prise devenue courante, il est alors primordial de rappeler au moment de sa délivrance les consignes de prise (*Tableau 6*) : respect de la dose maximale par prise, l'intervalle de temps entre deux prises, et la dose maximale journalière. Si la douleur persiste plus de 5 jours, ou la fièvre plus de 3 jours, il faut alors orienter le patient vers un médecin.

Attention également aux possibles interactions médicamenteuses [33]. En effet, certains médicaments peuvent utiliser la même voie métabolique hépatique que le paracétamol, et

ainsi augmenter la production du métabolite hépatotoxique (rifampicine, millepertuis, carbamazépine ...). Une association paracétamol et warfarine peut également provoquer une augmentation de l'activité coagulante, en cas d'utilisation prolongée et quotidienne de l'antalgique. Cela conduit à une surveillance renforcée de l'INR.

La consommation d'alcool est également déconseillée au cours d'un traitement contenant du paracétamol, même si le sevrage alcoolique est récent. Cela provoque une augmentation du risque hépatique. Il faut aussi veiller à ce que l'utilisation du paracétamol soit contrôlée chez un patient souffrant d'une hépatite ou d'une insuffisance rénale chronique. Les prises doivent être davantage espacées (au moins de 8 heures).

Bien que le paracétamol passe la barrière hémato-encéphalique (BHE), il ne présente aucun effet tératogène ou toxique pour l'enfant à naître. Moins de 2% de la quantité de paracétamol ingérée sont excrétés dans le lait maternel, ne contre-indiquant donc pas l'allaitement.

La balance bénéfique/risque du paracétamol est très satisfaisante, et les effets indésirables liés à sa consommation thérapeutique sont minimes. En cas de surdosage, les effets sont d'abord asymptomatiques, avant de provoquer des nausées, des vomissements ou encore des douleurs abdominales. La prise en charge est urgente et commence par l'administration de charbon activé dans l'heure qui suit l'intoxication, puis de l'antidote, la N-acétylcystéine [33].

Tableau 5 : Posologie du paracétamol [30]

ADULTE	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	500 mg à 1g	1g
Pour 24h	3g	4g
Intervalle entre deux prises	Au moins 4 heures	

ENFANT	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	10 mg/kg <i>toutes les 4h</i> 15 mg/kg <i>toutes les 6h</i>	500 mg/prise <i>même si le calcul en fonction du poids donne davantage</i>
Pour 24h	60 mg/kg/jour	
Intervalle entre deux prises	Au moins 4 heures	

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a lancé une consultation publique en Août 2018 afin de sensibiliser les patients mais aussi les professionnels de santé au risque de toxicité hépatique du paracétamol s'il est utilisé à des doses supérieures aux doses thérapeutiques [34]. Elle demande aux fabricants de faire apparaître sur la face avant des boîtes un message d'alerte (*Figure 11*). Cette mesure concerne plus de 200 spécialités à base de paracétamol vendues en France.



Figure 11 : Mentions figurant sur un médicament contenant uniquement du paracétamol ou du paracétamol associé à une autre molécule [34]

Depuis le 15 janvier 2020, l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol n'est plus en libre-accès dans les officines, mais derrière le comptoir, encadrant ainsi davantage la délivrance. Ils restent cependant accessibles sans ordonnance [28].

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 3**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation du paracétamol.

III.1.1.2. Néfopam

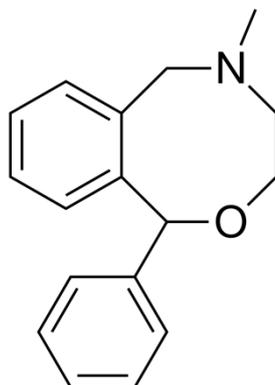


Figure 12 : Structure chimique du néfopam [35]

Utilisé dans le traitement des affections douloureuses aiguës et post-opératoires, le néfopam fait partie des antalgiques de palier I selon la classification de l'OMS, mais sa puissance analgésique s'apparente à celle des antalgiques de palier II [3]. D'abord utilisé pour ses effets antidépresseurs et myorelaxants, il obtient en 1981 une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en tant qu'antalgique [29]. Il possède une action centrale prédominante en inhibant la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Le néfopam ne possède pas d'action anti-inflammatoire ou antipyrétique.

La concentration maximale est atteinte dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'administration, quand celle-ci se fait par voie intraveineuse [36]. Le néfopam peut aussi être administré par voie orale, bien que cette alternative reste hors AMM. La concentration maximale est alors atteinte 2 à 3 heures après. L'utilisation de la voie orale diminue les concentrations maximales en raison d'un premier passage hépatique. Les effets indésirables sont alors diminués, l'utilisation du néfopam par voie orale possède donc une meilleure tolérance que la voie intraveineuse [29].

Le néfopam peut être administré soit par voie intraveineuse, soit intramusculaire, à la dose usuelle de 20 mg par injection, à répéter toutes les 4 heures si besoin dans le premier cas et toutes les 6 heures dans le second, sans jamais dépasser 120 mg/jour [36]. En cas d'administration orale, il est conseillé de déposer le contenu d'une ampoule de néfopam sur un sucre, en raison du caractère amer du médicament. L'absorption se fait par voie sublinguale, et la posologie reste la même que pour les autres voies d'administration. Le néfopam est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans [37].

La prise de néfopam peut provoquer des nausées, sueurs ou encore somnolences, mais aussi des effets anticholinergiques, à savoir sécheresse buccale, tachycardie, rétention urinaire. Sa consommation est contre-indiquée en cas de rétention urinaire déjà existante ou de troubles urétrorostatiques, ou encore de glaucome par fermeture de l'angle. Lors de la délivrance d'un médicament contenant cette molécule, il faut rester vigilant sur les possibles problèmes cardiovasculaires du patient, qui pourraient être majorés par le caractère tachycardisant de la molécule [29].

En raison de ses propriétés d'inhibition de la recapture de la dopamine, l'utilisation courante de néfopam peut conduire à un risque de pharmacodépendance [36]. Cette dernière est caractérisée comme étant « *l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente* » [38]. En plus des effets atropiniques connus, le néfopam peut également provoquer des réactions allergiques, des atteintes hépatiques, des états confusionnels ou même un coma [39]. Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a décidé en 2017 de rajouter dans la RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du néfopam le risque d'états confusionnels et de coma, suite à de nombreux cas rapportés. Il est donc primordial de réévaluer de manière régulière la balance bénéfique/risque du néfopam et son intérêt chez les patients consommateurs [39].

III.1.1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont des propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire [3]. Ils inhibent les COX-1 et/ou COX-2 des prostaglandines, ces dernières étant capables de convertir l'acide arachidonique en médiateur de l'inflammation [33]. Les AINS sont utilisés pour traiter des manifestations inflammatoires douloureuses et fébriles (douleurs ORL, dentaires, règles douloureuses, petits traumatismes...). À faibles doses, les AINS ont un effet antiagrégant plaquettaire et sont utilisés en cardiologie. À l'inverse, à fortes doses, ils sont utilisés en rhumatologie au long cours (rhumatismes inflammatoires chroniques par exemple) comme sur une courte durée (lombalgies, poussées d'arthrose...) [40]. Très connus des patients, les anti-inflammatoires font partie des médicaments antalgiques les plus consommés, juste derrière le paracétamol. Certaines molécules étant accessibles sans ordonnance et l'automédication grandissant, leur utilisation n'est pas sans risque et leur délivrance doit s'accompagner de conseils associés et adaptés à chacun. Il convient de connaître les raisons de la délivrance d'un AINS, ou bien les traitements chroniques du patient demandeur, afin d'éviter toute interaction. Les AINS ne sont pas utilisés chez les patients de moins de 15 ans.

Depuis Janvier 2020, et au même titre que le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine ne sont plus en libre-service dans l'officine mais bien derrière le comptoir [41] : de quoi renforcer le

rôle de conseil du pharmacien, et ainsi limiter les risques de mauvaise utilisation. Ces médicaments restent cependant en vente libre, c'est-à-dire qu'ils peuvent être délivrés sans ordonnance.

III.1.1.3.1. Contre-indications, effets indésirables et conseils à l'officine

En cas de prise d'AINS, la durée du traitement doit être la plus courte possible, et à la dose minimale efficace. Il est conseillé de débiter à faible posologie, et de l'augmenter, petit à petit, si nécessaire. Les prescriptions prolongées doivent être évitées. Dans le cas où ce n'est pas possible, alors une surveillance clinique et biologique doit être mise en place, afin d'évaluer régulièrement la balance bénéfice/risque de l'anti-inflammatoire. L'utilisation concomitante de plusieurs AINS pourrait majorer les risques décrits ci-après. Les sous-parties qui suivent décrivent les risques les plus souvent rencontrés.

III.1.1.3.1.1. Au niveau digestif

En inhibant certaines prostaglandines responsables de la protection de la muqueuse gastrique (notamment les PGE₂), les AINS sont à l'origine d'une toxicité gastro-intestinale et de possibles lésions ulcéreuses. L'utilisation d'anti-inflammatoires est par conséquent contre-indiquée en cas d'ulcère duodéal évolutif. La prescription et la délivrance d'un AINS sont d'ailleurs souvent associées à celle d'un protecteur gastrique inhibiteur de la pompe à protons, qui augmentera le pH gastrique et limitera les risques intestinaux (oméprazole, lansoprazole, ésoméprazole entre autres) [33]. La prise d'anti-inflammatoires au cours d'un repas peut limiter ce risque d'ulcération.

III.1.1.3.1.2. Au niveau rénal

L'absorption des AINS est rapide et complète. Le métabolisme de ces molécules est hépatique et leur élimination urinaire [40]. Les AINS peuvent inhiber la synthèse de prostaglandines régulatrices de la filtration glomérulaire, et provoquer des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles si les posologies et les conseils de prises ne sont pas adaptés au patient [29] : diminution de la posologie journalière, prises davantage espacées. Les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques doivent donc utiliser les AINS le moins possible. Dans le cas où leur utilisation ne peut pas être différée, alors une surveillance biologique avec bilans rénal et hépatique doit être mise en place.

III.1.1.3.1.3. Au niveau cardiaque et vasculaire

En raison de leur effet antiagrégant plaquettaire, il y a une augmentation du risque cardiovasculaire, à prendre en compte chez les patients les plus fragiles. En cas d'utilisation prolongée d'AINS, une surveillance clinique doit être mise en place en proposant de prendre de manière régulière la tension artérielle. La prise concomitante d'AVK (antivitamines K) est déconseillée : les anti-inflammatoires majorent le risque hémorragique. Dans le cas où il n'y aurait pas de traitement alternatif, alors la surveillance de l'INR est primordiale [40].

III.1.1.3.1.4. Au niveau des cellules immunitaires

Un parallèle entre prise d'AINS et risque de complications infectieuses a été mis en évidence par le PRAC en avril 2020 [42]. En effet, ils peuvent masquer les principaux symptômes d'une infection, à savoir fièvre et douleurs, et donc entraîner un retard de la prise en charge du patient, avec risque de complications de l'infection. Cela est dû au fait que les AINS inhibent les prostaglandines nécessaires à la migration des macrophages. Ces événements ont été

plusieurs fois observés dans le cas de varicelle ou de pneumonie. Afin de limiter ces risques, le PRAC a demandé la modification des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des AINS, de mentionner le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne, et demande aux médecins de suivre l'évolution de l'infection des patients sous AINS et recommande de toujours utiliser les AINS aux doses minimales efficaces soulageant la douleur.

En cas d'automédication, il est important que le pharmacien s'interroge sur l'intérêt pour le patient de l'utilisation d'AINS : s'il s'agit de soulager des symptômes douloureux qui s'apparentent à une infection, alors il est préférable de consulter un médecin, et de soulager les maux du patient avec un autre antalgique.

III.1.1.3.1.5. AINS et grossesse

À la différence du paracétamol, tous les AINS sont à proscrire à partir du sixième mois de grossesse ou en cas d'allaitement. En effet, les prostaglandines PGE₂ sont responsables du maintien du canal artériel fœtal, qui fait le lien entre l'artère pulmonaire et l'aorte, et donc de la circulation pulmonaire. L'utilisation d'AINS au cours de la grossesse, et donc d'inhibiteurs de prostaglandines, provoquerait une fermeture prématurée de ce canal et par conséquent une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite [33]. L'accouchement pourrait également être retardé, en raison de l'inhibition des prostaglandines responsables des contractions utérines [40].

III.1.1.3.1.6. Autres effets indésirables

Tous les effets indésirables des AINS ne sont pas imputables à l'inhibition des prostaglandines. En effet, les AINS peuvent provoquer des hypersensibilités cutanées bénignes (urticaire, rash) ou sévères (syndrome de Stevens-Johnson par exemple), des hypersensibilités hématologiques (thrombopénie par exemple) ou encore hépatiques (hépatites) [40].

III.1.1.3.2. Principaux AINS vus à l'officine

III.1.1.3.2.1. Ibuprofène

La consommation française d'ibuprofène, moins importante que celle des autres pays voisins européens, est stable depuis une dizaine d'années mais elle ne reste pas sans risque. Le fait que l'ibuprofène soit le deuxième antalgique le plus consommé en France [43] fait de lui un médicament à utiliser avec précautions et dont la délivrance doit toujours être accompagnée de conseils associés.

L'ibuprofène existe en 200 mg et 400 mg. Il est indiqué en cas de douleurs d'intensité légère à modérée : états grippaux, maux de tête, règles douloureuses, douleurs dentaires, courbatures [44].

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 4**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation de l'ibuprofène.

III.1.1.3.2.2. Kétoprofène

Le kétoprofène ne peut être délivré que sur présentation d'une ordonnance. Il peut être utilisé au long cours (en respectant les règles de surveillance mentionnées ci-dessus) dans le cas de rhumatismes chroniques inflammatoires ; ou bien sur des courtes durées en cas de

poussées aiguës de rhumatismes, de lombalgies, d'affections post-traumatiques par exemple [45].

La galénique du kétoprofène est multiple : comprimé ou gélule (à libération immédiate (25, 50, 100 ou 150 mg) ou prolongée (100 ou 200 mg)), suppositoires (100 mg), sirop (1mg/mL), injectable (100 mg/2mL).

III.1.1.3.2.3. Naproxène

Le naproxène n'est délivré, lui aussi, que sur ordonnance. Ses indications sont les mêmes que celles du kétoprofène. Il peut être, en plus, prescrit dans le cas de dysménorrhées [46]. Il existe trois dosages : 275, 550 ou 750 mg.

III.1.1.3.3. Acide acétylsalicylique

L'aspirine est certainement le médicament le plus ancien, mais n'est plus beaucoup utilisé en tant qu'antalgique. Il provient de l'écorce du saule blanc (*Salix alba*), utilisée dans l'Antiquité pour soigner fièvre et douleurs. Ce n'est qu'au XIXème siècle que les chimistes tentent de synthétiser son principe actif. L'aspirine naît en 1899 grâce à un célèbre laboratoire Allemand, Bayer. Aujourd'hui, l'acide acétylsalicylique joue aussi un rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, mais à plus faibles doses que dans la lutte contre la fièvre et la douleur [47].

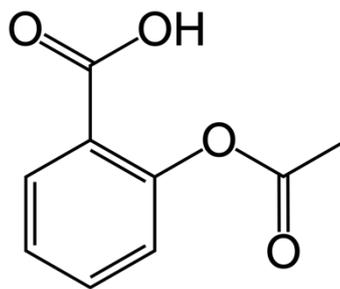


Figure 13 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique [48]

III.1.2. Antalgiques de palier II

Il s'agit de médicaments opioïdes faibles, utilisés dans le cas de douleurs modérées à sévères, et non soulagées par des antalgiques de palier I. Ils agissent sur la douleur grâce à leur action centrale sur des récepteurs spécifiques. Souvent utilisés en association, notamment avec des antalgiques du palier I, ils permettent d'obtenir une action complémentaire et parfois plus longue. En revanche, il n'est pas utile d'associer deux molécules antalgiques de palier II, qui possèdent le même mode d'action [3].

Grâce à l'élaboration de plusieurs plans de lutte contre la douleur depuis 1998, ces médicaments ont permis une prise en charge de la douleur plus adaptée. Cependant, leur utilisation n'est pas sans risque, et a pu longtemps inquiéter. En effet, ces médicaments opioïdes font l'objet d'abus et d'usage détourné dont les conséquences peuvent être dramatiques. À ce propos, l'ANSM a publié un rapport en Février 2019 sur la consommation des opioïdes et leurs usages problématiques [49]. La France occupe la troisième place parmi les pays d'Europe en termes de consommation : 20% des antalgiques sont des opioïdes faibles.

L'augmentation de la consommation de ces opioïdes ces dernières années est à l'origine d'un nombre élevé et croissant d'overdoses selon l'OMS. Compte-tenu des conditions de prescription, de délivrance mais aussi des informations dont disposent les professionnels de santé, la situation en France n'est pas aussi inquiétante qu'ailleurs, notamment aux États-Unis [50].

III.1.2.1. Codéine

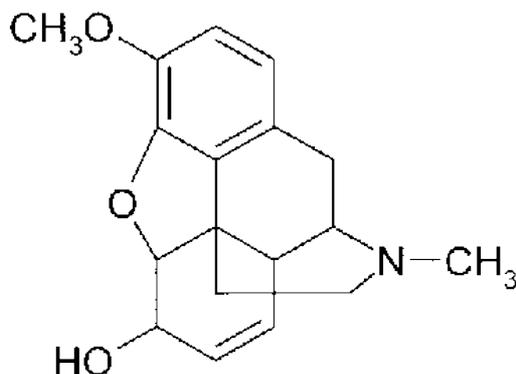


Figure 14 : Structure chimique de la codéine [51]

III.1.2.1.1. Généralités

Il s'agit d'un dérivé de l'opium, qui se transforme en morphine au niveau hépatique. Bien que son action soit cinq à dix fois inférieure à celle de la morphine, la codéine peut agir au niveau central comme antalgique, mais aussi au niveau respiratoire comme antitussif, grâce à son action dépressive. Sa durée d'action est d'environ cinq heures [33]. À visée antalgique, la codéine est toujours associée à d'autres molécules antalgiques, notamment le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La consommation de codéine associée au paracétamol a fortement augmenté entre 2006 et 2014 (+84 %), avant de diminuer progressivement en 2017, suite à la décision de placer la codéine sur ordonnance [49].

III.1.2.1.2. Conseils à l'officine

La codéine peut conduire à une dépendance physique en cas de prises prolongées ou de consommation de fortes doses. Elle fait l'objet de mésusage : en effet, son usage est détourné notamment chez les adolescents et jeunes adultes [49]. Le « purple drank » est un sirop à base de codéine et de soda, dont la consommation a émergé aux États-Unis dans les années 1990. Il provoque des troubles de la vigilance (sommolence), du comportement (syndrome confusionnel et agitation), des crises convulsives et une forte dépendance. Suite à de nombreux signalements depuis 2013, les autorités françaises ont décidé en juillet 2017, pour limiter cet usage récréatif, d'autoriser une délivrance de la codéine uniquement si celle-ci est sur ordonnance. Ses conditions de prescription et de délivrance évoluent elles-aussi : la prescription de toute spécialité contenant de la codéine est valable un an, et sa délivrance doit être faite tous les 28 jours. L'utilisation de la codéine est strictement contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Un traitement à base de codéine et à visée antalgique ne doit pas excéder trois jours. Au vu de son action sur la vigilance, elle ne doit pas être associée à d'autres médicaments qui peuvent altérer eux-aussi l'attention. Aussi, il est préférable de prévenir le patient d'une

possible constipation. Attention à l'utilisation de spécialités contenant une association codéine et autre antalgique : les effets indésirables se cumulent.

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 5**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation de la codéine.

Tableau 6 : Posologie de la codéine [52]

ADULTE	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	20 à 60mg	100mg
Pour 24h	60 à 120mg	300mg

ENFANT > 12 ans	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	0,5 à 1mg/kg/prise	100mg
Pour 24h		240mg

III.1.2.2. Tramadol

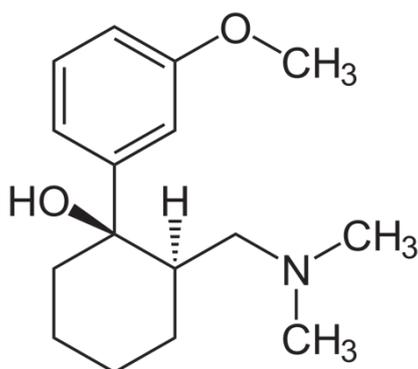


Figure 15 : Structure chimique du tramadol [53]

III.1.2.2.1. Généralités

Le tramadol est un opioïde de synthèse et est l'antalgique opioïde le plus consommé en France en 2017 [49]. Il possède le même mode d'action que la codéine, mais en plus, il est capable d'inhiber la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine [3]. Sa puissance antalgique correspond environ à 10% de la puissance de la morphine. Il est métabolisé à 90% par le foie et libère ainsi plusieurs métabolites actifs. Son élimination se fait par les voies hépatiques et rénales [33].

En janvier 2020, après étude et publication du rapport sur la consommation des antalgiques et de leurs usages problématiques [49], le directeur général de l'ANSM propose de réduire la

durée de prescription du tramadol, en passant de 12 à 3 mois. Cette mesure prend effet au 15 Avril 2020 afin de limiter le risque de mésusage et de dépendance. Pour toute délivrance de médicaments contenant du tramadol au-delà de trois mois, il sera nécessaire de réaliser une nouvelle consultation médicale. Cette règle s'applique pour tous les médicaments contenant du tramadol seul, ou en association [54].

III.1.2.2.2. Conseils à l'officine

Cette molécule n'est bien évidemment pas sans risque, d'autant plus si elle est associée à d'autres médicaments. Il est important de prévenir le patient diabétique que le tramadol peut majorer le risque d'hypoglycémie s'il est associé à un médicament hypoglycémiant : vérifier alors que le patient connaît les signes d'une hypoglycémie et les gestes pour y remédier.

Aussi, de par ses effets indésirables sérotoninergiques (tachycardie, confusion, délire, hypersalivation etc...), il est déconseillé d'associer le tramadol à d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (médicaments contenant comme principe actif paroxétine, fluoxétine, citalopram, escitalopram, sertraline, venlafaxine ou encore duloxétine) : ces effets indésirables pourraient alors être majorés.

Le tramadol peut être utilisé chez l'adulte comme chez l'enfant, en cas d'échec du paracétamol ou de l'ibuprofène. Pour un bon usage du médicament, il est nécessaire de respecter correctement les conseils de prise, afin d'éviter tout surdosage et d'en connaître les symptômes pour agir rapidement : troubles de la conscience, rétrécissement des pupilles, convulsions ou encore dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. La prise en charge d'un surdosage en tramadol est urgente [55]. Suite à de nombreux retours sur l'usage du tramadol notamment chez l'enfant, l'ANSM a décidé en 2016 de rappeler les bons conseils de prescription, de délivrance et de prise [49] : en cas de prescription de solution buvable à base de tramadol, il est primordial que la posologie soit exprimée en nombre de gouttes ; après vérification et validation de la posologie, il est nécessaire d'expliquer l'utilisation d'un flacon-gouttes au moment de la délivrance, puis d'éduquer les parents à la surveillance des premiers signes de surdosage en tramadol.

S'il est utilisé sur de longues périodes, le tramadol peut conduire à une dépendance physique et psychique. S'il n'y a pas d'autres alternatives antalgiques possibles et que la prise de tramadol se fait sur une longue durée, alors il est primordial de surveiller le patient et de mettre en place des pauses thérapeutiques [56].

Le pharmacien doit rappeler au patient qu'il ne doit pas arrêter son traitement à base de tramadol de manière brutale. En effet, même s'il est utilisé à des doses thérapeutiques et dans le cadre d'un traitement de courte durée, l'arrêt du traitement peut provoquer un syndrome de sevrage similaire à celui des opioïdes [56] : les posologies doivent donc être diminuées de façon progressive. Un syndrome de sevrage peut se manifester par une agitation, une anxiété et une nervosité, des insomnies, des tremblements, ou encore des symptômes gastro-intestinaux.

Chez la femme enceinte, l'utilisation du tramadol n'est pas recommandée, faute d'études suffisantes. Mais il a quand même été démontré qu'à des doses élevées, le tramadol était nocif pour le nouveau-né [56] : mauvais développement des organes, problèmes d'ossification, mort néo-natale. Aussi, l'utilisation prolongée du tramadol au cours de la grossesse peut conduire à un syndrome de sevrage chez l'enfant. À l'officine, la prise de tramadol chez la

femme enceinte sera davantage la conséquence d'une mauvaise automédication, plutôt qu'une prescription médicale. Le pharmacien aura alors pour rôle de s'assurer que la patiente a compris les risques pour son enfant à naître, et de lui proposer une autre alternative, telle que le paracétamol.

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 6**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation du tramadol.

Tableau 7 : Posologie du tramadol [56]

ADULTE	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	50 à 100mg	150 à 200mg
Pour 24h	200 à 400mg	400mg

ENFANT > 3 ans	Dose usuelle	Dose maximale
Pour 1 dose	1 mg/kg	2 mg/kg
Pour 24h	Doses usuelle ou maximale à renouveler 3 à 4 fois par jour avec intervalle de 6 à 8 heures entre les prises	

III.1.2.3. Opium

Il s'agit également d'un analgésique opioïde, que l'on retrouve dans certaines spécialités médicamenteuses, et associé à d'autres antalgiques. L'opium est extrait du pavot et est le précurseur de la morphine. Il a été longtemps utilisé dans l'Antiquité et les siècles qui ont suivi pour ses propriétés antalgiques fortes. L'opium est aussi la drogue de la dépendance, obligeant ainsi les autorités gouvernementales à encadrer son utilisation. La forme galénique utilisée pour l'administration d'opium est la gélule, ou le suppositoire : la première s'est vue détournée à quelques reprises pour des usages récréatifs, d'après l'enquête d'addictovigilance menée entre 2012 et 2016 [49].

L'opium peut altérer la vigilance, et favoriser l'apparition d'une constipation. On le retrouve associé au paracétamol dans des spécialités : il est donc primordial de prévenir le patient d'un possible surdosage en cas de prises concomitantes de paracétamol. Attention également à ne pas consommer de l'opium en même temps qu'un traitement substitutif aux opiacés : cela altérerait le sevrage du patient.

III.1.3. Antalgiques de palier III

III.1.3.1. Généralités

Ils sont utilisés pour soulager des douleurs sévères, ou en cas d'échec de l'utilisation d'antalgiques de paliers inférieurs [3]. Parmi ces antalgiques, on retrouve la morphine (*Figure 16*), qui est la substance de référence, et ses dérivés. Ces derniers sont également des

médicaments opioïdes mais synthétisés chimiquement, et ressemblent à la morphine par leur structure ou par leur activité antalgique [33].

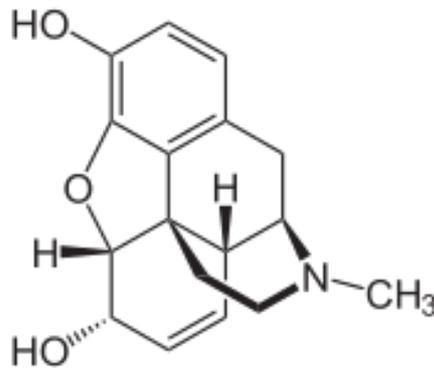


Figure 16 : Structure chimique de la morphine [57]

Selon les récepteurs opioïdes sur lesquels ces antalgiques agissent, on retrouve les agonistes purs ou opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl entre autres) et les agonistes-antagonistes ou opioïdes partiels (buprénorphine, nalbuphine). Quelle que soit la molécule, elle se fixe sur les récepteurs μ , et leur activation provoquera une diminution de la libération de neurotransmetteurs responsables de la douleur (la substance P) et par conséquent un arrêt de la transmission de l'influx nerveux au niveau périphérique [33].

La consommation d'opioïdes forts a doublé entre 2004 et 2017, notamment l'oxycodone. Leur utilisation chronique peut conduire à une tolérance et à une dépendance [33]. En effet, en cas d'utilisation au long cours, l'organisme développe une trop grande connaissance des mécanismes d'action antalgiques et analgésiques, diminuant ainsi le ressenti de l'effet attendu. La dépendance quant à elle se manifeste par un ensemble de symptômes et d'agissements qui témoignent d'une grande accoutumance physique et psychologique à la molécule. Compte tenu de ces risques, des contraintes de prescription sont imposées spécialement pour ces produits dits stupéfiants : utilisation d'une ordonnance sécurisée (papier filigrané blanc sans azurant optique, identification du prescripteur en bleu préimprimé, numérotation d'identification du lot, carré de sécurité), la durée de prescription ne doit pas excéder 28 jours (sauf pour certaines spécialités où elle est inférieure, comme le fentanyl voie injectable où c'est 7 jours), prescription en toutes lettres et précision du nombre d'unités par prise et du dosage, délivrance de la totalité de l'ordonnance si présentation de celle-ci dans les trois jours qui suivent sa rédaction.

III.1.3.2. Particularité de la posologie des antalgiques de palier III

Concernant la posologie d'un antalgique de palier III, elle est strictement individuelle et fonction de la douleur du malade. Il n'y a donc pas de posologie maximale. Cette posologie se définit grâce à des échelles spécifiques de la douleur [58], qui permettent d'en évaluer l'intensité.

Par exemple :

- échelle analogique : le patient désigne sa douleur en positionnant le curseur de l'échelle, qui peut aller de « pas de douleur » à « douleur de grande intensité ». C'est un outil très simple d'utilisation.

- échelle descriptive : il s'agit d'une série de visages exprimant chacun une douleur d'intensité différente, le patient doit sélectionner le visage dont l'expression se rapproche le plus de sa douleur. Cette échelle est très utilisée chez l'enfant ou chez les personnes ayant du mal à communiquer.

La posologie d'un antalgique de palier III se fait grâce à une titration. Il s'agit d'une thérapeutique adaptée aux besoins du patient : on cherche à obtenir un taux plasmatique permettant d'assurer une analgésie efficace, et ce de manière rapide, en ajoutant petit à petit des quantités croissantes d'antalgique. Cette titration est justifiée par la très grande et très importante variabilité individuelle, en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de l'antalgique choisi, mais également par les différences notables pour un même stimulus douloureux [59].

La morphine est l'opioïde de référence : c'est à elle que l'on se rapporte pour connaître la posologie d'un antalgique de palier III, en cas de changement de médicaments ou même de voie d'administration (voie orale, voie injectable ou voie sous-cutanée). On parle d'équi-analgésie [60].

III.1.3.3. Conseils à l'officine

Les effets indésirables des antalgiques de palier III sont similaires à ceux du palier II, et la dépendance physique et psychique induite par ces molécules s'y apparente également. La constipation est très courante et doit être prise en charge : il est important de mettre en place systématiquement un traitement préventif. Il est également possible que des nausées et des vomissements surviennent dès les premières administrations, et pourront être soulagés par des produits antiémétiques. Les médicaments opioïdes peuvent aussi conduire à une dépression respiratoire, correspondant à l'effet indésirable sûrement le plus grave [29].

Quelle que soit la molécule antalgique utilisée, il est primordial que la posologie soit progressive et individuelle afin d'éviter un surdosage (troubles visuels et de l'attention, somnolence, cauchemars et hallucinations, difficultés respiratoires) [3].

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 7**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation de la morphine.

III.1.3.4. Cas des patients sous traitement substitutif aux opiacés

La prise en charge de la douleur chez le patient toxicomane n'est pas à négliger, puisqu'il s'agit très souvent de patients hyperalgiques, et dont le seuil à la douleur est abaissé par leur consommation de drogues [61]. Leur dépendance est prise en charge grâce à des TSO, traitements de substitution aux opiacés et médicaments morphiniques : ils permettent d'éviter un syndrome de manque lorsque l'usager diminue sa consommation, de manière progressive [62]. Les TSO font partie intégrante de la prise en charge d'un toxicomane, mais ne sont cependant pas imposés si la dépendance est récente ou si le lien social de l'individu est préservé [63].

On retrouve parmi ces TSO le SUBUTEX® (buprénorphine) ou encore la méthadone (dont le traitement est d'abord initié sous forme de sirop, puis de gélules).

La prise en charge de la douleur se fait beaucoup à partir d'antalgiques de palier III. Mais tous ne sont pas à utiliser et sont fonction du TSO instauré [61] :

- méthadone et antalgique de palier III : association possible mais à utiliser avec prudence car majoration de l'altération de la vigilance
- buprénorphine et antalgique de palier III : association contre-indiquée car diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, pouvant donner lieu à l'apparition d'un syndrome de sevrage

Il est en revanche possible d'associer un TSO et un antalgique de palier I ou toute autre alternative non pharmacologique. Les antalgiques de palier II sont, quant à eux, à éviter, car ils pourraient provoquer une majoration du risque de dépression respiratoire [61].

La prise en charge du patient toxicomane est pluridisciplinaire [63] : le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prise en charge de la douleur, afin que les médicaments qu'il délivre ne freinent pas la prise en charge de la dépendance ou pire, en causent la rupture.

III.1.4. Molécules utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques ou antalgiques adjuvants

Les douleurs neuropathiques sont dues à une lésion au niveau du système somato-sensoriel, qui peut se situer au niveau central comme périphérique. Elles se déclenchent sans stimulation et sont spontanées. Les patients disent ressentir comme de violentes crampes, ou une sensation électrique, brûlure, coup de poignard ou encore fourmillements. Les causes de ces douleurs neuropathiques sont multiples : elles peuvent être causées par la compression d'un nerf ou d'une racine nerveuse, ou faire suite à un traumatisme, une infection (zona par exemple), un trouble métabolique ou toxique (diabète, alcool). Cette douleur peut aussi avoir une origine médicamenteuse (patients sous chimiothérapie par exemple), ou encore immunologique (sclérose en plaques). Il s'agirait d'un mauvais contrôle de l'influx nerveux [3].

Des molécules initialement utilisées pour lutter contre la dépression ou l'épilepsie ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de la douleur. En raison de leur temps d'action relativement lent, ces molécules ne peuvent pas être utilisées pour soulager dans l'immédiat, mais sur le long cours. De même, les posologies restent individuelles et progressives, afin de trouver l'action antalgique efficace et limiter les potentiels effets indésirables.

III.1.4.1. Antidépresseurs

Bien qu'une douleur chronique puisse conduire à une dépression, les molécules antidépresseurs ayant obtenu une AMM dans la prise en charge de la douleur ont une activité antalgique distincte et indépendante de celle exercée sur l'humeur. La comorbidité douleur chronique/dépression représente cependant 30 à 54 % des patients sous antidépresseurs [33].

Les antidépresseurs imipraminiques (amitriptyline, clomipramine ou encore imipramine), les inhibiteurs de la recapture de la monoamine oxydase (moclobémide, iproniazide) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) ont démontré une efficacité significative dans la prise en charge de la douleur [3]. Cependant, leur utilisation et surtout leur fonctionnement dans la prise en charge de la douleur sont soumis à des facteurs de variabilité interindividuelle : sexe, âge, hygiène de vie.

III.1.4.2. Antiépileptiques

Ces molécules ont démontré une efficacité dans les syndromes douloureux chroniques. Plusieurs d'entre elles ont obtenu également une AMM dans la prise en charge de la douleur. C'est le cas de la carbamazépine utilisée dans le traitement des névralgies du trijumeau et glossopharyngien, mais aussi dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte. La gabapentine est elle aussi utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (neuropathique diabétique ou encore névralgie post-zostérienne par exemples). Elle fait d'ailleurs partie des principaux antiépileptiques prescrits au Centre de la Douleur de Limoges. Et enfin, la prégabaline traite les douleurs neuropathiques centrales et périphériques [33].

Compte-tenu des abus et du grand risque de mésusage avec la prégabaline, de nouvelles règles de prescription et de délivrance ont été mises en place à partir du 24 mai 2021 : la prescription se fait sur ordonnance sécurisée, et la délivrance ne peut excéder 6 mois [64].

Une fiche à destination du patient est disponible en **annexe 8**, elle reprend les principaux conseils d'utilisation de la prégabaline.

III.2. Centre de la douleur : prise en charge et accompagnement du patient

III.2.1. De quoi s'agit-il ?

Les Centres d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) permettent la prise en charge de douleurs chroniques. Il s'agit de douleurs persistantes ou récurrentes (durant depuis au moins 6 mois), ne répondant pas ou insuffisamment aux traitements médicamenteux et entraînant une détérioration fonctionnelle et/ou relationnelle du patient.

Chaque département possède une structure qui lui est propre. Elle se compose d'équipes pluridisciplinaires permettant un accompagnement personnalisé du patient.

III.2.2. Population cible

Tout patient avec des douleurs chroniques non cancéreuses peut prétendre à une consultation en centre de la douleur. Il s'agit d'une patientèle avec des douleurs n'ayant pas répondu aux traitements médicamenteux : lombalgie, fibromyalgie, douleurs neuropathiques, ou encore migraine. Le patient y est adressé par son médecin traitant ou spécialiste : aucune première consultation ne peut être engagée par le patient lui-même.

III.2.3. Centre de la douleur à Limoges : entretien avec le docteur Espagne-Dubreuilh

Afin de mieux comprendre la prise en charge de la douleur en dehors des cabinets médicaux et des officines, j'ai sollicité l'aide du Docteur Gaëlle Espagne-Dubreuilh, algologue au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges qui m'a accordé un entretien et expliqué les alternatives proposées.

Médecins, infirmiers, ostéopathes, médecins hypnothérapeutes, psychologues spécialisés dans la douleur... ces équipes pluriprofessionnelles permettent à chaque patient algique de comprendre et d'appréhender ses douleurs.

III.2.3.1. Premier contact patient/médecin algologue

Avant tout premier rendez-vous, le patient répond à un questionnaire afin d'évaluer sa douleur d'une manière générale (*Figures 17*). Aussi, un autre questionnaire est à fournir au médecin et cible cette fois la cause de ses douleurs : migraine, fibromyalgie, lombalgie ou encore douleurs neuropathiques. Le centre de la douleur de Limoges propose différents ateliers qui seront détaillés ci-après.

1) Depuis combien de temps ressentez-vous ces douleurs (date de début) ?

2) Comment ont-elles commencé ?

3) Connaissez-vous la cause qui a déclenché vos douleurs ? S'agit-il :

D'un accident ? D'un accident de travail ?
 D'une maladie ? D'un effort ?
 D'une opération ? Autre :

4) La douleur est-elle apparue : Brutalement ? Progressivement ?

Depuis le début, vos douleurs ont : Augmenté Diminué sont identiques

5) Où avez-vous mal ?

6) Depuis quand est-ce un problème ?

7) Avez-vous mal tous les jours ? Oui Non : Plusieurs fois par jour ?
 Plusieurs fois par semaine ?
 Une fois par semaine ?
 Une fois par mois ?
 Variable

I. QUALIFICATIFS DE LA DOULEUR

QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA), VERSION ABRÉGÉE

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire votre douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement depuis les derniers 8 jours, répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Elancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étai					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillement					
Lourdeur					
Epuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Enervante					
Exaspérante					
Déprimante					

II. ÉCHELLE DU RETENTISSEMENT DE LA DOULEUR SUR LE COMPORTEMENT QUOTIDIEN
Entourer le chiffre qui décrit le mieux comment pendant les 7 derniers jours la douleur a impacté votre :

a) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

b) Moral

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

c) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

d) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison, les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

e) Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

f) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

g) Goût de vivre, envies

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas d'impact										Impact majeur

Figure 17 : Extraits du formulaire de demande de rendez-vous (CHU Dupuytren - Limoges)

Le premier entretien dure entre 45 et 90 minutes et permet de comprendre les raisons de la consultation et de réfléchir à de nouvelles thérapeutiques. Il est important que le patient donne ses besoins et ses attentes par rapport à sa douleur : s'agit-il de savoir gérer les pics douloureux ? d'être davantage mobile et détendu ? de savoir gérer les émotions qui peuvent faire empirer une douleur (stress, colère etc.) ? de retrouver une qualité de sommeil ? ou encore de ne plus se priver de sorties et d'activités en apprivoisant sa douleur ? Les objectifs sont nombreux mais restent surtout personnels.

III.2.3.2. Élaboration d'un parcours éducatif

À l'issue de la première consultation, le médecin et son patient mettent en place un parcours éducatif : entretien avec un psychologue spécialisé dans la douleur, puis premier atelier obligatoire qui porte sur la compréhension de la douleur. En groupe, et pendant 2 heures, différents professionnels de santé expliquent par des schémas et des explications simples ce qu'est la douleur : de quelle manière elle se manifeste, à quoi fait-elle suite. Le fait que les patients soient plusieurs permet de favoriser une interaction : ils définissent alors eux-mêmes la douleur et échangent sur les facteurs qui peuvent l'influencer, de manière positive (repos,

joie, plaisir, tranquillité, sommeil réparateur, bonne condition physique, ...), ou négative (tensions, contractions musculaires, fatigue, tristesse, dépression, anxiété, isolement, ...).

Après cette première formation et au cours des consultations de suivi, qui durent chacune entre 20 et 30 minutes, les professionnels de santé peuvent proposer de nouveaux ateliers, toujours en accord avec les attentes et les besoins du patient. En voici quelques exemples :

- comprendre son traitement
- apprendre à gérer sa douleur en adaptant ses positions : intervention d'un ostéopathe et distribution de fiches informatives, mise en place d'exercices physiques adaptés
- gérer la douleur et/ou l'anxiété par la relaxation et l'autohypnose : techniques psychocorporelles
- gérer la douleur et les émotions par les Thérapies Comportementales et Cognitives (TCC) : il a été démontré que les émotions jouaient un rôle crucial dans la perception de la douleur. Une personne algique s'adapte différemment à sa douleur selon la manière dont elle y pense. Les TCC permettent de canaliser le patient, et présentent une certaine efficacité pour diminuer l'invalidité liée à la douleur, et diminuer également l'anxiété voire la dépression qui y sont associées. Les TCC sont davantage réalisées en groupe.
- activité physique adaptée : le Centre de la Douleur de Limoges travaille en étroite collaboration avec Limousin Sport Santé, une structure sportive créée en 2015 proposant des activités adaptées à la condition physique de chaque patient.

Ces différents ateliers et mesures peuvent venir compléter un traitement médicamenteux : le médecin algologue peut décider de la poursuite du traitement antalgique, selon l'efficacité ressentie par le patient. Mais avant de décider d'arrêter un traitement, plusieurs questions se posent : quelles molécules sont utilisées et depuis combien de temps ? Est-il judicieux de changer de molécule si celles utilisées sur le moment le sont depuis trop peu de temps ? Le patient est-il suffisamment observant ? La majorité des prescriptions au Centre de la Douleur de Limoges concerne la gabapentine, un anti-épileptique.

Il n'est pas rare de proposer également l'utilisation d'un TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), une technique non médicamenteuse et non invasive. Il s'agit d'impulsions électriques transmises aux nerfs grâce à des électrodes et un électrostimulateur à courant de stimulation. Le TENS permet ainsi de bloquer la transmission de la douleur jusqu'au cerveau (gate control), mais aussi d'activer un mécanisme naturel de contrôle de la douleur et de libérer des endorphines. Son utilisation se fait généralement sur le long cours, et doit être incluse dans une pratique quotidienne simple du patient.

L'utilisation d'un TENS ne comporte pas d'effets indésirables, mais il existe cependant certaines contre-indications : maladies cardiaques, patient porteur de stimulateurs cardiaques, femme enceinte, ou encore épilepsie.

L'apprentissage de son utilisation fait d'ailleurs partie des ateliers proposés par le Centre de la Douleur de Limoges, avec un suivi à 1, 3 et 6 mois. Sur prescription médicale, la location d'un TENS disponible en pharmacie est remboursée par la sécurité sociale pendant 6 mois, l'ordonnance devant être rédigée impérativement par un médecin de la douleur. Au-delà d'une utilisation de 6 mois, le patient a la possibilité d'acheter le TENS, avec également une participation de la sécurité sociale.

III.2.3.3. Suivi dans le temps du patient algique

À chaque consultation de suivi, le médecin discute avec le patient de l'apparition ou non de progrès dans la prise en charge de la douleur. Si les bienfaits ne sont pas présents, alors il faut savoir si ce qui a été décidé lors de la dernière consultation a été correctement mis en place : bonne observance de la part du patient, utilisation régulière du TENS par exemple, exercices physiques réalisés dans de bonnes conditions etc. Dans le cas où ces conseils ne seraient pas correctement appliqués, alors la prise en charge est identique : le médecin insiste auprès du patient pour qu'il renouvelle ces nouveaux essais. Si toutes ces mesures sont correctement et régulièrement réalisées par le patient, alors le médecin se pose la question de l'orienter vers d'autres thérapeutiques : autohypnose, relaxation, méditation par exemple.

Le patient a le choix de consulter l'algologue quand il le souhaite : lorsque le patient semble voir une amélioration dans la prise en charge de sa douleur, les consultations de suivi peuvent être de plus en plus espacées et se font davantage à la demande. Généralement, les patients prennent un rendez-vous une fois par an en moyenne, afin de faire un point.

III.3. Prise en charge de la douleur à l'officine : enquête de terrain

III.3.1. Présentation de l'étude

Les antalgiques étant les médicaments les plus prescrits et les plus consommés, il m'a paru intéressant de me concentrer sur les raisons de leur prescription ou de leur automédication. Pour ce faire, j'ai réalisé un questionnaire à destination des patients à qui des antalgiques étaient délivrés, sur ordonnance ou sur conseils du pharmacien. Ce questionnaire a pour intérêt de cerner les raisons de la consommation d'antalgiques, et de mettre en avant l'observance des patients, mais également le risque de mésusage.

À la suite des différents retours des questionnaires, des statistiques seront réalisées afin d'insister sur la consommation de ces médicaments : âge du patient, âge auquel la consommation d'antalgiques de manière chronique a commencé, prise intermittente ou continue, etc.

III.3.2. Méthodologie

III.3.2.1. Durée de l'étude et lieu de réalisation

Ce questionnaire a été distribué aux patients concernés entre mai et septembre 2021, à la pharmacie de Beaune, à Beaune-les-Mines en Haute-Vienne. Il s'agit d'une pharmacie de quartier, où toutes les générations se rencontrent : familles et jeunes enfants, personnes âgées.

III.3.2.2. Nombre d'inclusion

En présence d'une ordonnance sur laquelle étaient prescrits des antalgiques, quel que soit leur palier, j'ai demandé au patient s'il était d'accord que l'on remplisse ensemble le questionnaire, de manière anonyme, et directement au comptoir. Pour d'autres, je leur ai demandé s'il était possible qu'ils remplissent le questionnaire de leur côté et le ramènent ensuite à l'officine.

Dans le cadre d'une automédication, en plus des questions à poser pour permettre une délivrance adaptée, j'ai questionné le patient sur son rapport aux antalgiques : prend-il d'autres molécules, à quelle fréquence, pour soigner quel genre de maux, comment évalue-t-il sa douleur, etc. Ces données m'ont permis ensuite de remplir un questionnaire.

J'ai informé l'ensemble de l'équipe de l'officine de mon projet, et je la remercie de s'être impliquée.

Certains patients n'ont pas souhaité répondre à toutes les questions ne rendant donc pas leur questionnaire exploitable. Malgré cela, à la fin de l'étude, 47 questionnaires ont pu être récoltés et étudiés, sur une soixantaine distribuée, traduisant ainsi un taux de réponse d'environ 78%.

III.3.2.3. Présentation du questionnaire

Il me paraissait important et primordial que ce questionnaire soit entièrement anonyme. Cela permet également d'obtenir les données des patients les plus sceptiques à l'idée de collecter des informations personnelles. Aussi, la compréhension de chaque question est capitale : utilisation de mots simples et de termes non scientifiques. Les réponses à un questionnaire doivent être données en un minimum de temps : dans notre cas, il fallait entre 2 et 3 minutes pour y répondre.

Le questionnaire comporte 14 questions, mélangeant des réponses à choix multiple ou à développer (**Annexe 2**).

Le tableau qui suit reprend l'ensemble des questions et le thème abordé par chacune d'elles (*Tableau 9*).

Tableau 8 : Ordre des questions et thèmes abordés en fonction des questions posées

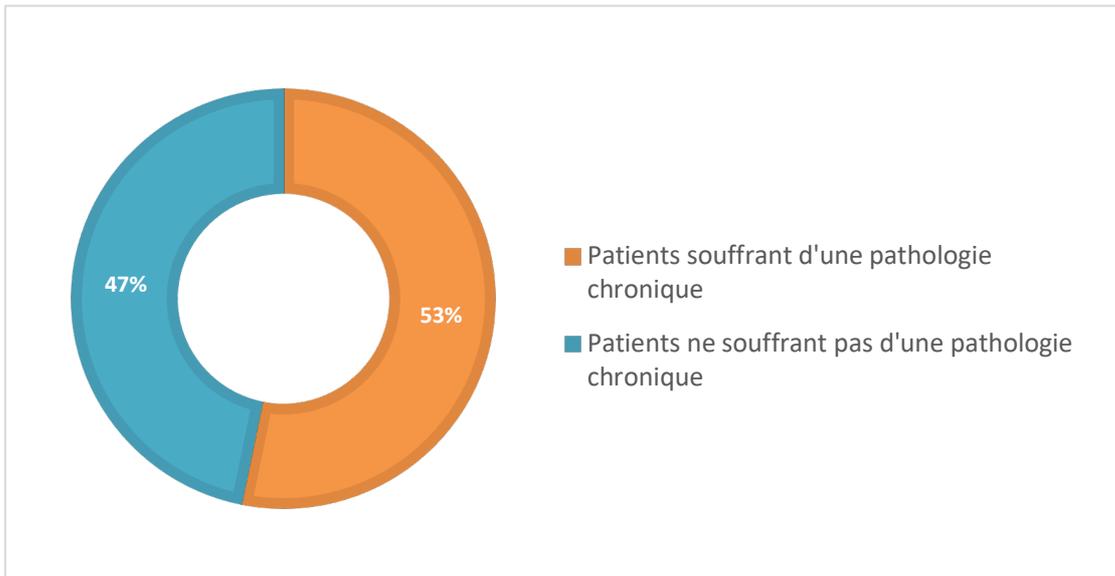
Ordre et numéro des questions posées	Thèmes abordés selon la question posée
Question 1	Anamnèse du patient : de quel genre de pathologie s'agit-il
Question 2	Raison(s) de la prescription d'antalgiques
Question 3	Évaluation de la douleur sur une échelle de 0 à 10.
Question 4	Liste non exhaustive des antalgiques
Question 5	Fréquence de prise
Question 6	Type de prise : continue ou intermittente
Question 7	Durée de prise
Question 8	Adaptation correcte de l'antalgique à la douleur
Question 9	Raison(s) d'un recours à l'automédication
Question 10	Prise concomitante d'autres médicaments
Question 11	Pertinence des conseils lors d'une délivrance
Question 12	Suggestions et remarques concernant la prescription et la délivrance
Question 13	Sexe du répondant
Question 14	Âge du répondant

III.3.3. Résultats

III.3.3.1. Raisons d'une consommation d'antalgiques (questions 1 et 2)

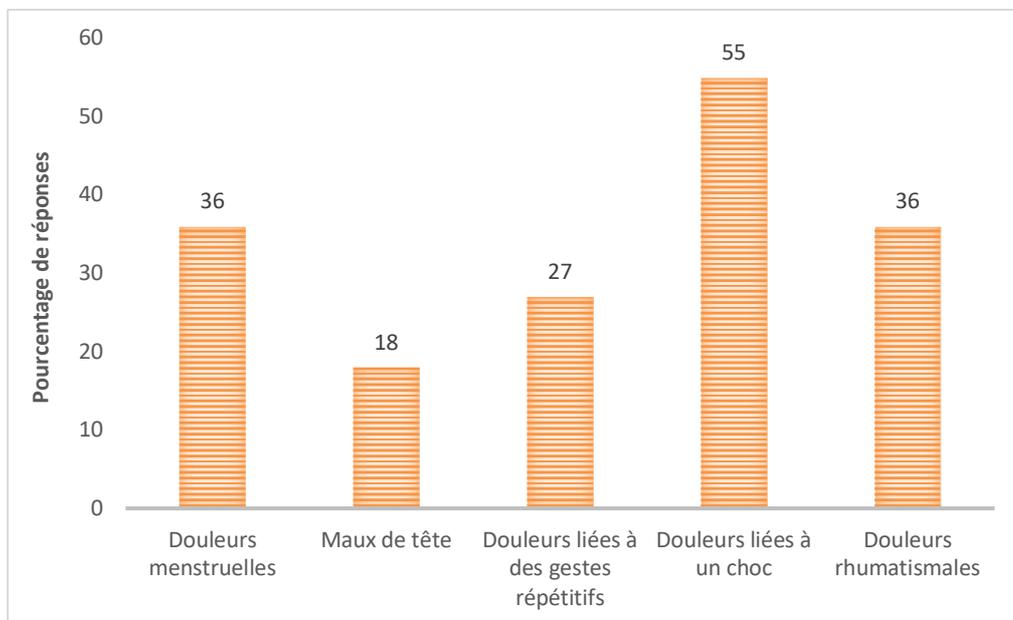
Question 1 : « Avez-vous souffert, ou souffrez-vous aujourd'hui, d'une pathologie lourde, chronique, nécessitant la prise d'antidouleur ? »

Pour la première question, le répondant avait le choix entre 2 propositions : « oui, précisez la maladie », et « non ». Sur 47 personnes interrogées, 25 ont précisé souffrir d'une maladie chronique, et 22 ont répondu « non ».



Question 2 : « Dans le cas où votre réponse à la question précédente est « non », merci de préciser la raison pour laquelle votre médecin vous a prescrit des antidouleurs.

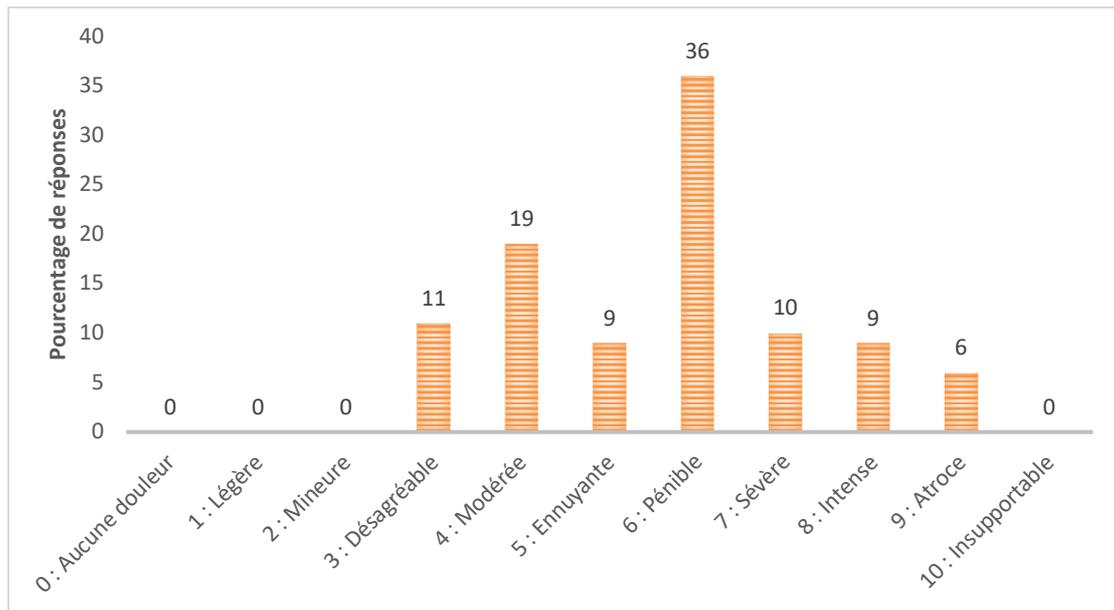
La seconde question était réservée aux patients ayant répondu « non » à la question n°1. N'ayant aucune proposition de réponses, ils devaient signaler les raisons pour lesquelles on pouvait leur prescrire des médicaments antalgiques. Il était possible pour eux d'indiquer plusieurs raisons. Afin de rendre leurs réponses plus claires et exploitables, j'ai regroupé plusieurs de leurs réponses en une seule : par exemple, « douleur au tibia suite à une opération » et « rhumatismes » sont regroupés dans « douleurs rhumatismales ».



III.3.3.2. Évaluation de la douleur (questions 3 à 8)

Question 3 : Comment évalueriez-vous votre douleur ? Il est important de prendre en compte son intensité, mais aussi l'impact qu'elle peut avoir sur votre quotidien, s'il s'agit d'une douleur ancienne ou évolutive.

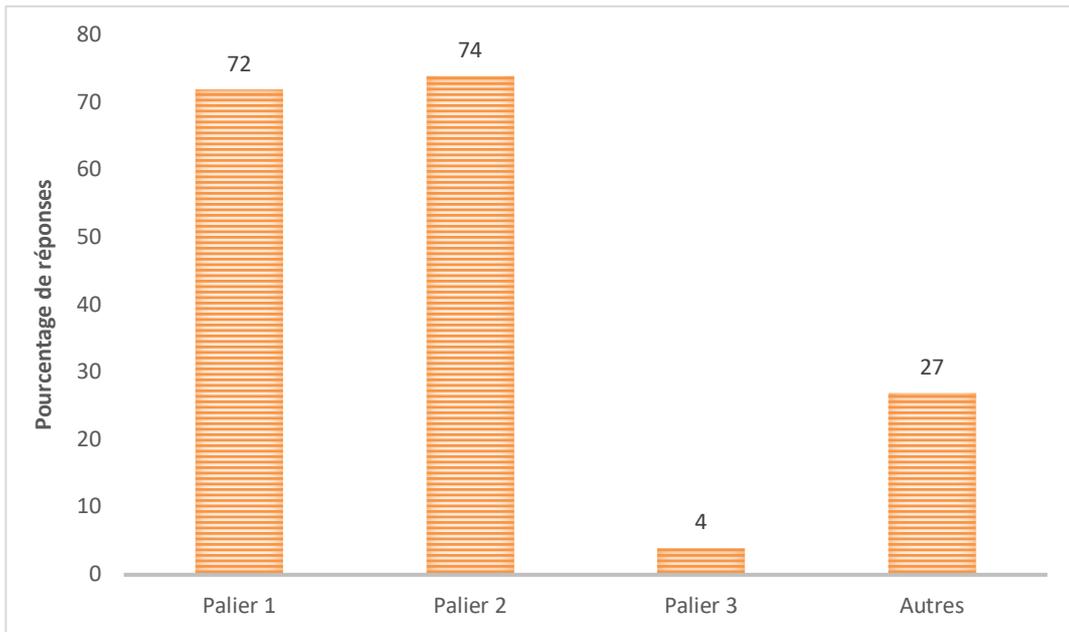
Pour cette troisième question, j'ai réalisé moi-même une échelle de la douleur : de 0 correspondant à « aucune douleur », à 10 correspondant à « insupportable : vous oblige à rester immobile, possibles délires ». Chaque valeur était accompagnée d'une explication qualifiant l'intensité de la douleur et pouvant aider le répondant à faire son choix.



Question 4 : Précisez quel(s) médicament(s) vous a/ont été prescrit(s) dans le cadre de cette douleur (liste non exhaustive).

Pour les aider dans leurs réponses, ils avaient à disposition un tableau contenant les principaux médicaments antalgiques (princeps et génériques), classés par paliers 1, 2 ou 3. Cette liste n'étant pas exhaustive, je leur ai laissé la possibilité d'inscrire leur traitement si celui-ci n'était pas mentionné dans le tableau. Il était possible de cocher des médicaments appartenant à des paliers différents. Dans cette question ne figuraient pas les antalgiques adjuvants (antiépileptiques ou antidépresseurs par exemple), mais certains répondants les ont signalés : j'ai donc décidé de les inclure dans le graphique ci-après (« Autres »).

Au même titre que pour la question 2, j'ai rassemblé certaines de leurs réponses en une seule. Par exemple « Antadys » a été compté dans les réponses « palier 1 ».

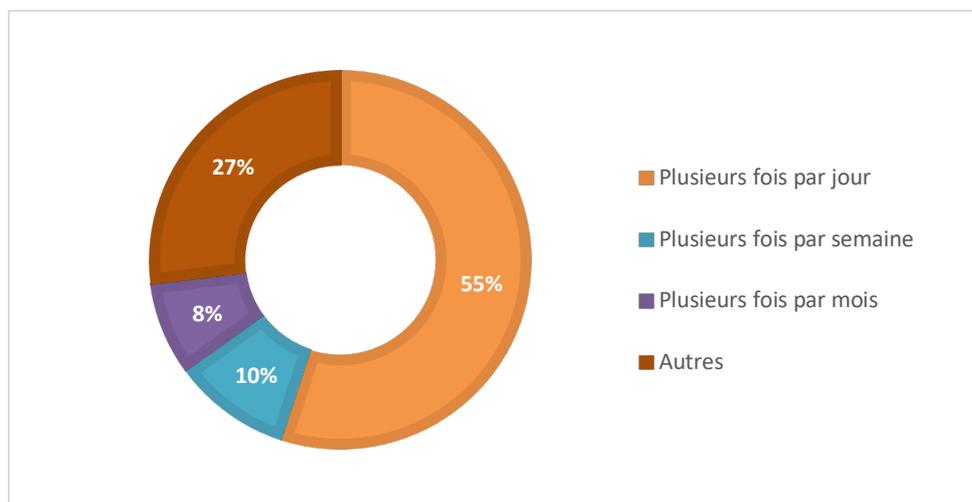


Les principaux antalgiques qui ont été cités sont :

- palier 1 : paracétamol, ibuprofène, kétoprofène
- palier 2 : paracétamol + opium, paracétamol + codéine, paracétamol + tramadol
- palier 3 : oxycodone
- autres (antalgiques adjuvants) : prégabaline, amitriptyline, duloxétine

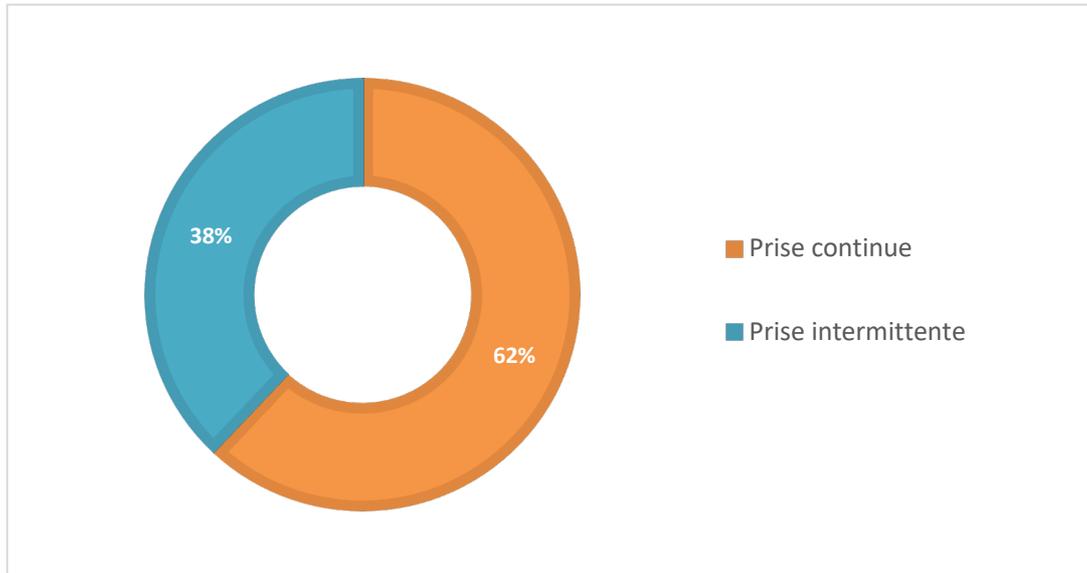
Question 5 : À quelle fréquence prenez-vous ces antidouleurs ? Plusieurs fois par jour, par semaine, par mois ?

Pour cette question, les répondants avaient le choix entre 3 propositions : « plusieurs fois par jour », « plusieurs fois par semaine », et « plusieurs fois par mois ». Si leur réponse ne faisait pas partie des propositions, alors ils avaient la possibilité de m'en dire davantage dans la case « autre ». Dans ce dernier cas, il s'agissait de prises ponctuelles : une fois par mois par exemple.



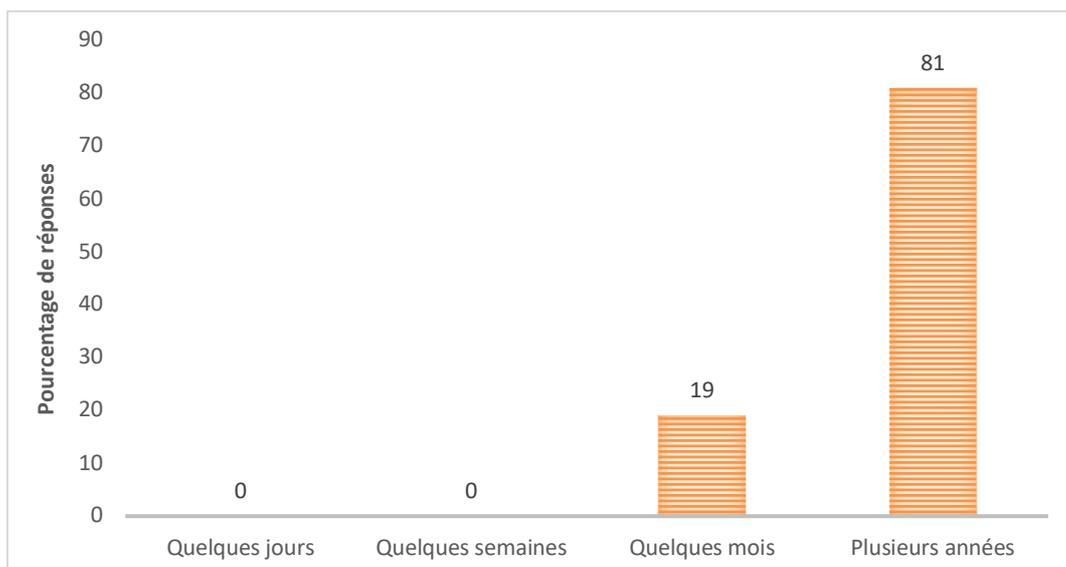
Question 6 : La prise est-elle continue ou intermittente ?

Cette question avait pour but de savoir, selon la pathologie associée, si les médicaments étaient pris au long cours ou de manière ponctuelle. Pour ce faire, il existait deux possibilités de réponse : « continue » ou « intermittente, selon la douleur ».



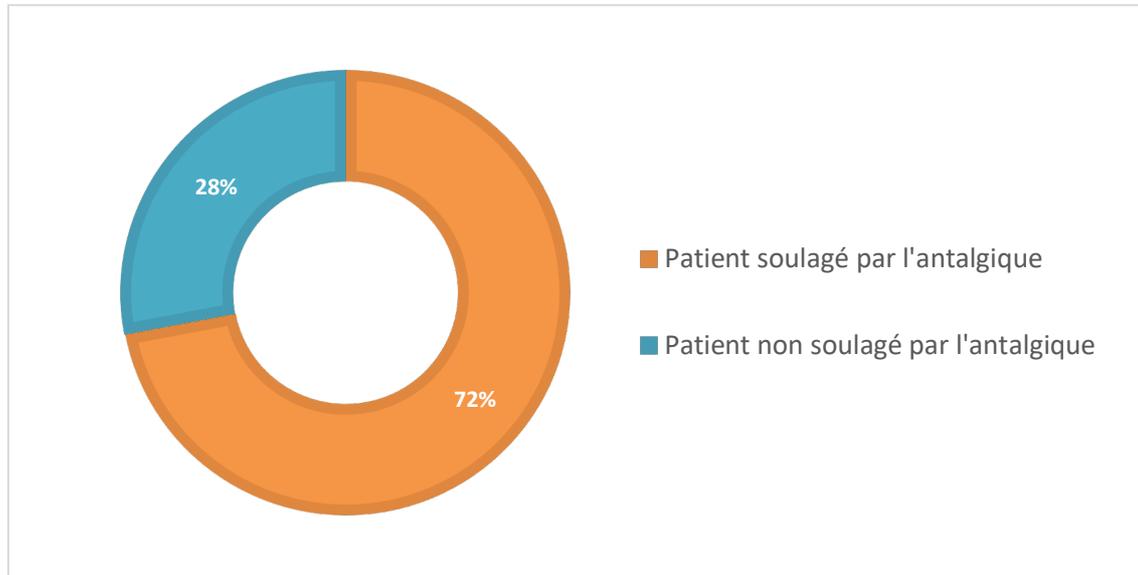
Question 7 : Depuis combien de temps prenez-vous ces antidouleurs ?

Pour cette septième question, les répondants avaient le choix entre 4 propositions : « quelques jours », « quelques semaines », « quelques mois », ou bien « plusieurs années ». Ils avaient la possibilité de cocher différentes propositions de réponse, notamment dans le cas où ils ont débuté deux traitements différents à des périodes distinctes.



Question 8 : Avez-vous trouvé que l'action de l'antidouleur choisi était en accord avec votre douleur ? Si « non », merci d'expliquer pourquoi.

L'objectif de cette question était de comprendre les raisons d'un possible changement de traitement. Le répondant avait le choix entre 2 propositions : « oui » ou « non, précisez ».



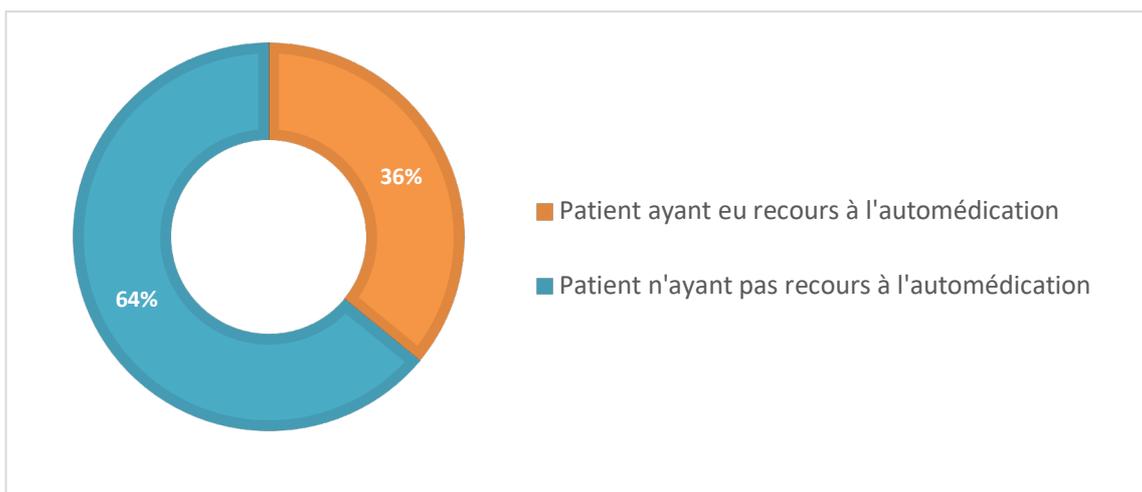
Pour les patients ayant répondu non, leurs précisions permettent de comprendre leur réponse : de nouveaux traitements ont été initiés car les douleurs n'étaient pas soulagées par le traitement initial, ou bien parce qu'ils ont subi l'apparition d'effets indésirables (notamment avec le tramadol).

III.3.3.3. Automédication (questions 9 à 12)

Question 9 : Vous est-il arrivé d'avoir recours à l'automédication ? Si « oui », merci de préciser quels médicaments.

La question n°9 portait sur l'automédication : il était intéressant de savoir si les patients avaient recours à l'automédication, et si oui, pour quelles raisons et quelles molécules étaient utilisées.

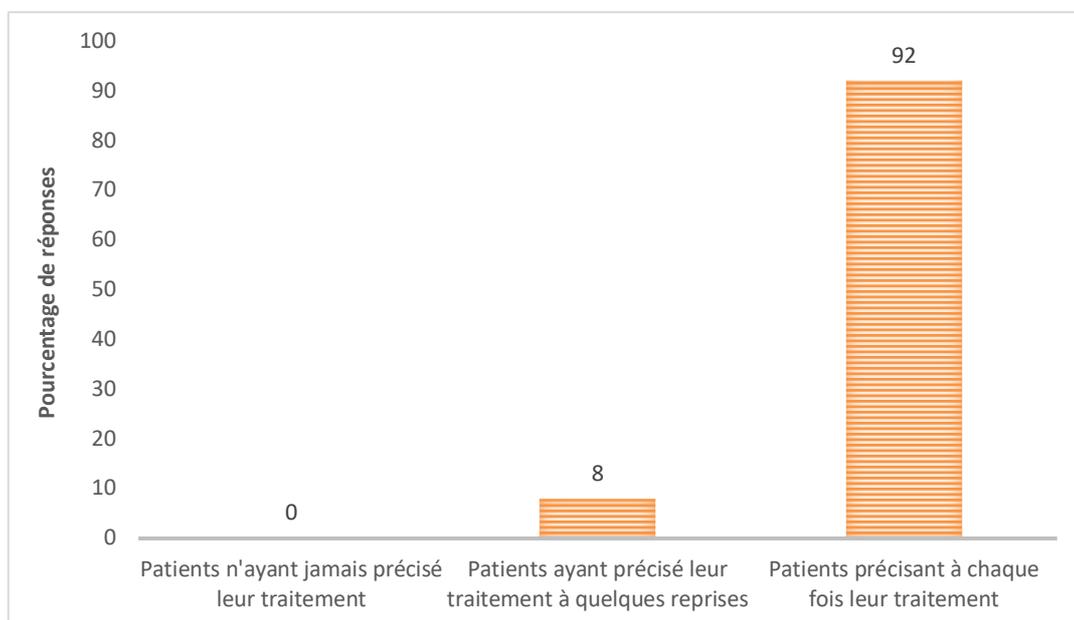
Le répondant avait alors le choix entre « non » ou « oui, précisez ».



Question 10 : Si votre réponse à la question 9 est « oui », avez-vous précisé à votre pharmacien le traitement que vous suiviez ?

Il me paraissait important de mettre en avant les possibles risques de l'automédication, mais aussi de faire comprendre à chaque répondant le rôle de conseil du pharmacien.

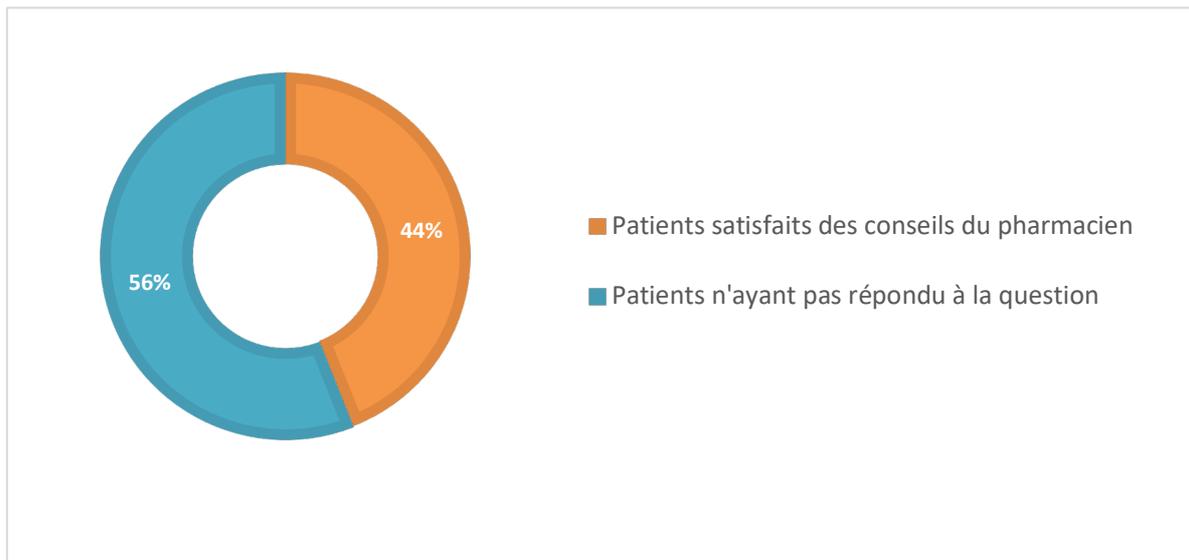
La question n°10 concernait les personnes ayant répondu « oui » à la question précédente. Il existait 3 propositions de réponses : « non jamais », « oui quelques fois » et « oui tout le temps ». Il leur était demandé de justifier leur réponse.



La majorité des répondants explique que la raison pour laquelle ils préfèrent communiquer leurs traitements habituels à leur pharmacien est d'éviter des effets indésirables ou des contre-indications.

Question 11 : Avez-vous trouvé les conseils et l'avis de votre pharmacien pertinents ? Pourquoi ?

Pour cette question, il n'y avait aucune proposition de réponse : le répondant pouvait transmettre ce qu'il souhaitait. Les résultats de cette question sont un peu biaisés, car même s'il leur était demandé de justifier leur réponse, certains ont simplement répondu « oui », et d'autres n'ont pas répondu. Au lieu donc d'étudier des résultats partagés entre « oui je suis satisfait » et « non je ne le suis pas », je présenterai les résultats entre « oui je suis satisfait » et « je n'ai pas répondu à la question ».

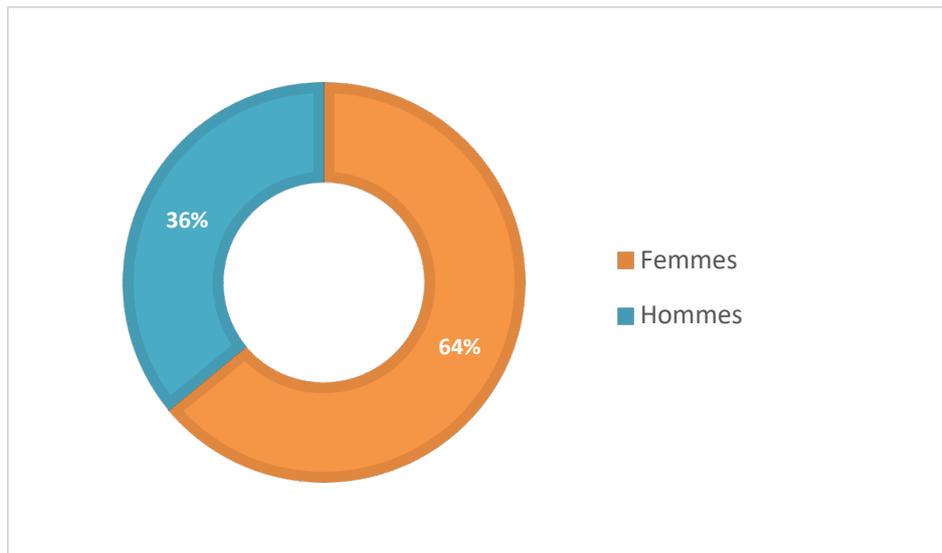


Question 12 : Avez-vous des remarques ou des suggestions concernant la prescription et la délivrance d'antidouleurs (qu'ils soient prescrits ou pris en automédication) ?

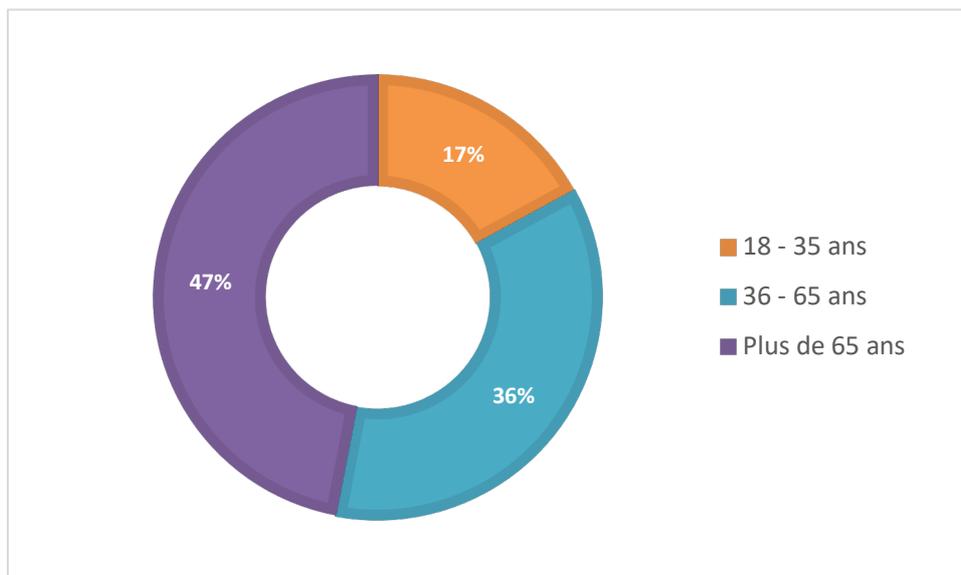
Pour cette question, 46 personnes ont répondu qu'ils n'avaient pas de remarques à faire. Une seule personne a précisé qu'elle n'avait pas été prévenue du risque d'accoutumance avec le tramadol, ni par son médecin prescripteur, ni par le pharmacien.

III.3.3.4. Profil du patient (questions 13 et 14)

Question 13 : Êtes-vous un homme ou une femme ?



Question 14 : Quel âge avez-vous ?



III.3.4. Interprétation des résultats

Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à des données de consommation nationales, mais l'échantillon peut être représentatif grâce aux âges variés des répondants.

Au vu des résultats, il est possible de se rendre compte que la majorité des patients à qui ce questionnaire a été distribué correspond à des femmes : elles représentent plus de 60 % de l'échantillon. 47 % des répondants ont plus de 65 ans, justifiant alors peut-être le fait que la majorité des prescriptions d'antalgiques concerne des douleurs chroniques (douleurs

rhumatismales notamment), dont la prévalence est plus importante chez les personnes plus âgées.

Cette consommation d'antalgiques se fait pour la plupart depuis des années, ce qui justifie à nouveau la réponse à la question n°1 : plus de la moitié des patients interrogés déclarent souffrir d'une pathologie chronique. Plus de 60 % prennent des médicaments de manière continue, et plus seulement de manière ponctuelle, quand la douleur les dérange.

Les médicaments antalgiques de palier 1 et de palier 2 sont les plus consommés : le paracétamol arrive en première position (plus de 75 % des répondants assurent en consommer de manière courante). La majorité des patients semble satisfaite de la prise en charge de la douleur, puisque 70 % estiment que les antalgiques choisis sont en accord avec leurs maux. Pour les 30 % restants, ils expliquent les modifications de traitement par leur manque d'efficacité ou l'apparition d'effets indésirables. C'est d'ailleurs pour cette dernière raison que plus de 60 % des personnes interrogées n'ont pas recours à l'automédication : elles se méfient des effets indésirables mais aussi des possibles contre-indications.

Concernant la prise en charge des patients algiques par l'équipe officinale, les patients ayant recours à l'automédication précisent les traitements déjà mis en place. Ils semblent conscients du rôle d'écoute et de conseils de la part du pharmacien. Il est primordial pour nous, professionnels de santé et du médicament, de continuer cette mission, et de prévenir les risques de mésusage ou effets indésirables à chaque délivrance, qu'il s'agisse ou non d'un renouvellement, ou d'un traitement connu par le patient : posologie, heure de prise, signes d'un éventuel surdosage ou encore d'une accoutumance.

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE

I. Cannabis : notions de botanique et de pharmacognosie

Euphorie, effets de détente, simple d'accès... le cannabis est une drogue dont la consommation reste largement répandue dans nos sociétés. Utilisé depuis plusieurs milliers d'années, sa consommation a beaucoup inquiété, avant d'être reconsidérée comme une possible alternative au traitement de douleurs.

I.1. Historique du cannabis

Encore appelé chanvre Indien ou Marijuana, le cannabis (*Cannabis sativa*) est déjà mentionné en 2800 avant J-C dans la pharmacopée chinoise pour ses propriétés médicinales. On le retrouve également dans des papyrus égyptiens datant du XVIème siècle avant J-C [6].

Entre 2000 et 1600 avant J-C, l'Inde et la médecine ayurvédique le considèrent comme une herbe sacrée, et indispensable dans le traitement des maux de tête ou du trouble du sommeil. Les textes sacrés hindouistes détaillent ses propriétés psychotropes [65].

Dioscoride, médecin grec du premier siècle après J-C, décrit les propriétés analgésiques du cannabis dans ses ouvrages.

Plus tard, Galien recommande la prescription de cannabis, et Avicenne est persuadé de son action sur le cerveau et de son soulagement dans les douleurs chroniques [6].

Les populations commencent à voyager, et le cannabis fait alors le tour du monde : il devient un enjeu économique. Il arrive en France bien plus tard, au XIXème siècle, par le biais des soldats de Napoléon Bonaparte [6].

Le cannabis connaît une ascension fulgurante, mais l'apparition des premiers médicaments de synthèse au début du XXème siècle fait décliner son utilisation à des fins médicales [6]. Il devient principalement utilisé de manière récréative.

Dans les années 1920, il est trop largement consommé par les populations américaines, notamment aux États-Unis, ce qui conduit les gouvernements en place à limiter son accès et à utiliser des lois restrictives [6].

Le 31 décembre 1970, la France vote une loi permettant de punir l'usager de toute drogue, et ainsi limiter les risques de toxicomanie, bien trop importants à cette époque. Les premiers mouvements de dépénalisation commencent en 1976, puisque la loi établira deux catégories de drogues, selon leur impact sur la santé. Petit à petit, la consommation de cannabis ne sera plus punie, à la différence de la détention, de la vente ou encore de la culture [66].

En octobre 2020, un décret [11] est publié par le Ministère de la Santé : il permet l'utilisation du cannabis thérapeutique chez 3000 malades. Cette expérimentation débute le 26 mars 2021, en présence du ministre de la Santé Olivier Véran, au CHU de Clermont-Ferrand, structure sélectionnée par l'ANSM et spécialisée dans le traitement des pathologies visées par l'expérimentation. Le cannabis thérapeutique tentera de soulager cinq pathologies retenues pour ces essais [67] :

- épilepsie sévère et résistante aux traitements
- symptômes rebelles en oncologie
- douleurs neuropathiques non soulagées par les thérapeutiques accessibles
- états palliatifs
- spasticité douloureuse des pathologies du système nerveux central

I.2. Répartition du cannabis à travers le monde

Le cannabis est ubiquitaire : on le retrouve partout dans le monde [68]. Appartenant à la famille des Cannabinacées, il existe plusieurs espèces de cannabis, chacune pouvant être retrouvée dans des zones différentes et précises du globe : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis* [12].

À l'origine, le cannabis provient du Sud-Est asiatique et survit dans de nombreux milieux, à l'exception des déserts, zones polaires ou forêts tropicales.

Cannabis sativa est préférentiellement retrouvé en Europe centrale.

Cannabis indica quant à lui préfère les climats de la péninsule arabique, de l'Afrique ou encore de l'Asie centrale.

Cannabis ruderalis est retrouvé au Sud-Est de la Russie [68].

I.3. Notions de botanique

Le cannabis est une plante herbacée à tige ligneuse épaisse (exemple de *Cannabis sativa* en figure 18). Sa taille est fonction de l'environnement dans lequel elle pousse : si le plant est cultivé dans des sols secs sablonneux et alcalins, il peut atteindre jusqu'à sept mètres de hauteur. En moyenne, la plante mesure entre 60 cm et 3 mètres de hauteur.

D'une racine blanche et pivotante se dresse une tige droite, cannelée et ramifiée. Deux types de feuilles habitent la tige : elles sont alternes et simples dans la partie supérieure de la tige, tandis qu'elles sont opposées et palmatiséquées dans les parties médiane et inférieure de la tige. Ces dernières sont typiques du cannabis, et facilement reconnaissables grâce à leurs bords dentés.

Le cannabis est une plante dioïque, c'est-à-dire que l'on retrouve des plants mâles et des plants femelles. Les plants mâles apparaissent plus fins, et leurs fleurs sont disposées en grappes. Chaque fleur est entourée de cinq sépales formant une enveloppe protégeant les organes reproducteurs : le périanthe. Cinq étamines sont quant à elles terminées par de longues anthères qui libèrent un pollen blanc – jaune [69].

Le plant de cannabis femelle est plus haut et les fleurs sont petites.

La pollinisation se fait grâce au vent, on dit qu'elle est anémophile. La fécondation donne naissance à un fruit, appelé chènevis (graine du chanvre) [69].

L'ensemble de la plante est recouvert de poils nommés poils glandulaires et sécréteurs d'une résine de couleur orange ; son odeur caractéristique la protège des herbivores [69]. En raclant les feuilles et en mélangeant le produit obtenu à la poudre extraite des plants séchés, on obtient la résine de cannabis. Elle est consommée à des fins récréatives : ce mélange est plus connu sous le nom de haschich [12].



Figure 18 : Planche botanique de *Cannabis sativa* [6]

I.4. Pharmacognosie

Le cannabis comporte plusieurs centaines de composés différents, dont plusieurs sont communs à d'autres plantes. On compte parmi eux les cannabinoïdes, spécifiques du cannabis et responsables de l'activité psychotrope de la plante. Plus de soixante cannabinoïdes ont été identifiés, le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC représenté en *Figure 19*) étant le composant majoritaire [68]. Il est d'ailleurs classé comme stupéfiant [6].

La concentration en cannabinoïdes est fonction de plusieurs facteurs [6] :

- la partie étudiée de la plante : la concentration est plus importante dans les sommités fleuries
- le sexe du plant : la concentration de cannabinoïdes dans la résine est la même entre le plant femelle et le plant mâle, mais elle est produite en plus grande quantité dans un plant femelle
- l'âge du plant : plus il est jeune, plus la concentration dans la résine est faible
- les conditions de culture : elles influencent grandement la composition chimique (humidité, lumière, teneur en oxygène de l'air, ...)
- la variété de cannabis

Le Δ^9 -THC est obtenu grâce à deux précurseurs : l'acide cannabidiolique et le cannabidiol (*Figure 19*), plus connu sous le nom de CBD [68]. Le Δ^9 -THC est un composant lipophile, donc insoluble dans l'eau, et qui possède un tropisme important pour le SNC. En effet, grâce aux nombreuses cellules dont les membranes contiennent des phospholipides, le Δ^9 -THC peut diffuser largement. À cause de sa sensibilité à la lumière, à la chaleur mais aussi très dépendant d'une certaine concentration en oxygène dans l'air, il peut rapidement se transformer en un produit bien moins psychoactif, le cannabinoïde Δ^8 -THC (*Figure 19*) [69].

Le cannabinoïde est donc un métabolite du Δ^9 -THC, apparaissant dans certaines conditions de culture et de conservation. Le cannabinoïde possède une activité psychotrope mais qui serait dix fois moins importante que celle du Δ^9 -THC. En revanche, certaines études ont démontré de possibles propriétés antalgiques et anti-inflammatoires [69].

Autre métabolite du Δ^9 -THC, le Δ^8 -THC présenterait une activité psychotrope inférieure à celle du Δ^9 -THC mais non négligeable [69].

Le cannabidiol, précurseur du Δ^9 -THC, ne possède quant à lui aucune activité psychotrope, mais bien des effets antiépileptiques, analgésiques ou encore anxiolytiques [69].

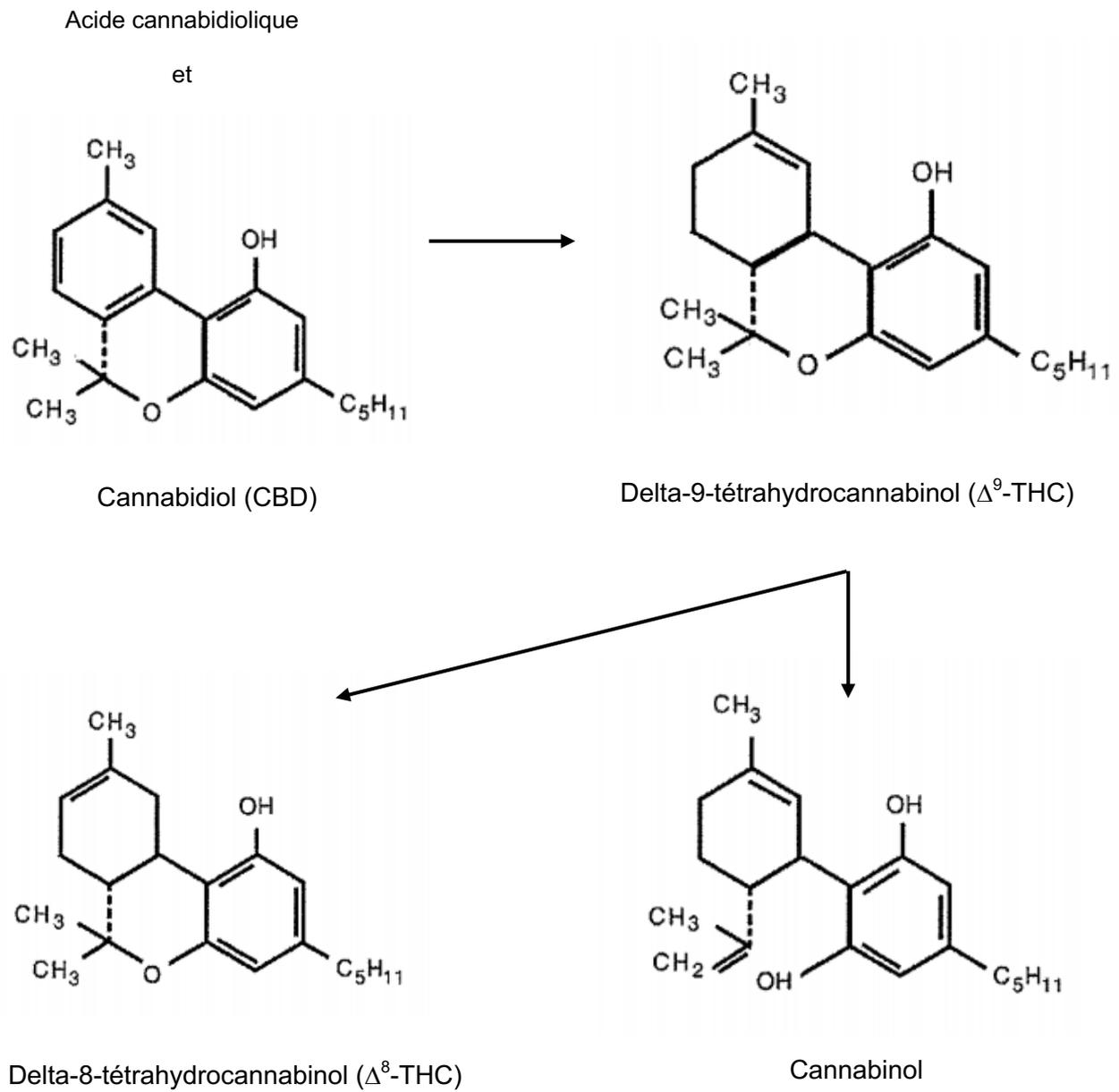


Figure 19 : Structures chimiques des principaux cannabinoïdes [69]

I.5. Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes

Le cannabis est connu pour ses effets euphoriques, ses troubles de l'orientation et bien d'autres encore. Le tableau ci-après résume les effets des cannabinoïdes en fonction des différents systèmes de l'organisme.

Tableau 9 : Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes de l'organisme [70]

Systeme	Effet
SNC	Euphorie Perception sensorielle accrue Perturbation des performances intellectuelles et psychomotrices Désorientation spatio-temporelle Troubles de la mémoire Anomalie de la thermorégulation Troubles psychotiques Analgésie Propriétés antiémétiques Stimulation de l'appétit Propriétés anticonvulsivantes
Systeme cardiovasculaire	Tachycardie Vasodilatation
Systeme respiratoire	Bronchodilatation
Appareil oculaire	Diminution de la pression intraoculaire
Autres systèmes	Effets sur le système immunitaire Effets sur le système reproducteur Phénomène de tolérance après usage prolongé

II. Pharmacologie des cannabinoïdes

II.1. Historique des connaissances

Durant ces cinquante dernières années, de nombreuses informations à propos de la pharmacologie des cannabinoïdes ont été mises en évidence : la découverte du principal constituant psychotrope du cannabis, le Δ^9 -THC, en 1964 est le point de départ de toutes les recherches. Les deux principaux récepteurs cannabinoïdes sont étudiés, et un système cannabinoïde endogène est même découvert.

En 2001, le cannabis est étudié pour ses propriétés médicinales : ce sont les débuts des essais cliniques sur le cannabis en thérapeutique. Cinq pathologies sont retenues et plus de 3000 patients sont sélectionnés dès mars 2021 pour bénéficier de protocoles de soins à base de cannabis [12].

Tableau 10 : Historique des connaissances sur la pharmacologie du cannabis [70]

Année	Avancée pharmacologique
1964	Découverte du Δ^9 -THC
1988	Découverte du récepteur CB ₁
1992	Découverte du récepteur CB ₂ Découverte d'un cannabinoïde endogène : l'anandamide
1998	Découverte des propriétés analgésiques des ligands endogènes
2001	Premiers essais du cannabis en thérapeutique
2021	Mise en place de protocoles de soins à base de cannabis thérapeutique

II.2. Les récepteurs aux cannabinoïdes

II.2.1. Récepteurs CB₁

II.2.1.1. Localisation

Les récepteurs CB₁ appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).

Les CB₁ sont présents dans les tissus périphériques, comme les neurones, les leucocytes, les cellules endothéliales, le cœur, les appareils urinaire, reproducteur ou encore digestif, certaines glandes endocrines et dans les terminaisons nerveuses présynaptiques.

Mais c'est dans le système nerveux central qu'ils sont les plus nombreux : dans le cerveau, leur proportion est équivalente à celle du GABA ou du glutamate. Ils ont une distribution assez hétérogène au niveau du cerveau, ce qui justifie tous les effets au niveau central du cannabis :

altération de la marche, ou encore diminution des facultés d'apprentissage ou de mémorisation [12].

Les récepteurs CB₁ sont également situés sur les voies de la douleur : on les retrouve au niveau cérébral comme expliqué précédemment, mais également sur la moelle épinière, ou au niveau des terminaisons nerveuses de certains neurones. Ils ont pour rôle d'inhiber les neurotransmetteurs par inhibition des canaux calciques entrants et activation des courants potassiques sortants. Leur rôle dans la modulation de la douleur n'est donc plus à prouver [12].

Tableau 11 : Principales localisations des récepteurs CB₁ dans le SNC et effets pharmacologiques corrélés [70]

Structures	Conséquences physiologiques
Cortex cérébral	Effets cognitifs
Noyaux de la base	Effets locomoteurs
Hippocampe	Effets cognitifs et action antiépileptique
Thalamus – hypothalamus	Effets endocriniens et antinociceptifs
Aire périaqueducale grise	Effets antinociceptifs
Cervelet	Effets moteurs (équilibre)
Tronc cérébral	Pas de mortalité aigüe

II.2.1.2. Données pharmacologiques

L'activité de CB₁ provoque une inhibition de la libération de neurotransmetteurs (*Figure 20*). En effet, lorsqu'un ligand se lie à un récepteur CB₁, cela provoque une inhibition de la production d'AMPc. En situation normale, cette dernière est responsable de l'entrée d'ions calcium, eux-mêmes responsables de la libération de neurotransmetteurs [65].

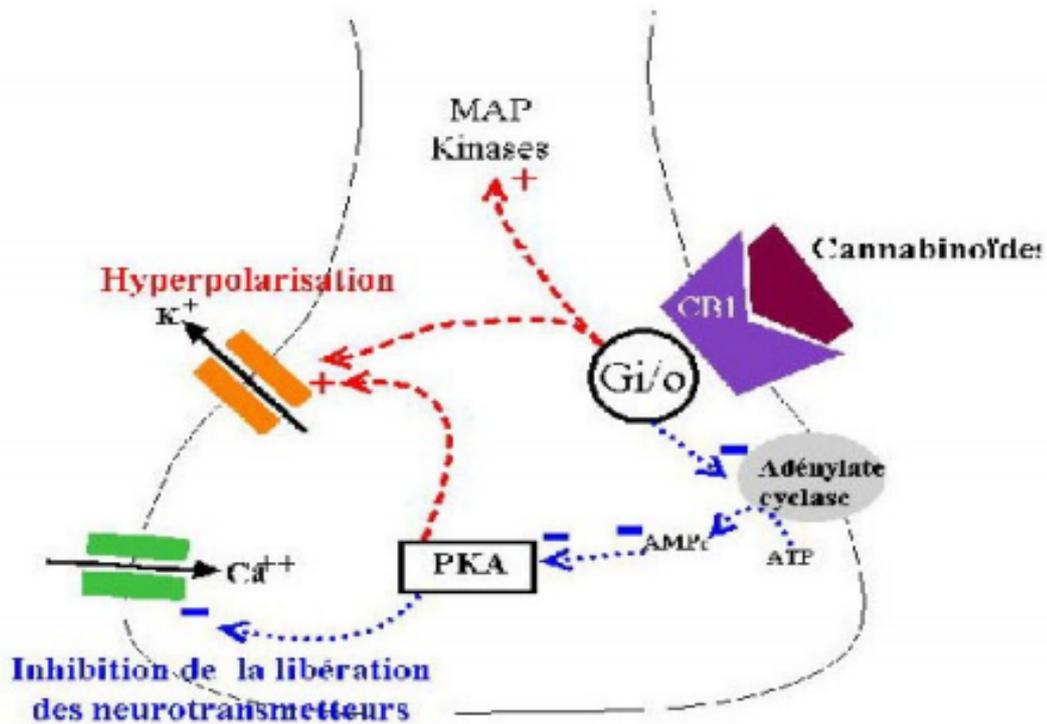


Figure 20 : Mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB₁ au niveau de la terminaison synaptique [68]

II.2.2. Récepteurs CB₂

II.2.2.1. Localisation

Les récepteurs CB₂ sont davantage retrouvés dans les cellules immunitaires : lymphocytes B et T, mais également au niveau de la rate, des amygdales, du pancréas ou encore du thymus. Les récepteurs CB₂ s'expriment également dans la moelle épinière, bien qu'en faible quantité [12].

II.2.2.2. Données pharmacologiques

Lorsqu'un ligand se lie à un récepteur CB₂, il y a inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase, tout comme le récepteur CB₁. En revanche, il n'y a aucune modulation de l'activité des ions calcium et potassiques.

II.3. Découverte et étude d'un système endogène cannabinoïde

Après réflexions et études, les scientifiques ont émis l'hypothèse que s'il existait des récepteurs pour un composé exogène et en plus d'origine végétale (le Δ^9 -THC), alors il devait forcément exister une molécule agoniste endogène.

On appelle « endocannabinoïde » une molécule endogène qui est capable de se lier au récepteur cannabinoïde dont elle dépend et d'activer alors les voies de transduction du signal

auxquelles est couplé le récepteur. Un système endocannabinoïde est formé par des récepteurs cannabinoïdes, des ligands endogènes et des enzymes de dégradation des endocannabinoïdes.

On compte différents ligands endogènes. Les principaux sont :

- Anandamide
- 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG)
- 2-AG-éther

De nature lipidique, ces ligands endogènes ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques et diffusent ensuite librement après leur production [71].

II.3.1. Exemple de l'anandamide

L'anandamide possède des propriétés cannabimimétiques. Sa concentration dans le cerveau peut être comparée à celle de la dopamine ou encore de la sérotonine. Elle présente une affinité quatre fois plus élevée pour les récepteurs CB₁ que les récepteurs CB₂. Agissant « seulement » en agoniste partiel de ces récepteurs, des études sont encore en cours pour déterminer s'il existe un récepteur propre à l'anandamide, et pour lequel ce ligand endogène serait un agoniste entier.

L'anandamide a des effets qui se rapprochent de ceux du Δ^9 -THC mais aussi des effets qui lui sont propres. Au niveau des astrocytes par exemple, nombreux dans le cerveau, l'anandamide est capable de jouer sur la perméabilité des jonctions intercellulaires et la propagation des signaux calciques intracellulaires en les inhibant [71].

II.3.2. Intérêts du système endocannabinoïde

Tous les processus physiologiques de notre corps pourraient impliquer son intervention. Le système endocannabinoïde est capable de maintenir l'homéostasie de notre corps : gestion de la température corporelle, glycémie, rythme cardiaque etc. Il intervient également dans la plasticité neuronale, les capacités d'apprentissage et le contrôle des émotions. Il a également un rôle à jouer dans la gestion du stress, mais intervient aussi dans le bon fonctionnement du système digestif en contrôlant la motilité et les sécrétions intestinales. Le système endocannabinoïde joue aussi un rôle dans le contrôle de l'inflammation et de l'activité des cellules immunitaires [71].

Lorsqu'il intervient, les concentrations en médiateurs sont modifiées : comme dit précédemment, ces médiateurs ou neurotransmetteurs ne sont pas stockés mais uniquement produits en cas de demande. Ces différences de concentrations démontrent ainsi une activation des récepteurs cannabinoïdes [71].

III. Consommation de cannabis

III.1. Généralités sur la consommation de cannabis en France

III.1.1. Données chiffrées

Dans le cadre d'un comité d'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a publié en octobre 2018 des données quantitatives et qualitatives sur la consommation du cannabis sur le territoire français.

En Europe, la France se situe dans le haut du tableau concernant la consommation de cannabis à l'année chez les jeunes âgés entre 15 et 34 ans (*Figure 21*) [72].



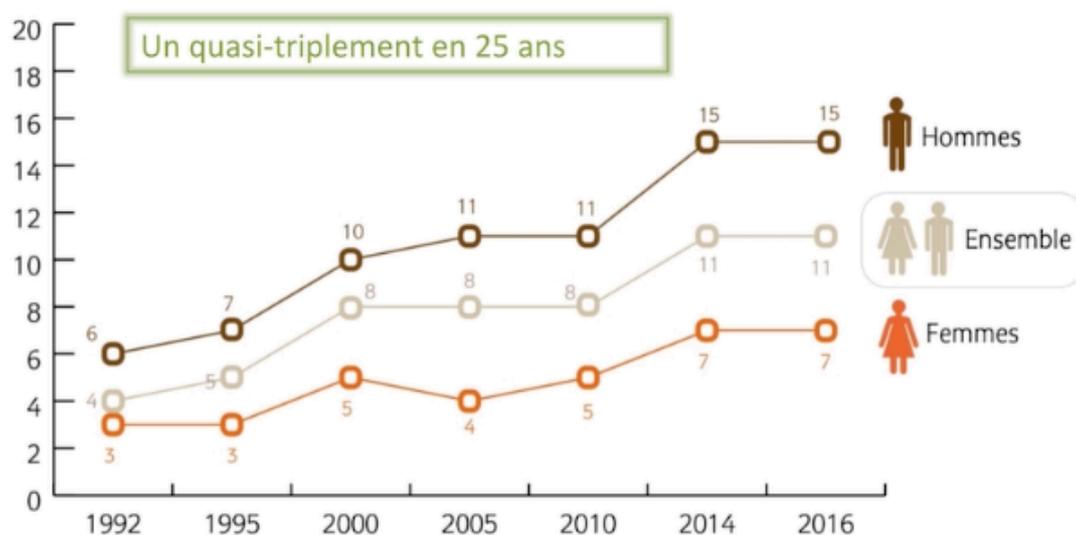
Figure 21 : Usage du cannabis dans l'année en Europe parmi les 15-34 ans (%) [72]

Grâce aux différentes sources d'enquête en population scolaire (enfants âgés d'environ 11 ans), jusqu'au baromètre de Santé Publique France (études sur une population âgée de moins de 75 ans), il a été possible d'obtenir d'autres données, spécifiques à la France, et ainsi de faire une estimation du nombre de consommateurs des principaux produits psychoactifs : alcool, tabac, cannabis, cocaïne. Le cannabis arrive loin devant les autres drogues illicites. Il est important de différencier l'expérimentateur (qui expérimente la drogue au moins une fois au cours de sa vie), l'utilisateur annuel (au moins un usage dans l'année), l'utilisateur régulier (dix consommations ou plus au cours des trente derniers jours), voire l'utilisateur quotidien (*Tableau 13*).

Tableau 12 : Estimation du nombre de consommateurs des principaux produits psychoactifs [72]

	Expérimentateur	Année	Régulier	Quotidien
Alcool	47 millions	43 millions	9 millions	5 millions
Tabac	38 millions	17 millions	14 millions	14 millions
Cannabis	17 millions	5 millions	1,4 million	700 000
Cocaïne	2,2 millions	450 000	<i>Données non disponibles</i>	

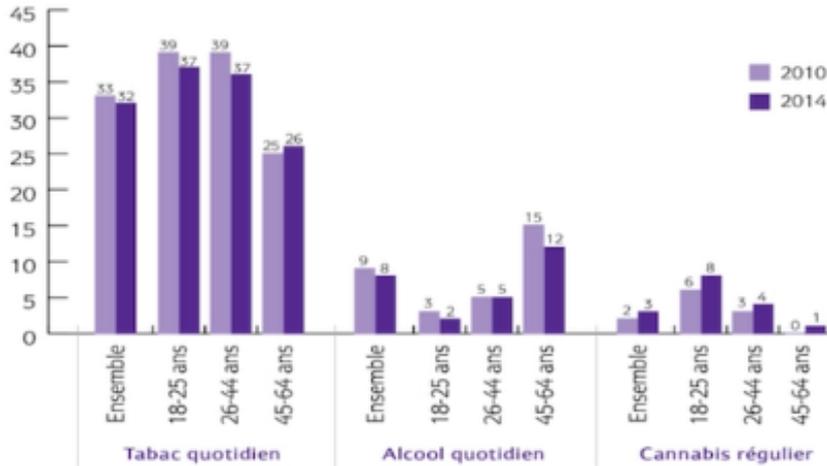
Depuis les années 1990, la consommation de cannabis dans l'année a pratiquement triplé sur l'ensemble de la population (*Figure 22*). On note une différence de consommation liée au genre : les hommes sont de plus grands consommateurs que les femmes. Il faut également relever que les générations nées à partir de 1980 sont de plus grandes consommatrices que les générations antérieures. Le phénomène s'est amplifié pour les jeunes générations [72].



Source : Baromètres santé 1992-2016, Santé Publique France, exploitation OFDT

Figure 22 : Évolution de l'usage du cannabis dans l'année depuis les années 1990 [72]

Lorsque l'on étudie les chiffres de l'utilisation régulière de cannabis, on constate que les consommations sont concentrées dans les tranches d'âge les plus jeunes, à l'inverse de l'alcool ou encore du tabac, où le niveau régulier de consommation augmente avec l'âge (*Figure 23*).



Source : Baromètres santé 2010, 2014, Inpes, exploitation OFDT
 Les données 2010 et 2014 ont été redressées sur les données populationnelles correspondant à l'époque de l'enquête.
 [Tendances n° 99 - Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014]

Source : Baromètres santé 2010 et 2014. Santé Publique France/OFDT

Figure 23 : Évolution des consommations régulières de cannabis et quotidiennes de tabac et d'alcool entre 2010 et 2014 suivant l'âge parmi les 18-64 ans (%) [72]

III.1.2. Le CAST : exemple d'outil de repérage de l'usage problématique de cannabis

L'OFDT a élaboré un outil permettant de déterminer l'usage problématique de cannabis chez les jeunes, le CAST (cannabis abuse screening test) : il s'agit d'une grille de repérage avec six questions simples (Figure 24) auxquelles le consommateur répond lui-même.

Il en résulte qu'à l'âge de 17 ans, un usager à l'année sur 4 est considéré comme à risque problématique. Cela concerne deux fois plus les garçons que les filles. Cette proportion est en hausse depuis une dizaine d'années, malgré le recul de l'expérimentation du cannabis.

En 2018, 60 000 jeunes âgés de 17 ans présentaient un risque problématique de l'usage du cannabis [72].

Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule croix par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	0	0	1	1	1
2. Avez-vous fumé du cannabis <u>lorsque vous étiez seul(e)</u> ?	0	0	1	1	1
3. Avez-vous eu des <u>problèmes de mémoire</u> quand vous fumiez du cannabis ?	0	1	1	1	1
4. Des <u>amis</u> ou des <u>membres de votre famille</u> vous ont-ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	0	1	1	1	1
5. Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis <u>sans y arriver</u> ?	0	1	1	1	1
6. Avez-vous eu des <u>problèmes à cause de votre consommation</u> de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	0	1	1	1	1

Score faible (0 ou 1) = usage qui n'apparaît pas pour l'instant problématique

Score moyen (2 ou 3) = risque élevé d'usage problématique

Score élevé (de 4 à 6) = risque très élevé d'usage problématique

Figure 24 : Repérage de l'usage problématique par auto-questionnaire (CAST) [72]

III.2. Formes d'utilisation et de consommation du cannabis

Le cannabis peut se présenter sous différentes formes, qui vont par la suite déterminer son mode de consommation. Le cannabis peut être séché, on obtient alors [12] :

- de l'herbe, aussi connue sous le nom de marijuana, et qui comprend des feuilles, des tiges et des sommités fleuries séchées. L'herbe peut être roulée en cigarette et fumée (on parle de joint ou de pétard), et peut aussi être consommée avec du tabac.
- du shit ou haschich : il s'agit de la résine obtenue en raclant les feuilles et mélangée à de la poudre extraite des plants séchés. Le shit est mis sous forme de barrette (de couleur verte, jaune ou brune). Il peut aussi être fumé.

Le cannabis peut aussi être transformé et se présenter sous la forme d'extraits de cannabis, obtenus après avoir soumis la substance à un processus d'extraction qui met en jeu, ou pas, un solvant [73]. On obtient une huile, plus concentrée en principes actifs, qui peut être absorbée grâce à une pipe.

Le cannabis séché et les extraits de cannabis peuvent être intégrés à des aliments, des boissons ou même utilisés en tant que topique, en les associant à des crèmes ou des lotions aux pouvoirs hydratants et apaisants [73].

Les extraits de cannabis sont généralement inhalés ou ingérés. Leur consommation peut se faire pure ou bien diluée dans d'autres huiles (huile d'olive ou de coco par exemple), ou grâce à des diluants (glycérine). Les extraits liquides peuvent être ajoutés à des aliments, avalés sous forme de capsule ou encore être absorbés par les muqueuses. Les extraits peuvent également être inhalés sous forme de vaporisation : c'est le vapotage. Il s'agit là d'extrait liquide de cannabinoïdes mélangé à des agents diluants (glycérol, propylène glycol, glycérine végétale) et consommé grâce à une cigarette électronique [73].

En 2017, plus de 30 % des consommateurs fumaient du cannabis sous forme de résine, et plus de 66 % sous forme d'herbe [72].

III.3. Risques associés aux différentes méthodes de consommation

La durée et l'intensité des effets propres au cannabis, mais aussi des effets secondaires, sont fonction de la personne, de son métabolisme, mais également de son mode de consommation, de sa fréquence de consommation ainsi que de la concentration en THC du produit consommé.

III.3.1. Cannabis fumé

La composition de la fumée du cannabis s'apparente à celle du tabac, et contient donc de nombreux produits toxiques. Elle peut alors irriter les voies respiratoires, provoquer des quintes de toux et par la suite favoriser l'apparition de maladies pulmonaires comme une bronchite chronique [74].

Au vu de la dangerosité de la fumée du cannabis, il est important de préserver son entourage de cette exposition.

III.3.2. Cannabis inhalé

L'inhalation de cannabis pourrait paraître plus sécuritaire car il n'y a pratiquement pas de combustion, donc l'exposition aux fumées et aux produits toxiques est limitée. Aucune donnée scientifique ne peut cependant l'affirmer. En revanche, le vapotage présente des dangers connus : l'apparition et le développement d'une maladie pulmonaire sont fonction de la concentration en THC contenue dans l'extrait inhalé. Plus la concentration augmente, plus les effets secondaires sont intenses, et plus le risque de développer une dépendance et/ou un trouble de la santé mentale augmente [74].

Il est donc important de surveiller l'apparition de symptômes tels que la toux, un essoufflement ou une douleur thoracique.

III.3.3. Cannabis ingéré

Bien qu'ils durent plus longtemps, les effets du cannabis ingéré n'apparaissent que 30 à 60 minutes après l'ingestion, ce qui est bien plus lent que si le cannabis était fumé ou inhalé. Le risque ici est donc une surconsommation de cannabis, le consommateur ne voyant pas les effets arriver. Ce surdosage peut provoquer une anxiété, une paranoïa, une désorientation ou encore des nausées et des vomissements [74].

Le cannabis ingéré peut également faire l'objet d'une consommation accidentelle, l'aliment ayant la même apparence et parfois le même goût que le produit alimentaire usuel. Il est important de faire attention aux enfants, vulnérables dans ces situations.

III.3.4. Usage externe

Il n'existe que très peu de données sur les risques liés à l'utilisation du cannabis en crème ou lotion. Des allergies de contact ont pu être rapportées [74], mais le danger le plus présent aujourd'hui reste l'exposition des enfants à ce produit et l'ingestion accidentelle.

IV. Cannabis en thérapeutique : où en sommes-nous ?

IV.1. Produits sur le marché ou en devenir

IV.1.1. MARINOL® (dronabinol)

Le dronabinol est un THC de synthèse, commercialisé aux États-Unis et au Canada. Il est indiqué dans le traitement des vomissements induits par une chimiothérapie, et la stimulation de l'appétit en cas d'anorexie [6].

Après s'être fixé sur les récepteurs CB₁ [75], le dronabinol subit un premier passage hépatique important, puisque seulement 10 à 20 % de la substance active se retrouvent dans la circulation sanguine. Les premiers effets apparaissent dans les 30 à 60 minutes qui suivent la prise. La durée d'action du produit peut aller jusqu'à 6 heures.

Les effets indésirables principaux sont une somnolence, des étourdissements, une euphorie et parfois même des anomalies cognitives.

Le MARINOL® est proposé sous forme de capsule de 2,5, 5 ou 10mg. Il n'est pas disponible en France, mais une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut être délivrée si toutes les thérapeutiques essayées dans le passé ont été infructueuses [6].

IV.1.2. EPIDYOLEX® (cannabidiol)

Il s'agit du premier médicament à base de cannabidiol et développé dans le traitement des épilepsies infantiles graves chez le patient âgé de plus de 2 ans [76] :

- syndrome de Lennox-Gastaut : traité en première intention par du valproate de sodium, associé si besoin à de la lamotrigine
- syndrome de Dravet : traité en première intention par du valproate de sodium, associé si besoin à du topiramate

L'EPIDYOLEX® a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation en France en décembre 2018, après des essais cliniques aux résultats encourageants. Réalisés sur 714 patients, 43 % ont vu leur nombre de crises diminuer d'au moins 50 %, contre 27 % chez le groupe ayant reçu le médicament placebo [76].

L'EPIDYOLEX® a pour objectif de diminuer la fréquence et l'intensité des crises chez le patient pharmacorésistant [77]. Le laboratoire qui le commercialise a demandé l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables. Le 21 avril 2020, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEEPS) rend un avis d'efficience sur le remboursement : il concerne l'indication « *en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus* », mais ne concerne uniquement que les patients ayant présenté une pharmacorésistance aux traitements précédents [78].

Le traitement doit être instauré et supervisé par le prescripteur neurologue. La dose initiale est de 2,5 mg/kg en deux prises par jour pendant une semaine. Si le patient tolère correctement le traitement, alors il sera possible d'envisager une augmentation progressive de la posologie, par paliers hebdomadaires : 5 mg/kg en deux prises par jour, puis jusqu'à 10 mg/kg en deux prises par jour. Si le patient doit interrompre ou arrêter définitivement le traitement, alors l'arrêt doit se faire de manière progressive [78].

L'EPIDYOLEX® a le statut de médicament orphelin.

IV.1.3. SATIVEX® (THC et cannabidiol)

Le SATIVEX® obtient son autorisation de mise sur le marché en 2014. À cette époque, il est déjà prescrit et distribué dans 17 pays européens et d'autres pays du monde. En France, son AMM a pour indication « *spasticité dans la sclérose en plaques, après échec des autres thérapeutiques* » [79].

Il s'agit d'un vaporisateur buccal, chaque vaporisation contenant du THC et du cannabidiol. Les essais cliniques ont été menés sur plus de 4 semaines, chez des patients atteints de sclérose en plaques et de douleurs neuropathiques depuis au moins 3 mois. SATIVEX® a permis une diminution de l'apparition de ces douleurs, et un sommeil plus réparateur [6].

La posologie est progressive et fonction du besoin et de la tolérance du patient. Dans le cadre des essais cliniques, la posologie médiane était de 5 vaporisations par jour.

Les effets indésirables relevés de manière fréquente sont principalement liés à l'intoxication au médicament (sensation ébrieuse, difficulté d'attention, étourdissements, somnolence, humeur euphorique ...). On rapporte aussi une douleur au niveau du site d'application : il est conseillé de vaporiser le produit à un endroit différent ou loin d'une muqueuse fragilisée, et d'inspecter de manière régulière la muqueuse orale en cas de traitement au long cours [6].

SATIVEX® est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, ceux présentant une maladie cardio-vasculaire ou avec des antécédents de troubles psychotiques. Il ne doit pas être utilisé chez les personnes mineures, les hommes et les femmes en âge de procréer (à condition que celles-ci utilisent une contraception fiable), les femmes enceintes et allaitantes [6].

En 2014, lors de l'AMM en France, l'ANSM précise que la prescription de SATIVEX® est réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers et ne pourra excéder 28 jours [80]. La délivrance peut s'effectuer en pharmacie de ville. La Haute Autorité de Santé donne un avis favorable pour un remboursement à hauteur de 15 %, tandis qu'il est entièrement pris en charge dans d'autres pays européens. Les évaluations de la Commission de la Transparence en concluent alors que le service médical rendu est faible. À ce jour, SATIVEX® n'est toujours pas commercialisé en France, en raison de désaccords sur le prix et le remboursement entre les autorités de santé et le laboratoire distributeur [79].

IV.1.4. Médicaments OTC (*over the counter*)

De nombreux laboratoires se sont lancés dans le développement de produits à base de cannabis. Considérés comme des compléments alimentaires, ils ne sont pas en libre-service mais disponibles sans ordonnance. En France, la mise sur le marché de compléments alimentaires doit obligatoirement être déclarée à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) [81].

Associés à des plantes, ces compléments alimentaires vendus en pharmacie contiennent de l'huile de graines de *Cannabis sativa*.

L'huile de la graine est particulièrement riche en acides gras essentiels tels que les oméga 3, 6 et 9. Les oméga 3 sont connus pour moduler la fluidité des membranes, et limiter ainsi la transmission de l'influx nerveux. Ils aident aussi à réguler les émotions et à améliorer les fonctions cognitives [82]. Ces produits OTC ont pour indication le stress, la douleur, ou encore les problèmes de sommeil. Ils ne présentent pas de risque d'accoutumance ou de dépendance car ils ne contiennent pas de THC.

Parmi les laboratoires ayant développé ces produits, on retrouve entre autres ARKOPHARMA (gélules d'huile de graines de chanvre pour le sommeil, ou crème à base de CBD pour le confort articulaire) ou encore COOPER avec VALDISPERT® (capsules d'huile de chanvre associée à des plantes hypnotiques).



Figure 25 : Exemples de produits OTC du laboratoire ARKOPHARMA (site officiel d'ARKOPHARMA)



Figure 26 : Exemple de produits OTC du laboratoire COOPER (site de vente de produits pharmaceutiques monpharmacienconseil.com)

IV.2. Marché du CBD

Le marché du CBD a connu ces dernières années une expansion fulgurante : légalisation, multiplication des commerces et points de vente, création d'emplois entre autres.

Le CBD est retrouvé, tout comme le THC, dans des plants de cannabis, dans une quantité moins importante, mais s'en diffère par le fait qu'il ne possède pas d'effet euphorisant et n'entraîne pas de dépendance. Le THC, lui, est dangereux, psychoactif et responsable d'une possible dépendance. Son utilisation est parfaitement illégale [83].

Du fait de sa légalisation, le CBD a vu ses ventes exploser sur les marchés nationaux [83]: il présente des effets anti-inflammatoires et peut également être utilisé pour lutter contre l'anxiété, l'insomnie, les douleurs chroniques, ou encore favoriser la relaxation.

Aujourd'hui, le taux légal de THC contenu dans le produit fini de CBD ne doit pas dépasser 0,2 %. Des négociations sont en cours entre producteurs et gouvernants, afin de fixer cette limite à 1 %, ce qui faciliterait la production et restreindrait aussi les consommateurs recherchant des produits davantage concentrés en THC, à se fournir dans les pays voisins, comme l'Italie ou la Suisse [84].

Mais alors que recherchent les consommateurs de CBD ? Grâce à un questionnaire envoyé à dix commerces de CBD du Limousin (6 en Haute-Vienne, 2 en Corrèze et 2 en Creuse), il est possible de comprendre quelles sont leurs motivations et les intérêts qu'ils trouvent dans la consommation de CBD.

Les produits qui peuvent être retrouvés dans ces commerces s'appellent « fleurs de CBD », « huile de CBD » ou encore « résine de CBD » mais notons bien qu'il s'agit d'un abus de langage, puisque le CBD est une molécule et non une plante. Nous utiliserons néanmoins cette notion par la suite.

IV.2.1. Population consommatrice

Les gérants de commerces de CBD s'accordent sur le fait que la population qui s'intéresse à leurs produits et en consomme, a entre 35 et 65 ans. La majorité des consommateurs sont des femmes.

Certains utilisateurs de CBD étaient amateurs et consommateurs de cannabis par le passé. Une partie d'entre eux s'est rabattue sur le CBD pour favoriser une consommation plus saine et surtout plus légale.

IV.2.2. Formes des produits consommés

L'huile de CBD (*Figure 28*), le hash (*Figure 29*) et les fleurs (*Figure 27*) sont les produits les plus vendus. Il est vrai que depuis mai 2021 et la dernière annonce gouvernementale, les commerçants s'inquiètent quant à la pérennité des ventes de fleurs. En effet, la France veut se conformer aux directives européennes sur le CBD, qui n'est pas considéré par les instances européennes comme un produit stupéfiant et doit être autorisé en France, mais veut limiter, voire interdire, la vente de certaines formes souvent consommées dans les joints : les fleurs et les feuilles de CBD [85]. Cette annonce fait mouche auprès des producteurs et des vendeurs, car ce sont ces formes qui alimentent le fonds de commerce.

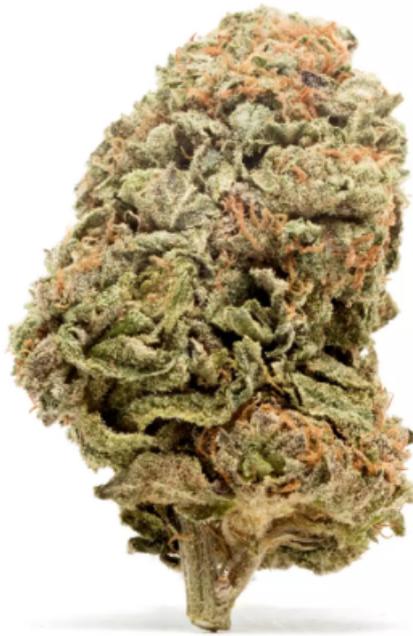


Figure 27 : Fleurs de CBD (*La ferme du CBD*)



Figure 28 : Huile de CBD (*La ferme du CBD*)



Figure 29 : Hash ou résine de CBD (*La ferme du CBD*)

IV.2.3. Intérêts des consommateurs pour le CBD

Les consommateurs de CBD recherchent en premier lieu une consommation légale, et plus saine : le taux de THC est bien moins élevé dans les produits de CBD puisqu'il est fixé à 0,2 % maximum. Il n'est pas rare aujourd'hui de trouver du cannabis sur le marché noir avec des taux de THC avoisinant les 30 à 40 % [84].

D'autres consommateurs expliquent aussi qu'ils voient dans la consommation de CBD une façon de soulager des maux qu'aucune thérapeutique antérieure n'a pu apaiser. Les pathologies citées et contre lesquelles le CBD aurait fait ses effets, sont lourdes : fibromyalgie, spondylarthrite ankylosante, cancer, amputation...

IV.2.4. Orientation de la population vers ces commerces

Le nombre de publicités pour des produits dérivés du CBD est de plus en plus important. C'est principalement grâce à ce mode de communication que les consommateurs de CBD fréquentent ces commerces.

Un tiers des commerces a affirmé avoir une partie de sa clientèle qui a été orientée vers les commerces de CBD par des professionnels de santé.

IV.2.5. Connaissance du cannabis thérapeutique

67 % des commerces interrogés affirment que leur clientèle s'intéresse au cannabis thérapeutique.

IV.3. Débuts du cannabis en thérapeutique

IV.3.1. Législation française et réglementation internationale

La réglementation s'appuie au niveau international sur trois conventions de l'ONU, relatives à l'utilisation des produits stupéfiants, psychotropes et précurseurs. Ces conventions permettent de limiter toutes les activités relatives à la possession, à la consommation, au commerce, à l'importation ou encore à la fabrication de produits stupéfiants [86].

Le cannabis est classé comme produit stupéfiant en France depuis 1990. Son utilisation sous forme de médicament n'est autorisée qu'à partir de 2013, si et seulement si le produit possède une AMM française ou européenne. L'utilisation thérapeutique du cannabis plante ou de préparations magistrales à base de cannabis apparaissait dans le Code de la Santé Publique comme interdite, jusqu'aux débuts des essais menés sur le territoire national. Depuis une dizaine d'années, l'intérêt croissant pour l'utilisation du cannabis a mené à de nouveaux décrets et à de nouvelles lois, qui peuvent être très hétérogènes d'un pays à l'autre [86].

IV.3.2. Les étapes clés de la mise à disposition du cannabis en thérapeutique

IV.3.2.1. Année 2018

L'intérêt grandissant pour le cannabis thérapeutique a conduit les autorités de Santé à réfléchir sur une possible expérimentation, qui permettra de tester dans des conditions réelles la mise en place d'une nouvelle politique publique. Trois conditions doivent être réunies afin de parler d'expérimentation [87] :

- définir un objectif et une hypothèse que l'on cherchera à valider
- caractère temporaire de l'expérimentation
- évaluation qui permettra de généraliser à plus grande échelle cette expérimentation

En septembre 2018, l'ANSM crée un CSST, Comité Scientifique Spécialisé Temporaire, afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. Ce comité scientifique a pu être mis en place grâce à trois facteurs [87] :

- les données scientifiques sont convergentes et démontrent un intérêt positif de l'utilisation du cannabis dans le traitement de certaines douleurs
- la demande de la part des professionnels de santé et des patients ne cesse de grandir
- le cannabis à usage médical est déjà légalisé et mis en place dans de nombreux autres pays Européens et dans le monde (Canada, Israël, Colombie, Allemagne, ...)

Lors de ce comité, différents professionnels de santé ont partagé leurs avis sur la mise en place du cannabis thérapeutique en France, en s'appuyant sur des résultats d'expérimentations passées et des données disponibles à l'étranger.

La Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur (SFETD) a été sollicitée pour partager les conclusions de certains de ses travaux portant sur l'utilisation de la plante de cannabis dans des situations cliniques douloureuses [86]. D'après l'étude STORNET sur les douleurs chroniques, 20 % des patients étudiés ont déclaré avoir une douleur chronique d'intensité modérée à sévère.

Parmi les données de la littérature sur l'expérimentation du cannabis dans la douleur non cancéreuse, on retrouve en 2015 un article dans le JAMA, *Journal of the American Medical Association*, qui démontre un effet du cannabis fumé et de SATIVEX® dans la prise en charge

des douleurs non cancéreuses. En effet, plusieurs essais ont été menés, dont 1 sur un groupe de 25 patients ayant expérimenté du cannabis fumé, et 7 autres essais, portant sur 660 patients ayant expérimenté le SATIVEX®. Les résultats sont en faveur du cannabis mais la significativité est sujette à caution.

En 2015 toujours, le *Journal of pain* publie les résultats d'une expérience sur le cannabis inhalé menée chez 178 patients présentant des douleurs neuropathiques. Les résultats sont dans ce cas davantage significatifs, et en faveur de l'utilisation du cannabis dans la douleur.

En 2017, l'Académie Américaine de médecine prend position. En plus des littératures évoquées précédemment, elle s'est appuyée sur deux nouveaux papiers touchant des patients avec des douleurs neuropathiques diabétiques et des douleurs métamériques. Elle signale un petit effet du cannabis sur la douleur, mais déplore le peu de données sur les doses, les voies d'administration et les possibles effets indésirables [86]. Il est donc nécessaire d'envisager davantage d'études avant d'aller plus loin dans l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques pour la douleur.

Sur la base de toutes ces données de littérature, la SFETD a rendu un avis partagé : le cannabis présente une amélioration modeste des douleurs, mais possède surtout une action sur l'anxiété et les troubles du sommeil. Il est primordial d'argumenter davantage cette expérimentation, et de rester prudent avant d'ouvrir les portes à une utilisation médicale encore non totalement démontrée en termes d'efficacité. Il n'existe pas encore de preuves formelles, davantage d'études et d'expérimentations sont nécessaires pour évaluer la sécurité d'emploi du cannabis. La SFETD rappelle qu'il est nécessaire de former les personnels et les centres de la douleur à l'utilisation de la plante, afin d'éviter que toute douleur justifie l'utilisation du cannabis de manière récréative [86].

En décembre 2018, le CSST rend son verdict : il est intéressant de poursuivre les études sur l'utilisation du cannabis thérapeutique. Son usage serait réservé à des patients dans certaines situations cliniques prédéfinies [87].

IV.3.2.2. Année 2019

En janvier 2019, un nouveau CSST est mis en place et aura pour rôle de définir le cadre de cette expérimentation [87] : les exigences en termes de qualité des produits et de sécurité des patients sont évoquées. Ce comité va également élaborer le cahier des charges : médicaments utilisés, contenu de la formation qui s'adressera aux professionnels de santé volontaires mais également aux patients, et contenu du registre du suivi des patients. Tous les points détaillés ci-après sont validés en juillet 2019 par l'ANSM, et l'Assemblée Nationale donne son feu vert à cette expérimentation en décembre de la même année.

IV.3.2.2.1. Qualité et sécurité des produits

Les médicaments qui seront utilisés pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France se présenteront sous la forme de produits finis, cela signifie qu'aucune reconstitution ne sera à prévoir. Chaque produit réalisé devra répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Des contrôles seront menés de manière régulière sur les échantillons de produits provenant des fabricants [88].

Le cannabis étant un produit stupéfiant, l'ensemble des actions menées devra faire l'objet d'un accord préalable de la part de l'ANSM. L'approvisionnement des pharmacies devra également respecter les règles qui s'appliquent aux produits stupéfiants de manière générale.

Les médicaments utilisés pour cette expérimentation proviendront de fournisseurs préalablement validés par les pays utilisant déjà le cannabis en thérapeutique. En cas de partenariat avec un fournisseur étranger, ce dernier devra se rapprocher d'un établissement français déjà distributeur de médicaments.

IV.3.2.2.2. Conditions de prescription et de dispensation

Un traitement à base de cannabis ne pourra être instauré que par un médecin volontaire ayant validé une formation prévue à cet effet. Cette validation est une condition obligatoire pour les médecins et les pharmaciens pour apparaître dans le registre de suivi du patient.

Concernant les formes de cannabis retenues pour l'expérimentation, l'huile pourra être utilisée en voie orale et constituera la forme d'utilisation de première intention. Il sera possible également de retrouver des sommités fleuries, vaporisées et utilisées en inhalation, mais celles-ci ne pourront être prescrites que chez les patients ayant déjà commencé un traitement avec de l'huile. Les médicaments disponibles contiendront des proportions différentes en principes actifs : CBD, CBD/THC ou uniquement THC. Compte tenu des risques non négligeables du cannabis fumé, cette voie d'administration n'a pas été retenue pour l'expérimentation [87].

À propos de la dispensation par une pharmacie à usage intérieur (PUI), il existe des cas particuliers : si le patient est hospitalisé dans un établissement dont la PUI ne fait pas partie de l'expérimentation, elle pourra quand même délivrer le traitement si celui-ci est prescrit par un médecin ayant validé la formation. En revanche, si un patient se présente en ambulatoire dans une PUI ne faisant pas partie de l'expérimentation, alors cette dernière devra l'orienter vers une PUI ayant le droit de dispenser le traitement [88].

IV.3.2.2.3. Formation des professionnels de santé

La formation à réaliser en ligne est élaborée par l'ANSM et comprend des chapitres communs aux médecins et aux pharmaciens, et des chapitres spécifiques à la prescription et à la dispensation.

- médecin : que le professionnel exerce en structure de référence ou en libéral, il reste responsable du suivi du patient. Les effets indésirables, l'efficacité ou encore les changements de posologie doivent être renseignés dans le registre du suivi du patient. Le médecin libéral doit obligatoirement orienter son patient, potentiellement éligible, vers une structure de référence, où le médecin formé à l'expérimentation décidera de son inclusion ou non [89].
- pharmacien : il peut être acteur dans cette expérimentation en exerçant en PUI ou en officine. Il est chargé de commander et de stocker les médicaments en fonction de la demande, le tout dans le respect et le suivi des règles de conservation et de délivrance des produits stupéfiants (registre comptable des stupéfiants, conservation au coffre...). Il se doit de rappeler les conseils de prise essentiels pour une bonne observance, s'assurer qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses et doit noter si besoin les effets indésirables évoqués par le patient dans le registre dédié [90].

IV.3.2.2.4. Définition des critères d'inclusion

Pour faire partie de l'expérimentation du cannabis en thérapeutique, cinq pathologies ont été retenues par le comité scientifique :

- douleurs neuropathiques non soulagées par les thérapeutiques disponibles
- formes d'épilepsie résistantes à certains traitements
- douleurs cancéreuses ou liées aux traitements d'oncologie
- spasticité douloureuse de la SEP ou autres pathologies du SNC
- situations palliatives

L'orientation du patient cible vers un centre de référence afin de débiter le traitement peut être soit initiée par le médecin libéral lui-même, soit faire suite à une demande du patient ou bien faite par le médecin référent du centre. La décision finale d'inclure ou non le patient reviendra toujours au médecin référent de la structure [87].

Lors de la première consultation d'inclusion, le patient est informé des conditions de l'expérimentation, de ses droits, mais aussi des possibilités de se retirer de l'expérimentation. Un carnet de suivi élaboré par l'ANSM lui est remis. Le médecin référent de la structure recueille son consentement et remet au patient une attestation d'inclusion. Le patient est libre de faire préciser le nom d'un médecin libéral, qui peut alors participer aux consultations de suivi durant tout le temps de l'expérimentation, fixé à 24 mois [88].

La prescription établie à l'issue de cette consultation est une ordonnance sécurisée. Elle est accompagnée de la liste des PUI ou officines participant à l'expérimentation dans sa zone géographique [91] et étant en capacité de délivrer les produits (professionnels de santé formés).

IV.3.2.3. Année 2020

En octobre 2020, le Ministère de la Santé publie un décret autorisant l'expérimentation de cannabis sous forme de médicament [11]. L'ANSM lance un appel à candidatures pour sélectionner les fournisseurs, selon un cahier des charges strict [92]. Au total, six binômes fournisseurs/exploitants seront sélectionnés à la fin de l'année [93].

IV.3.2.4. Année 2021

L'expérimentation débute en mars 2021 et permettra à 3000 patients répondant aux critères d'inclusion d'essayer le cannabis médical.

Les professionnels de santé volontaires sont formés grâce aux contenus de formation proposés par l'ANSM. La liste des officines ou PUI [91] participant à l'opération est publiée, tout comme celle des 200 structures de référence [94] volontaires et sélectionnées par l'ANSM (**Annexe 9**).

L'expérimentation est prévue sur 24 mois à compter du début de l'inclusion. L'intérêt de ces essais est de savoir si oui ou non l'usage du cannabis, à visée médicale, pourra être généralisée à d'autres pathologies.

IV.3.3. Qu'en est-il en Limousin ?

Fin 2021, la production de cannabis en France n'est toujours pas autorisée : d'après un décret de 1990, il est interdit de produire, d'extraire ou de transformer la fleur de cannabis contenant les molécules actives. On se contente alors pour le moment de produits étrangers. Pourtant, en Europe, 22 pays sur 27 se sont lancés dans la production et la commercialisation, et il est primordial aujourd'hui que la France rattrape son retard.

Jean-Baptiste Moreau est député de la Creuse et rapporteur de la commission à l'Assemblée Nationale sur le cannabis en thérapeutique. Il explique qu'une réécriture du décret de 1990 est en cours mais des améliorations sont encore à apporter : la France permettrait la production de cannabis mais seulement à usage médical. La filière de cannabis « bien-être » ne semble pas concernée, pourtant c'est bien celle-ci qui serait la plus lucrative et bénéfique pour l'emploi et la redynamisation du territoire. En effet, l'autorisation de production d'un cannabis à usage médical seulement coûterait cher en termes d'investissements : les installations sont coûteuses puisqu'il ne faut surtout pas de pollinisation croisée, donc les matériels doivent être précis, et la demande n'est pas encore suffisamment grande pour parler de rentabilité.

Un comité scientifique a été mis en place pour définir les modalités de culture et de transformation de la plante, et des négociations sont en cours avec le gouvernement pour inclure dans ce nouveau décret l'autorisation de production d'un cannabis « bien-être ».

En Creuse, certains agriculteurs n'ont pas attendu toutes les autorisations pour se lancer dans la production de cannabis « bien-être ». Pour d'autres, des structures, déjà existantes, seront réhabilitées et propices à une fabrication, dès que possible.

Concernant l'usage du cannabis médical en Limousin, il provient donc pour le moment de filières étrangères. Deux établissements hospitaliers limousins se sont portés volontaires dans cette expérimentation. Au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, des patients expérimentent le cannabis en thérapeutique dans le cas de 3 indications : douleurs neuropathiques réfractaires, spasticité douloureuse de la sclérose en plaques et situation palliative. À Guéret, le Centre Hospitalier permet à des patients atteints de douleurs neuropathiques réfractaires d'utiliser du cannabis thérapeutique.

La fin de cette expérimentation médicale est prévue pour début 2023 ; les élus locaux mais également les agriculteurs prêts à se lancer dans ce projet espèrent d'ici-là une réponse positive de la part du gouvernement.

Conclusion

La douleur est une impression anormale, une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, qui peut être causée par un dommage tissulaire. Depuis le temps d'Hippocrate, apaiser la douleur et la souffrance constitue le fondement même des sciences médicales.

La prise en charge de la douleur intervient à plusieurs niveaux : prévenir son apparition et son intensité, l'évaluer et déterminer son évolution, et instaurer un traitement, qui n'est pas toujours médicamenteux. Bien que les antalgiques occupent une place importante et non négligeable dans la prise en charge de la douleur, l'utilisation concomitante de thérapeutiques non médicamenteuses se développe et leurs bénéfices ne sont plus à prouver. En effet, l'utilisation de thérapies relationnelles et psychologiques en centre de la douleur permet au patient de mieux appréhender et comprendre sa douleur, favorisant ainsi une meilleure gestion lors des pics douloureux : mise en place d'ateliers d'hypnose et de relaxation, thérapies cognitives et comportementales, activité physique adaptée à chacun.

L'objectif d'une bonne prise en charge de la douleur avec des thérapeutiques médicamenteuses est de trouver l'antalgique et la posologie alliant efficacité optimale et effets indésirables acceptables. La prise en charge de la douleur à l'officine n'est pas à négliger, puisque le pharmacien reste le professionnel de santé de premier recours. Les patients sous antalgiques sont conscients de son rôle de conseil : heures de prise, prévention des effets indésirables ou de contre-indications avec un traitement déjà existant.

D'un point de vue santé, l'année 2021 a été marquée par les débuts de l'expérimentation du cannabis en thérapeutique, après de longs mois d'études et de recueils de données. Grâce aux nombreux progrès dans la recherche, les cannabinoïdes ont démontré leur intérêt grâce à leurs propriétés analgésiques.

Bien que le cannabis soit une plante dont l'usage est encore controversé, les premiers retours témoignent d'une efficacité non négligeable chez certains patients. Les résultats de l'expérimentation sont attendus pour 2023. Ces résultats permettront de juger de son efficacité d'une manière générale et de proposer une prise en charge sur le long terme. Le rôle du pharmacien dans cette expérimentation est important, puisqu'il est en charge de la délivrance du traitement à base de cannabis à l'officine. La gestion de la douleur implique une pluridisciplinarité.

La science est en constante évolution. Aujourd'hui, il existe plusieurs manières de prendre en charge la douleur, mais le but reste commun et unique : parvenir à soulager le malade.

Depuis 2012, les entretiens pharmaceutiques permettent au pharmacien de promouvoir ses qualités de dispensation, de conseils et d'accompagnement, mais également de valoriser son engagement dans les missions de santé publique. Pour les patients chroniques, il est possible de réaliser une évaluation de l'observance du traitement : AVK, asthme, patients âgés et polymédiqués, et enfin anticancéreux.

Serait-il possible, dans un futur proche, de prendre en charge les patients algiques, d'expliquer leurs traitements et de répondre à leurs questions, le tout sous la forme d'un entretien pharmaceutique ?

Références bibliographiques

- [1] Direction Générale de l'Offre de Soins, « Définition de la douleur », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, janv. 03, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur> (consulté le oct. 01, 2020).
- [2] Institut National du Cancer, « Douleur aiguë, chronique - Douleur », *Institut National du Cancer*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Douleur-aigue-chronique> (consulté le oct. 01, 2020).
- [3] P. COUDERT et É. DECROZANT, « La lutte contre la douleur, une priorité », *Actualités Pharmaceutiques*, n° 603, p. 19-46, févr. 2021.
- [4] L. SERGHERAERT et F. CAPRIZ, « La lutte contre la douleur, une priorité », *Actualités Pharmaceutiques*, n° 603, p. 21, févr. 2021.
- [5] Dr TIBERGHEN-CHATELAIN, « HISTORIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR », C H U de Besançon, 2020. Consulté le: oct. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://www.reseaudouleurfc.fr/doc/enseignement/Historique_douleur_2009.pdf
- [6] C. BRISSON, « Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur », Thèse d'exercice : Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Limoges, 2010. Consulté le: oct. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-40137>
- [7] F. LORIN, « Histoire de la douleur : de l'Antiquité à nos jours - Dr Fabrice Lorin », *PsychiatrieMed*, mars 06, 2015. <https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/76-histoire-de-la-douleur-de-lantiquite-a-nos-jours-dr-fabrice-lorin.html> (consulté le oct. 01, 2020).
- [8] A. VERGNENÈGRE, « Histoire de la douleur », présenté à Histoire de la douleur, Faculté de Limoges, 2014.
- [9] Direction Générale de la Santé, *Circulaire DGS/DH n°98_586 du 24/09/1998 relative à la mise en oeuvre du plan triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés*, vol. 98-586. 1998, p. 4. Consulté le: oct. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/plan_douleur_1998.pdf
- [10] Direction Générale de la Santé, *Bulletin Officiel n°2002-21*. 2002. Consulté le: oct. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-21/a0212062.htm>
- [11] Ministère des Solidarités et de la Santé, *Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis*. 2020, p. 3. Consulté le: oct. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=zyKaQMI-O9XMuCnn2OUL_lbzpqBy_eO97Xv1twZ4Wyg
- [12] S. Marchand, *Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner*, MASSON. 2009.
- [13] Université de Lille, « PHYSIOLOGIE DU NEURONE - La myélinisation », *Université de Lille*, 2020. http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/02%203%20Myelinisation.html (consulté le févr. 10, 2021).
- [14] « Synapse électrique et synapse chimique », *Futura Santé*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-synapse-261/> (consulté le janv. 06, 2021).
- [15] « Synapse », *Wikipédia*, juill. 03, 2021. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Synapse&oldid=184341105> (consulté le oct. 30, 2021).
- [16] « La synapse chimique », *Neurobranchés*. <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/lasynapse.html> (consulté le févr. 03, 2021).
- [17] Y. AGID, *Cellules gliales : la face cachée de notre cerveau*. Paris, 2018. Consulté le: févr. 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/emissions/la-methode-scientifique/la-methode-scientifique-du-lundi-19-mars-2018>
- [18] Sorbonne Université, « Histologie : le système nerveux central », *CHU JUSSIEU*,

2020. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/systnerveux.html> (consulté le févr. 10, 2021).
- [19] S. FAVRAUD, « La douleur cancéreuse et sa prise en charge », Thèse d'exercice : Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Limoges, 2010.
- [20] « Les récepteurs du corps humain. - Les récepteurs sensoriels », *Les récepteurs sensoriels*. <https://sites.google.com/site/lesrecepteurssensoriels/a-les-recepteurs-du-corps-humain> (consulté le mars 03, 2021).
- [21] S. LÉGER, « Structure des tissus cutanés et des tissus sous-cutanés, figure 4.1 | Le monde en images », *Le monde en Images*, 2014. <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=91648&demande=desc> (consulté le oct. 30, 2021).
- [22] « Physiopathologie de la douleur aux urgences », *CHRU Strasbourg*, 2017. <http://rdv-urgence.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/ru/41/Physiopathologie%20de%20la%20douleur%20Urgences%202017.pdf> (consulté le sept. 30, 2021).
- [23] « Physiopathologie de la douleur Urgences 2017.pdf ». Consulté le: mars 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://rdv-urgence.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/ru/41/Physiopathologie%20de%20la%20douleur%20Urgences%202017.pdf>
- [24] C. BECAMEL, « La douleur Régulation de la nociception », présenté à La douleur : régulation de la nociception, Montpellier, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/14634242-La-douleur-regulation-de-la-nociception-carine-becamel-carine-becamel-igf-cnrs-fr-04-67-14-29-83.html>
- [25] B. CALVINO, « Physiopathologie de la douleur chronique par Bernard CALVINO », *CAPDouleur*, avr. 18, 2019. <https://www.capdouleur.fr/physiopathologie-de-la-douleur-chronique-par-bernard-calvino/?locale=fr> (consulté le oct. 30, 2021).
- [26] B. GARRIGUE, « Historique de la prise en charge de la douleur par les infirmiers(es) en urgence », *Urgences 2007*, 2007. https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2007/donnees/pdf/53_garrigue.pdf (consulté le juin 20, 2021).
- [27] « Paracétamol », *Wikipédia*, sept. 14, 2021. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Parac%C3%A9tamol&oldid=186326379> (consulté le oct. 06, 2021).
- [28] « Paracétamol chez l'adulte : mieux accompagner le bon usage ». <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/paracetamol-chez-ladulte-mieux-accompagner-le-bon-usage> (consulté le avr. 07, 2021).
- [29] A. SERRIE, C. DELORME, et M.-L. NAVEZ, *Médecine de la douleur pour le praticien*, Elsevier Masson., vol. 1. Issy-les-Moulineaux, France, 2019.
- [30] Vidal, « DOLIPRANE 1000 mg cp », *VIDAL*, oct. 28, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/doliprane-2962.html> (consulté le avr. 07, 2021).
- [31] F. GUENIAU, J. BILLAROCHE, et P. BELLOT, « Les engagements de SANOFI en faveur du bon usage du paracétamol », *SANOFI*, févr. 2020. https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/communiques-et-dossiers-de-presse/2020/SANOFI_bon-usage-paractamol_DP_A4_GP.pdf
- [32] D. LARREY *et al.*, « Drug exposure and risk of Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation (ALFT): Results of the SALT III study in adults in France », *Journal of Hepatology*, avr. 2018. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818314375> (consulté le avr. 07, 2021).
- [33] J. BELLIN, *Pharmacologie des médicaments de la douleur, des pathologies inflammatoires, immunitaires et rhumatismales, et de l'anesthésie*, Elsevier Masson., vol. 1. Issy-les-Moulineaux, France, 2020.
- [34] ANSM, « Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, juill. 09, 2019. <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique> (consulté le avr. 07, 2021).

- [35] « Néfopam — Wikipédia », *Wikipédia*, sept. 25, 2021. <https://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9fopam> (consulté le oct. 08, 2021).
- [36] Vidal, « ACUPAN 20 mg/2 ml sol inj », *VIDAL*, oct. 01, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/acupan-20-mg-2-ml-sol-inj-296.html> (consulté le avr. 07, 2021).
- [37] « Néfopam (ACUPAN et génériques) ». Consulté le: avr. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.esante-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5219.pdf
- [38] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « Pharmacodépendance », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, oct. 08, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/pharmacodependance> (consulté le oct. 08, 2021).
- [39] « Néfopam (Acupan° ou autre) : états confusionnels et comas », *Prescrire.org*, nov. 01, 2017. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/53452/0/PositionDetails.aspx> (consulté le oct. 08, 2021).
- [40] V. BIANCHI et S. EL ANBASSI, *MÉDICAMENTS*, DEBOECK., vol. 1. Louvain la Neuve, 2018.
- [41] ANSM, « Actualité - Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020 - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, janv. 15, 2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-alpha-amylase-accessibles-uniquement-sur-demande-aux-pharmaciens-a-compter-du-15-janvier-2020> (consulté le oct. 09, 2021).
- [42] ANSM, « Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, avr. 18, 2019. <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves> (consulté le oct. 09, 2021).
- [43] J.-P. RIVIERE, « Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France », *VIDAL*, mars 15, 2018. <https://www.vidal.fr/actualites/22617-premiere-analyse-sur-10-ans-de-l-evolution-de-l-utilisation-des-antalgiques-en-france.html> (consulté le oct. 09, 2021).
- [44] Vidal, « ADVIL 200 mg cp enr », *VIDAL*, mars 18, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/advil-200-mg-cp-enr-364.html> (consulté le oct. 09, 2021).
- [45] Vidal, « BI PROFENID LP 100 mg cp séc LP », *VIDAL*, avr. 06, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/bi-profenid-lp-100-mg-cp-sec-lp-98027.html> (consulté le oct. 09, 2021).
- [46] « APRANAX 275 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/apranax-275-mg-cp-pellic-1224.html> (consulté le oct. 09, 2021).
- [47] Vidal, « Bien utiliser l'aspirine », *VIDAL*, juill. 19, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/aspirine.html> (consulté le juin 20, 2021).
- [48] « Acide acétylsalicylique », *Wikipédia*, sept. 01, 2021. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_ac%C3%A9tylsalicylique&oldid=185976328 (consulté le oct. 08, 2021).
- [49] É. MONZON et N. RICHARD, « État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques », ANSM, Paris, févr. 2019. Consulté le: avr. 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/19/20201019-rapport-antalgiques-opioides-fev-2019-3-pdf-2019-03-06.pdf>
- [50] ANSM, « Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, oct. 19, 2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france> (consulté le avr. 08, 2021).
- [51] « Codéine — Wikipédia », *Wikipédia*, sept. 30, 2021. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cod%C3%A9ine> (consulté le oct. 09, 2021).
- [52] Vidal, « CODOLIPRANE 400 mg/20 mg cp séc adultes », *VIDAL*, juill. 19, 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/codoliprane-400-mg-20-mg-cp-sec-adultes-116740.html> (consulté le oct. 09, 2021).

- [53] « Tramadol », *Wikipédia*, sept. 22, 2021. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tramadol&oldid=186530556> (consulté le oct. 09, 2021).
- [54] « Tramadol : Une mesure pour limiter le mésusage en France. », *PharmacoVigilance - Centre régional de Champagne-Ardenne*, janv. 17, 2020. <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/2020/01/17/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france/> (consulté le juin 20, 2021).
- [55] D. PAITRAUD, « Tramadol chez l'enfant (solution buvable) : mise en garde et recommandations suite au constat de surdosages », *VIDAL*, juin 17, 2016. <https://www.vidal.fr/actualites/19685-tramadol-chez-l-enfant-solution-buvable-mise-en-garde-et-recommandations-suite-au-constat-de-surdosages.html> (consulté le mai 19, 2021).
- [56] Vidal, « CONTRAMAL 50 mg gél », *VIDAL*, août 28, 2020. <https://www.vidal.fr/medicaments/contramal-50-mg-gel-4439.html> (consulté le oct. 09, 2021).
- [57] « Morphine », *Wikipédia*, sept. 16, 2021. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Morphine&oldid=186375130> (consulté le oct. 10, 2021).
- [58] « liste_echelles_douleur_2019.pdf ». Consulté le: nov. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf
- [59] « titration_morphinique_sfar99.pdf ». Consulté le: nov. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/titration_morphinique_sfar99.pdf
- [60] Réseau INTERCLUD Occitanie, « Interclud Occitanie – Ensemble contre la douleur », juin 2021. <https://www.interclud-occitanie.fr/outils-douleur/table-equianalgesie> (consulté le nov. 15, 2021).
- [61] « douleur_et_TSO_flyer_60.pdf ». Consulté le: nov. 21, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/douleur_et_TSO_flyer_60.pdf
- [62] drogues.gouv, « La substitution », août 10, 2015. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-substitution> (consulté le nov. 21, 2021).
- [63] « Recommandations : Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) », *VIDAL*, sept. 21, 2021. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html> (consulté le nov. 21, 2021).
- [64] « Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques). », *PharmacoVigilance - Centre régional de Champagne-Ardenne*, mai 07, 2021. <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/2021/05/07/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques/> (consulté le juin 20, 2021).
- [65] D. WALOCHA, « Contribution à l'amélioration des connaissances sur la consommation des substances psychoactives dans le monde du travail en Haute-Vienne : part du cannabis », Thèse d'exercice : Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Limoges, 2006.
- [66] Sénat, « La dépénalisation de la consommation du cannabis », *Sénat : un drapeau au service des citoyens*. <https://www.senat.fr/lc/lc99/lc995.html> (consulté le juill. 21, 2021).
- [67] ANSM, « Actualité - Lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical - L'ANSM publie la liste des 200 structures de référence - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*. <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-referance> (consulté le juill. 21, 2021).
- [68] C. DEVERRE, « Cannabis et pratique officinale en Haute-Vienne », Thèse d'exercice : Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Limoges, 2007.
- [69] C. AUDEVAL, « Cannabis et thérapeutique : mise au point », Thèse d'exercice : Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Limoges, 2003.
- [70] S. MARCHAND, *Le phénomène de la douleur: comprendre pour soigner*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson, DL 2009, 2009.
- [71] L. VENANCE, R. MALDONADO, et O. MANZONI, « Le système endocannabinoïde central », *Médecine/Sciences*, janv. 01, 2004.

<https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2004/01/medsci2004201p45/medsci2004201p45.html> (consulté le sept. 19, 2021).

[72] I. OBRANOVIC, « État des lieux de la consommation de cannabis en France », présenté à CSST : « Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », oct. 10, 2018. Consulté le: sept. 30, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-france-5>

[73] Gouvernement Canadien, « Le cannabis : Formes et méthodes de consommation », *Encadrement du cannabis au Québec*, févr. 26, 2021. <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/le-cannabis/> (consulté le sept. 15, 2021).

[74] Gouvernement Canadien, « Le cannabis : risques associés aux méthodes de consommation du cannabis », *Encadrement du cannabis au Québec*, févr. 26, 2021. <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/le-cannabis/> (consulté le sept. 15, 2021).

[75] S. DUPONT, « Cannabis : drogue ou médicament ? », *EDIMARK*, juin 30, 2020. <https://www.edimark.fr/lettre-neurologue/cannabis-drogue-ou-medicament> (consulté le sept. 30, 2021).

[76] S. ROY, « Un médicament à base de cannabis autorisé contre deux épilepsies infantiles », *Le Figaro Santé*, sept. 24, 2019. <https://sante.lefigaro.fr/article/un-medicament-a-base-de-cannabis-autorise-contre-deux-epilepsies-infantiles/> (consulté le sept. 16, 2021).

[77] Haute Autorité de Santé, « EPIDYOLEX (cannabidiol) », *Haute Autorité de Santé*, mai 18, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol (consulté le sept. 16, 2021).

[78] Haute Autorité de Santé, « Epidyolex (cannabidiol) : avis d'effcience », *Haute Autorité de Santé*, mai 18, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol (consulté le sept. 30, 2021).

[79] J.-P. RIVIERE, « Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients experts SEP interpellent Marisol Touraine », *VIDAL*, déc. 10, 2015. <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html> (consulté le sept. 19, 2021).

[80] C. HECKSWEILER et L. CLAVREUL, « Le Sativex, médicament à base de cannabis, autorisé en France », *Le Monde*, janv. 09, 2014. https://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/09/le-sativex-medicament-a-base-de-cannabis-autorise-en-france_4344958_1651302.html (consulté le sept. 19, 2021).

[81] *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*. 2006. Consulté le: sept. 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341/>

[82] ARKOPHARMA, « Cannabis sativa : Bien-être général ». 2021.

[83] O. CABRIDAIN et BORSOTTO Baptiste, « CBD Attitude : plaquette pour Pharmacorp ».

[84] J. HO HOA, « Après le cannabis thérapeutique, la Creuse veut être locomotive de la production de CBD, le cannabis dit de "bien-être" », *La Montagne*, févr. 12, 2021. https://www.lamontagne.fr/gueret-23000/actualites/apres-le-cannabis-therapeutique-la-creuse-veut-etre-locomotive-de-la-production-de-cbd-le-cannabis-dit-de-bien-etre_13914586/ (consulté le sept. 27, 2021).

[85] M. LE MEUR et B. BILLOT, « CBD : les dernières annonces du gouvernement stoppent la filière creusoise dans son élan », *France Bleu*, mai 26, 2021. <https://www.francebleu.fr/infos/economie-social/pionniere-en-matiere-de-cbd-la-creuse-face-aux-dernieres-annonces-du-gouvernement-1622046340> (consulté le sept. 27, 2021).

[86] A.-P. TROUVIN, « Utilisation du cannabis plante à des fins thérapeutiques dans des situations cliniques douloureuses », présenté à CSST : « Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », Paris, oct. 10, 2018. Consulté le: sept. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-france-5>

[87] ANSM, « Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation -

- ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, mars 26, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> (consulté le sept. 27, 2021).
- [88] ANSM, « Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expérimentation - ANSM », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, mars 16, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> (consulté le sept. 27, 2021).
- [89] ANSM, « Parcours du médecin en structure de référence et du médecin libéral », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, avr. 29, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> (consulté le sept. 20, 2021).
- [90] ANSM, « Parcours du pharmacien en PUI et du pharmacien en officine », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, avr. 29, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> (consulté le sept. 20, 2021).
- [91] ANSM, « Liste par régions des PUI et des officines engagées », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, sept. 23, 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-premiers-pharmaciens-participant-a-lexperimentation> (consulté le sept. 25, 2021).
- [92] Ministère des Solidarités et de la Santé, *Arrêté du 18 Octobre 2020 : élaboration du cahier des charges à destination des fournisseurs de cannabis*. 2020, p. 142. Consulté le: sept. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
- [93] ANSM, « Liste des binômes fournisseurs/exploitants », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, mars 16, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical> (consulté le sept. 20, 2021).
- [94] ANSM, « Liste par régions des structures de référence », *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, mars 26, 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-referance> (consulté le sept. 20, 2021).

Annexes

Annexe 1. Classification des antalgiques selon Lussier et Beaulieu.....	111
Annexe 2. Questionnaire à destination des patients consommateurs d'antalgiques	112
Annexe 3. Fiche conseils à destination du patient : le paracétamol.....	115
Annexe 4. Fiche conseils à destination du patient : l'ibuprofène.....	116
Annexe 5. Fiche conseils à destination du patient : la codéine	117
Annexe 6. Fiche conseils à destination du patient : le tramadol.....	118
Annexe 7. Fiche conseils à destination du patient : la morphine.....	119
Annexe 8. Fiche conseils à destination du patient : la prégabaline.....	120
Annexe 9. Les 200 structures de référence dans l'utilisation du cannabis médical [94] ..	121

Annexe 1. Classification des antalgiques selon Lussier et Beaulieu

Groupe	Indications	Classe pharmacologique	DCI
Antalgiques antinociceptifs	Douleurs nociceptives	Antalgiques périphériques non opioïdes	Paracétamol AINS
		Antalgiques opioïdes	Morphine, codéine, oxycodone
		Cannabinoïdes	Hydromorphone, dronabidol
Anti-hyperalgésiques	Douleurs neuropathiques centrales	Antagonistes des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique	Kétamine
	Situations avec hyperalgésie, notamment hyperalgésie induite par les opioïdes	Antiépileptiques	Gabapentine Prégabaline Lamotrigine
		Antalgiques périphériques non opioïdes	Nefopam
Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs	Douleurs neuropathiques	Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline Clomipramine Imipramine
		Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Duloxétine Venlafaxine
Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphériques	Douleurs neuropathiques périphériques	Anesthésiques locaux	Lidocaïne Xylocaïne
		Antiépileptiques	Carbamazépine Oxcarbazépine Topiramate Lamotrigine Capsaïcine
Antalgiques à effets mixtes : analgésiques antinociceptifs, modulateurs des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants	Douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques	Antalgiques centraux opioïdes faibles	Tramadol Tapentadol

Annexe 2. Questionnaire à destination des patients consommateurs d'antalgiques

Thèse d'exercice du diplôme de Docteur en Pharmacie PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR À L'OFFICINE : Questionnaire patient

Dans le cadre de mes études, je réalise ma thèse d'exercice du diplôme de Docteur en Pharmacie sur la « **Prise en charge de la douleur à l'officine** ». Pour ce faire, j'ai réalisé un questionnaire à destination des patients de l'officine, traités par des antidouleurs. Afin de réaliser un état des lieux, je sollicite votre aide. Merci de répondre à ce questionnaire avec sincérité et détails. Les questions peuvent vous aiguiller, mais n'hésitez pas à rajouter un commentaire si vous le jugez nécessaire. Toutes les réponses seront anonymes et utilisées uniquement dans le cadre de ce travail. Votre participation m'est précieuse !

Inès

1. Avez-vous souffert, ou souffrez-vous aujourd'hui, d'une pathologie <u>lourde, chronique, nécessitant la prise d'antidouleur</u> ?
<input type="checkbox"/> Oui
Précisez la maladie :
<input type="checkbox"/> Non
2. Dans le cas où votre réponse à la question précédente est « non », merci de préciser la raison pour laquelle votre médecin vous a prescrit des antidouleurs.
3. Comment évalueriez-vous votre douleur ? Il est important de prendre en compte son <u>intensité</u>, mais aussi <u>l'impact</u> qu'elle peut avoir sur votre quotidien, s'il s'agit d'une douleur <u>ancienne</u> ou <u>évolutive</u>.
<p>0 AUCUNE DOULEUR</p> <p>1 LÉGÈRE : presque imperceptible, qui ne vous gêne pas.</p> <p>2 MINIÈRE : perceptible, qui peut être plus douloureuse par moments.</p> <p>3 DÉSAGRÉABLE : qui peut vous gêner, mais ne vous empêche pas de faire vos activités.</p> <p>4 MODÉRÉE : il est difficile d'en faire abstraction.</p> <p>5 ENNUYANTE : douleur qui vous empêche entièrement ou difficilement de faire vos activités.</p> <p>6 PÉNIBLE : il est impossible d'en faire abstraction, la douleur affecte votre concentration.</p> <p>7 SÉVÈRE : la douleur perturbe votre sommeil, en plus de votre quotidien.</p> <p>8 INTENSE : la douleur vous handicape dans toutes les tâches de votre quotidien.</p> <p>9 ATROCE : vous ne pouvez pas vous retenir de pleurer ou de gémir.</p> <p>10 INSUPPORTABLE : vous oblige à rester immobile, possibles délires.</p>

4. Précisez quel(s) médicament(s) vous a/ont été prescrit(s) dans le cadre de cette douleur (liste non exhaustive).			
PALIER 1	<input type="checkbox"/> <i>paracétamol</i> (DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, DAFALGAN®, CLARADOL®), <input type="checkbox"/> <i>néfopam</i> (ACUPAN®), <input type="checkbox"/> <i>acide acétylsalicylique</i> (ASPIRINE®), <input type="checkbox"/> <i>ibuprofène</i> (NUROFEN®, ANTARENE®), <input type="checkbox"/> <i>kétoprofène</i> (PROFENID®), <input type="checkbox"/> <i>naproxène</i> (APRANAX®), <input type="checkbox"/> <i>diclofénac</i> (VOLTARENE®), ...		
PALIER 2	<input type="checkbox"/> <i>codéine + paracétamol</i> (DAFALGAN CODEINE®), <input type="checkbox"/> <i>codéine + paracétamol + caféine</i> (PRONTALGINE®, MIGRALGINE®), <input type="checkbox"/> <i>paracétamol + opium</i> (IZALGI®), <i>paracétamol + opium + caféine</i> (LAMALINE®), <input type="checkbox"/> <i>tramadol</i> (CONTRAMAL®, TOPALGIC®), <input type="checkbox"/> <i>tramadol + paracétamol</i> (IXPRIM®), ...		
PALIER 3	<input type="checkbox"/> <i>morphine</i> (SKENAN®, ACTISKENAN®, MOSCONTIN®, ORAMORPH®), <input type="checkbox"/> <i>hydromorphone</i> (SOPHIDONE®), <input type="checkbox"/> <i>oxycodone</i> (OXYCONTIN®, OXYNORM®), <input type="checkbox"/> <i>fentanyl</i> (DUROGESIC®, EFFENTORA®, ABSTRAL®), <input type="checkbox"/> <i>buprénorphine</i> (TEMGESIC®), ...		
Autres :			
5. À quelle fréquence prenez-vous ces antidouleurs ? Plusieurs fois par jour, par semaine, par mois ?			
<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour	<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par semaine	<input type="checkbox"/> Plusieurs fois par mois	<input type="checkbox"/> Autre :
6. La prise est-elle continue ou intermittente ?			
<input type="checkbox"/> Continue		<input type="checkbox"/> Intermittente, selon la douleur	
7. Depuis combien de temps prenez-vous ces antidouleurs ?			
<input type="checkbox"/> Quelques jours	<input type="checkbox"/> Quelques mois	<input type="checkbox"/> Quelques semaines	<input type="checkbox"/> Plusieurs années
8. Avez-vous trouvé que l'action de l'antidouleur choisi était en accord avec votre douleur ? Si « non », merci d'expliquer pourquoi.			
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non, précisez :		

9. Vous est-il arrivé d'avoir recours à l'<u>automédication</u> ? Si « oui », merci de préciser quels médicaments.		
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, précisez :	
10. Si votre réponse à la question 9 est « oui », avez-vous précisé à votre pharmacien le traitement que vous suiviez ?		
<input type="checkbox"/> Non jamais	<input type="checkbox"/> Oui quelques fois	<input type="checkbox"/> Oui tout le temps
Justification :		
11. Avez-vous trouvé les conseils et l'avis de votre pharmacien pertinents ? Pourquoi ?		
12. Avez-vous des remarques ou des suggestions concernant la <u>prescription</u> et la <u>délivrance</u> d'antidouleurs (qu'ils soient prescrits ou pris en automédication) ?		
13. Vous êtes :		
<input type="checkbox"/> Une femme	<input type="checkbox"/> Un homme	
14. Vous avez entre :		
<input type="checkbox"/> 18 et 35 ans	<input type="checkbox"/> 36 et 65 ans	<input type="checkbox"/> Plus de 65 ans

Merci !

FICHE CONSEILS PATIENT

paracétamol

doliprane®, dafalgan®, efferalgan®, paralyoc®, ...

antalgique palier 1

'douleurs d'intensité faible à modérée'



ANTALGIQUE DIMINUTION DE LA DOULEUR

ANTIPYRÉTIQUE DIMINUTION DE LA FIÈVRE

NON ANTI-INFLAMMATOIRE NE DIMINUE PAS L'INFLAMMATION



POSOLOGIE USUELLE

ENFANT

15mg/kg par prise
toutes les 6 heures
60mg/kg par jour

ADULTE^{+50kg}

500mg à 1g par prise
3g par jour



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

Absence de contre-indication :

peut être pris quel que soit le stade de la grossesse.

A n'utiliser qu'aux **doses minimales efficaces** et ne jamais dépasser la posologie maximale journalière.



SURDOSAGE / LES RISQUES

Espacer les prises de paracétamol de 4 à 6h

Connaître les risques de **surdosage** =

graves lésions hépatiques, nausées, vomissements,

douleurs abdominales = **URGENCE MEDICALE**

**NE PAS ASSOCIER DE SPÉCIALITÉS CONTENANT
CHACUNE DU PARACÉTAMOL**

FICHE CONSEILS PATIENT

ibuprofène

nurofen®, advil®, spifen®, nureflex®, antarène®, ...

antalgique palier 1

'douleurs d'intensité légère à modérée'



ANTALGIQUE DIMINUTION DE LA DOULEUR

ANTIPYRÉTIQUE DIMINUTION DE LA FIÈVRE

ANTI-INFLAMMATOIRE DIMINUTION DE L'INFLAMMATION



POSOLOGIE USUELLE

ENFANT

20 à 30mg/kg/j
répartis en 3 prises

ADULTE^{+50kg}

Jusqu'à 400mg par prise
3 fois par jour



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

DECONSEILLE : les deux premiers trimestres de grossesse

CONTRE-INDIQUE : à partir du 6^{ème} mois de grossesse

A proscrire durant l'allaitement



SURDOSAGE / LES RISQUES

Espacer les prises d'ibuprofène de 6h



Patient âgé : diminution de la posologie par prise (protection des reins)

Les comprimés dosés à 400mg sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 15 ans

Au niveau digestif : peut provoquer des douleurs + brûlures

intestinales → prise au cours des repas

A PROSCRIRE EN CAS DE DOULEURS DENTAIRES :

FICHE CONSEILS PATIENT

codéine

co-doliprane®, dafalgan-codéiné®, antarène-codéiné®, ...

antalgique palier 2

'douleurs d'intensité modérée à intense'



ANTALGIQUE DIMINUTION DE LA DOULEUR



POSOLOGIE USUELLE

ENFANT >12 ans

0,5 à 1mg/kg/j

ADULTE +50kg

60 à 120mg par jour

Exemple chez l'adulte du DAFALGANCODÉINÉ® et CODOLIPRANE® 500/30

1 à 2 comprimés par prise jusqu'à 3 fois par jour

avec 6 heures entre chaque prise

A adapter en fonction de l'intensité de la douleur



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

Grossesse : non recommandé ou à la dose efficace la plus faible possible

Allaitement : contre-indication



SURDOSAGE / LES RISQUES

Ralentissements respiratoires, somnolence, vomissements =

ARRÊTER LE TRAITEMENT IMMÉDIATEMENT = URGENCE

Possible **CONSTIPATION** à venir : hydratation +++ et favoriser une alimentation riche en fibres

Risques d'altération de la vigilance et d'étourdissements

(attention au passage assis-couché à debout)

Attention au **cumul des effets indésirables** dans une spécialité contenant plusieurs molécules

NE PAS ASSOCIER À D'AUTRES SPÉCIALITÉS CONTENANT LES MÊMES MOLÉCULES

FICHE CONSEILS PATIENT

tramadol

topalgic®, zamudol®, ixprim®, contramal®, takadol®, ...

antalgique palier 2

'douleurs d'intensité modérée à intense'



ANTALGIQUE DIMINUTION DE LA DOULEUR



POSOLOGIE USUELLE

ENFANT > 3 ANS

1 mg/kg
à renouveler 3 à 4 fois/j
avec 6 à 8h entre les prises

ADULTE^{+50kg}

200 à 400mg/j



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

UTILISATION NON RECOMMANDÉE

➔ Préférer le PARACÉTAMOL



SURDOSAGE / LES RISQUES

3 à 4 prises par jour bien réparties sur la journée

Lors de la première prise : surveiller si *nausées, vomissements, vertiges...* **STOPPER** le traitement si non supporté

(avertir professionnel de santé)

Attention **surdosage** : troubles de la conscience, rétrécissement des pupilles, convulsions...

Attention chez le patient **diabétique** : risque de majoration d'une d'**HYPOGLYCEMIE** = connaître les signes (étourdissement, fatigue, maux de tête, vision floue, ...)

Si traitement chronique : **ne pas arrêter de manière brutale**

ATTENTION AU RISQUE DE DÉPENDANCE

FICHE CONSEILS PATIENT

morphine

skénan[®], actiskénan[®], sevredol[®], moscontin[®], oramorph[®], ...

antalgique palier 3
'douleurs d'intensité sévère'



ANTALGIQUE DIMINUTION DE LA DOULEUR



POSOLOGIE

Progressive et individuelle

ENFANT

à partir de **1mg/kg** par jour
Pas de posologie maximale

ADULTE^{+50kg}

à partir de **60mg** par jour
Pas de posologie maximale



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

Grossesse : utilisation possible, mais surveillance des éventuels signes de syndrome de sevrage de l'enfant à naître

Allaitement : dose unique sans risque, administration répétée = suspension momentanée de l'allaitement, au long cours = allaitement contre-indiqué



SURDOSAGE / LES RISQUES

Effets indésirables : nausées, vomissements, constipation = prise en charge systématique (**laxatifs et antiémétiques**)

Surdosage : connaître les symptômes (troubles visuels et de l'attention, somnolence, cauchemars, hallucinations, difficultés respiratoires)

Risque de dépendance : syndrome de manque

Risque de syndrome de sevrage : pas d'arrêt brutal sinon courbatures, tremblements, diarrhées, nausées, tachycardie, anxiété

Risque de tolérance : diminution du ressenti des effets

RÈGLES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament **stupéfiant** : ordonnance sécurisée

Délivrance tous les **28 jours**, à l'unité, présentation de l'ordonnance dans les 3 jours qui suivent sa rédaction (sinon quantités décomptées)

FICHE CONSEILS PATIENT

prégabaline

lyrica®

antalgique adjuvant

'douleurs neuropathiques périphériques'



ANTALGIQUE ADJUVANT DIMINUTION DE LA DOULEUR

ANTI-EPILEPTIQUE



POSOLOGIE USUELLE

ENFANT

*Pas de données
établies*

ADULTE^{+50kg}

150mg à 600mg
par jour



FEMME ENCEINTE / ALLAITANTE

NON RECOMMANDÉ



SURDOSAGE / LES RISQUES

Répartir la dose journalière en 2 ou 3 prises

Augmenter la posologie 3 à 7 jours après instauration

Diminuer la posologie chez la PERSONNE ÂGÉE

Risque de SOMNOLENCE :

attention à la conduite de véhicule après la prise

Symptômes de SEVRAGE : **ne pas interrompre brutalement** le traitement → insomnie, céphalée, nausée, anxiété, douleur...

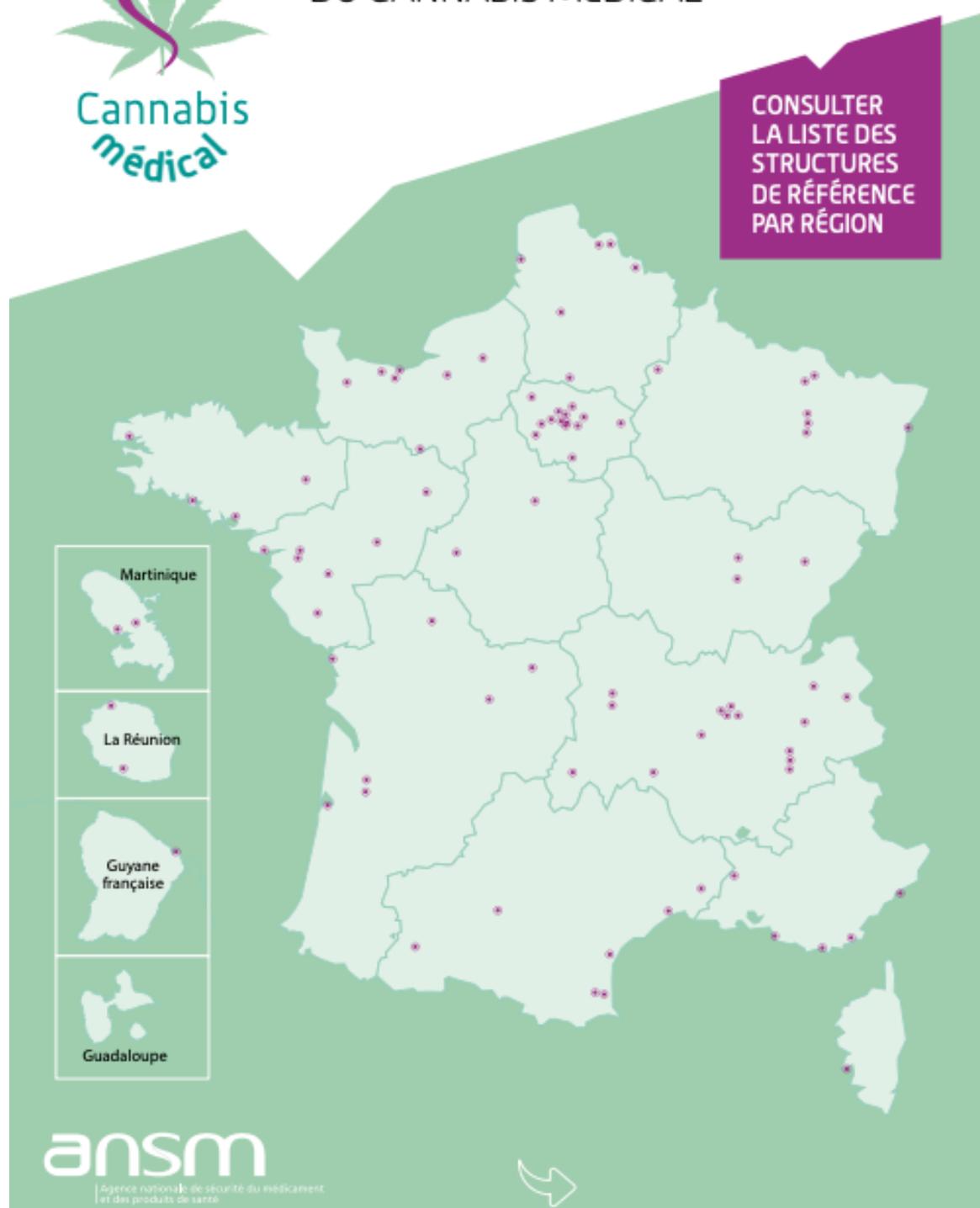
RÈGLES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament assimilé stupéfiant : ordonnance sécurisée
Prescription pour 6 mois maximum et délivrance tous les 28 jours



LES STRUCTURES DE RÉFÉRENCE ENGAGÉES DANS L'EXPÉRIMENTATION DU CANNABIS MÉDICAL

CONSULTER
LA LISTE DES
STRUCTURES
DE RÉFÉRENCE
PAR RÉGION



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.

La douleur : perspectives thérapeutiques et débuts du cannabis à usage médical en Limousin

Connue de tous, à tout moment de la vie et à des intensités différentes, la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable. Sa prise en charge a intéressé un grand nombre de scientifiques au cours de l'Histoire, toujours dans un seul but : celui de soulager le malade. Bien que la prise en charge médicamenteuse continue d'occuper une place importante, de nouvelles thérapeutiques ont vu le jour : développement de centres spécialisés dans la douleur, mise en place d'exercices physiques adaptés, initiation à l'hypnose et la relaxation ... Mais c'est l'utilisation du cannabis qui marquera sûrement le XXIème siècle et la prise en charge de la douleur. Son utilisation sous forme de CBD se démocratise et se répand. Des essais avec du cannabis à usage médical sont actuellement en cours, réservés à des pathologies précises, et devraient bientôt rendre leurs résultats. Encore perçu comme une drogue illicite, le cannabis à usage médical se fera-t-il une place notable dans la prise en charge de la douleur ?

Mots-clés : douleur, prise en charge, officine, centre spécialisé, cannabis thérapeutique

Pain : therapeutic perspectives and beginnings of medical cannabis in Limousin

Known by everyone, throughout life and at different intensities, pain is an unpleasant sensory and emotional experience. Its medical care has interested an important number of scientists throughout history, always with one goal: to relieve the patient. Even if drug treatment continues to play an important role, new therapies have emerged : development of specialized pain centers, introduction of adapted physical exercises, initiation to hypnosis and relaxation ... But this is the use of cannabis that will surely mark the 21st century and the medical care of pain. Its use in the form of CBD is becoming more democratic and widespread. Trials with cannabis for medical use are currently underway, reserved for specific diseases, and should soon give their results. Still perceived as an illicit drug, will cannabis for medical use make a significant place in pain management ?

Keywords : pain, refunding, pharmacy, specialized pain center, cannabis for medical use

