

ANNÉE 2018

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Caroline RENARD-BORDAGE

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2018

**Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des
douleurs chroniques d'origine neuropathique.**

Président :

M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie.

Membres du jury :

**Mme Caroline Victorri-Vigneau, MCU-PH pharmacologie
clinique**

**M. Julien Nizard, Professeur d'Université,
Chef de Service du Centre d'évaluation et de Traitement
de la Douleur.**

Mme Charlotte HENAULT, Pharmacien d'officine.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Pineau, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Soyez assuré de ma gratitude pour votre soutien et accompagnement tout au long de mes années universitaires.

A Madame Caroline Victorri-Vigneau qui a accepté de diriger cette thèse.

Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

A Monsieur Julien Nizard, pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury

A Madame Charlotte Hénault, qui m'a accueillie pendant mon stage de fin d'études.

Merci d'avoir pris le temps de me former, m'écouter et m'encourager.

Aux équipes officinales qui m'ont accueillie tout au long de mon cursus et formée, guidée, intégrée. C'est un réel bonheur de travailler avec vous.

Les pharmacies Poincaré, de la Cathédrale et de la Croix-Bonneau, à Nantes.

Madame Brigitte Lamirault, monsieur Emmanuel Foucaud, Monsieur et madame Solignac, merci de continuer à montrer que l'empathie et la bienveillance ne sont pas que des mots.

A Sophie-Anne, Anne-Laure, Patrice, Camille, Adeline, Caroline. Merci pour votre bonne humeur et votre accompagnement.

A ma famille et mes amis.

A mon mari, qui supporte encore être marié à une étudiante.

A mes enfants, Amaury, Philippine, Mayeul, Axel et Apolline.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES ET ANNEXES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.	7
I. CONTEXTE.....	9
A. Définition.....	9
B. Prévalence.....	10
C. Principales étiologies des douleurs neuropathiques.	10
1. Origine périphérique [20].	11
2. Origine centrale [20].	11
D. Signes cliniques [6 ; 7 ; 11].	12
1. Les symptômes positifs.....	12
2. Les signes déficitaires.	13
E. Physiopathologie.	13
1. Le système nerveux.....	13
2. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques.	19
F. Pharmacologie de la prise en charge des douleurs.....	31
1. Traitements médicamenteux.	31
2. Traitements non médicamenteux.	45
3. Méthodes psychologiques [59].	46
II. ETUDE CLINIQUE.....	47
A. Contexte de l'étude clinique.....	47
B. Patients et méthodes.	47
1. Patients.....	47
2. Méthodes.....	48
C. Résultats.....	48
1. Âge.....	48

2.	Sexe.....	48
3.	Professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la douleur.	49
4.	Traitements médicamenteux.	49
D.	Discussion.....	52
III.	Le pharmacien : expert du médicament et rôle dans l'Éducation thérapeutique du patient.	55
A.	Le pharmacien, spécialiste du médicament.	55
1.	Dispensation.....	55
2.	Gestion des effets indésirables.....	56
3.	Respect du bon usage du médicament.	57
4.	Règles hygiéno-diététiques.	58
5.	Orientation du patient.	58
B.	Aide à l'évaluation de la douleur.....	59
C.	Adhésion thérapeutique du patient.	60
1.	Définition.	61
2.	Quelles sont les causes d'une mauvaise observance [63].	61
3.	Rôle du pharmacien vis-à-vis de l'amélioration de l'observance.	64
D.	Education thérapeutique du patient douloureux chronique.	68
1.	Définition.	68
2.	L'éducation thérapeutique du patient douloureux chronique.	69
3.	Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient douloureux chronique.....	70
4.	L'éducation thérapeutique en pratique.....	71
E.	Place du pharmacien dans le réseau de soin.	75
1.	Évolution du métier de pharmacien d'officine [79, 80, 81].	75
2.	Place dans le parcours de soins.....	75
3.	Loi HPST : les nouvelles missions du pharmacien.....	76
4.	Limites à l'évolution de la profession.....	77

F. Conclusion.....	78
IV. Conclusion générale.	79
V. Bibliographie.....	81
ANNEXES	89

LISTE DES FIGURES ET ANNEXES

Figure 1 : Système nerveux central [21].	14
Figure 2 : Neurone [22].	15
Figure 3 : schéma d'une synapse [23].	16
Figure 4 : Schéma des voies lemniscales et extra-lemniscale (=spinothalamique) [24].	17
Figure 5 : schéma de la théorie du "gate control" [26].	18
Figure 6 : schéma d'une synapse entre afférence nociceptive et neurone secondaire [26].	25

Annexe 1 : Questionnaire DN4	89
Annexe 2 : Questionnaire de l'étude clinique.	90
Annexe 3 : Questionnaire de Morisky modifié.	91
Annexe 4 : Questionnaire d'évaluation de l'observance de l'assurance maladie.	92
Annexe 5 : Compétences et objectifs à acquérir par le patient au terme d'un programme d'ETP selon la HAS.	93

LISTE DES ABREVIATIONS.

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien,
AMM : autorisation de mise sur le marché,
AMPA : acide α -amino 3hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique,
ARS : agence régionale de santé,
AVC : accident vasculaire cérébral,
BDNF : brain derived neurotrophic factor,
CGRP : calcitonin-gene related peptide,
COX : cyclooxygénase,
CETD : centre de traitement et d'évaluation de la douleur,
CSP : code de la santé publique,
DN : douleur neuropathique,
DP : dossier pharmaceutique,
EN : échelle numérique,
ETP : éducation thérapeutique,
EVA : echelle visuelle analogique,
GABA : acide γ -aminobutyrique,
HAS : haute autorité de santé,
HPST (loi) : loi hôpital, patients, santé et territoire,
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase,
IRSNA : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline,
NMDA : N-méthyl-D-aspartate,
SEP : sclérose en plaque,
SNA : système nerveux autonome,
TCA : antidépresseur tricyclique,
TTX : tétrodotoxine,
VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

La douleur est un motif fréquent de consultation chez les médecins généralistes puisqu'elle motive plus de deux tiers des consultations [1]. Les antalgiques sont les médicaments les plus prescrits en France. Une étude conduite par l'équipe de Bouhassira en 2008 [2] a en effet mis en évidence que 31,7% de l'échantillon étudié souffraient de douleurs quotidiennes avec 20% pour lesquels cette douleur impactait leur qualité de vie.

La douleur est aussi une plainte récurrente au comptoir principalement lorsqu'elle est mal maîtrisée. Les douleurs neuropathiques sont un type particulier de douleurs chroniques rencontrées. Ces douleurs sont parfois compliquées à diagnostiquer et à prendre en charge.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à ce type de douleurs. Dans une première partie nous décrirons les types de douleurs et leurs modalités de prise en charge, puis nous nous attacherons à la douleur neuropathique et tenterons de cerner sa prise en charge du point de vue des patients grâce à une étude clinique. La dernière partie sera consacrée à préciser le rôle du pharmacien d'officine et l'aide, par différentes propositions, que celui-ci peut apporter vis-à-vis de ces patients en s'intégrant dans le réseau de soins.

I. CONTEXTE.

A. DEFINITION.

La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion [3].

La douleur est évaluée sur la définition du type de douleur (aigue ou chronique, nociceptive, neuropathique ou mixte) ainsi que sur son intensité et sur la connaissance des mécanismes à l'origine de cette douleur.

La douleur aigue est souvent unifactorielle et est indispensable car elle représente un signal d'alarme.

A l'opposé, la douleur chronique est considérée comme destructrice. Elle est définie par une durée supérieure à 3 à 6 mois. C'est un ensemble de manifestations physiques, psychologiques, comportementales et sociales qui tendent à faire considérer la douleur persistante, quelle que soit son étiologie de départ, plus comme une maladie en soi que comme le simple signe d'un désordre physiopathologique sous-jacent [4 ; 5] et entraîne des conséquences à la fois physique, morale, sociale voire financière.

Il existe plusieurs types de douleurs chroniques : les douleurs nociceptives, neuropathiques, psychogènes ou idiopathiques [6 ; 7 ; 8].

Les douleurs nociceptives sont d'origine mécanique ou inflammatoire. Elles sont dues à la stimulation de récepteurs, les nocicepteurs. Les voies de la douleur sont alors activées à partir des récepteurs périphériques par une lésion tissulaire (mécanique, chimique, thermique, infectieuse, inflammatoire...) déclenchant la libération de substances algogènes. Le système nerveux n'est pas atteint. Elles sont secondaires à une plaie, une brûlure, un traumatisme. L'utilisation des traitements antalgiques classiques entraîne une bonne réponse et la douleur diminue lorsque les lésions tissulaires sont réparées.

Les douleurs psychogènes sont directement liées à une problématique psychologique avérée, il n'y a pas de lésion anatomique.

Les douleurs idiopathiques ou dysfonctionnelles sont : la fibromyalgie, l'algodystrophie, les algies faciales atypiques, les céphalées.

Enfin les douleurs sur lesquelles nous nous attarderons par la suite sont celles dites neuropathiques [6 ; 9]. Elles ne sont pas liées à des stimuli contrairement aux douleurs nociceptives. Elles sont définies par des douleurs initiées ou causées par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux. Il s'agit d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur.

En France, l'outil de dépistage repose sur les réponses au questionnaire DN4 fourni en annexe 1 (douleur neuropathique en 4 questions, [10]). D'après l'étude de validation, un score de 4/10 permet d'orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique avec une grande spécificité (89.9%) et sensibilité (82.9%) [11 ; 12].

B. PREVALENCE.

Plusieurs revues de la littérature sur les douleurs chroniques d'origine neuropathique ont mis en évidence que sa prévalence se situe aux alentours de 8% dans la population générale. La fréquence de ces douleurs est plus élevée dans la population féminine, augmente avec l'âge et est plus fréquente dans la population de bas milieu socio professionnel. Ces douleurs sont le plus souvent situées dans les membres inférieurs [13 ; 14 ; 15 ; 16].

Environ 26% des patients diabétiques souffrent de douleurs neuropathiques, chiffre qui augmente avec les années de manière corrélée avec l'accroissement du nombre de diabétique. Parmi les 33 millions de personnes infestée par le VIH, environ 35% souffrent de douleurs neuropathiques. Parmi les 40% des patients qui souffrent de douleurs persistantes après une intervention chirurgicale, un quart présente les caractéristiques des douleurs neuropathiques. Environ 20% des patients cancéreux souffrent de douleurs neuropathiques, ces douleurs sont liées soit à la maladie en elle-même soit aux traitements [17 ; 18].

C. PRINCIPALES ETIOLOGIES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES.

On distingue 2 types de douleurs neuropathiques : celles d'origine périphérique qui sont les plus fréquentes (90% des douleurs neuropathiques [19]) et celles d'origine centrale. Elles n'ont pas les mêmes étiologies.

1. Origine périphérique [20].

Les douleurs neuropathiques d'origine périphérique touchent les troncs nerveux ou les racines nerveuses et correspondent à une atteinte initiale du système nerveux périphérique.

Elles peuvent avoir les étiologies suivantes :

- ✓ Post traumatiques : elles résultent alors de lésions traumatiques généralement liées à un accident aigu (plaie, contusion, section du nerf) ou arrachement (accident d'auto ou de moto),
- ✓ Post-opératoire, cas de la sciatalgie neuropathique,
- ✓ Toxiques : consommation d'alcool ou de médicaments (isoniazide, cisplatine, vincristine),
- ✓ Métaboliques : effets secondaires majeurs chez le diabétique, chez l'insuffisant rénal chronique ou lors d'hypothyroïdie,
- ✓ Infectieuses (zona, VIH),
- ✓ Inflammatoires telles que le syndrome de Guillain-Barré, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé,
- ✓ Maladies auto-immunes ou hématologiques comme le lymphome, la dysglobulinémie,
- ✓ Iatrogènes (chirurgie, traitement odontologique, radiothérapie),
- ✓ Héréditaires : maladie de Fabry, amylose familiale (modification génétique qui a pour conséquence la formation de dépôts anormaux de substance « amyloïde » toxique dans les tissus et organes), neuropathie tomaculaire,
- ✓ Névralgie du trijumeau.

2. Origine centrale [20].

Les douleurs neuropathiques d'origine centrale peuvent avoir une cause :

- ✓ Médullaire : tumeur, traumatismes, hernie discale,
- ✓ Cérébrale,

- ✓ Ischémique : AVC,
- ✓ Maladie de Parkinson,
- ✓ Membre fantôme.

D. SIGNES CLINIQUES [6 ; 7 ; 11].

Les douleurs neuropathiques peuvent apparaître des mois voire des années après la blessure nerveuse. Néanmoins, la douleur, dans la majorité des cas se manifeste dans le mois qui suit la lésion. La douleur apparaît dans le territoire sensitif innervé par la structure nerveuse lésée.

Deux types de symptômes sont présents dans les douleurs neuropathiques : les signes positifs et les signes déficitaires.

1. Les symptômes positifs.

Les symptômes positifs sont les douleurs spontanées, continues ou non, les douleurs provoquées ou les paresthésies.

Les douleurs spontanées continues peuvent être superficielles et sont alors décrites comme des sensations de brûlures ou de froid douloureux. Elles peuvent également être profondes avec une impression de compression (étau). L'activité des fibres C est à l'origine des douleurs de type brûlure et de la sensibilisation des neurones spinaux, celle des fibres A δ explique les élancements et les décharges et, enfin, celle des fibres A β engendre des paresthésies et dysesthésies. Des douleurs paroxystiques sont également présentes et ressenties comme des décharges électriques ou des coups de couteau.

Les douleurs provoquées sont l'allodynie, l'hyperalgésie, l'hyperpathie et l'hyperesthésie. Elles sont déclenchées par des stimuli mécaniques, tels que les frottements ou les pressions, ou par des stimuli thermiques.

L'allodynie est une réponse douloureuse à une situation normalement indolore. Le seuil douloureux est alors abaissé et le port d'un vêtement ou un effleurement peuvent être à l'origine d'une violente douleur.

L'hyperalgésie est caractérisée par une réponse anormalement intense suite à une stimulation douloureuse.

Une hyperpathie est une réponse extrêmement intense (qualifiée d'explosive) qui se prolonge malgré l'arrêt du stimulus, dans un territoire qui déborde largement la zone stimulée.

L'hyperesthésie est une sensibilité exagérée à une stimulation.

Enfin, les paresthésies sont des sensations désagréables survenant sans cause apparente tels que des fourmillements, des picotements, des engourdissements.

Les dysthésies correspondent à une diminution ou majoration de la sensibilité.

2. Les signes déficitaires.

Ils correspondent à des déficits sensitifs qui peuvent aboutir à l'anesthésie d'une région. Ce déficit reste en général limité à la sensibilité thermique (hypoesthésie) et/ou sensibilité douloureuse (hypoalgésie).

Enfin, on peut également voir apparaître des signes vasomoteurs : une hyperhidrose, des anomalies locales de la circulation sanguine entraînant des marbrures rouges sur la peau, des lésions cyanotiques et une augmentation de la température cutanée. Ce sont des signes de dysfonctionnement du Système Nerveux Autonome (SNA). Certains troubles moteurs tels qu'une anomalie du réflexe ostéotendineux peuvent aussi être présents.

E. PHYSIOPATHOLOGIE.

1. Le système nerveux.

a) Généralités.

Le système nerveux central, représenté sur la figure 1, est composé de l'encéphale (cerveau), du tronc cérébral et du cervelet situés dans la boîte crânienne, et également de la moelle épinière qui se trouve dans le canal rachidien. Le rôle du système nerveux central est de recevoir, d'enregistrer et d'interpréter les signaux qui viennent de la périphérie.

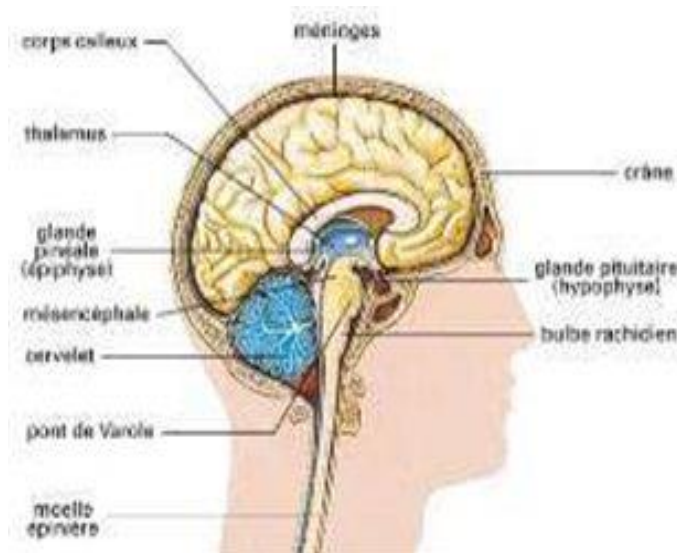


Figure 1 : Système nerveux central [21].

Le système nerveux périphérique est constitué des nerfs crâniens et spinaux, rattachés au système nerveux central. Le rôle du système nerveux périphérique est de conduire jusqu'au système nerveux central les informations issues des récepteurs périphériques de la sensibilité ou de la douleur et de transmettre les ordres émis par les centres nerveux.

b) La moelle épinière.

La moelle épinière prolonge le tronc cérébral et le bulbe rachidien jusqu'à la première vertèbre lombaire. C'est un cordon arrondi long de 40 à 45 centimètres. Les nerfs spinaux, constitués d'une racine antérieure motrice et d'une racine postérieure sensitive, sortent de chaque espace intervertébral. De la première vertèbre lombaire jusqu'au sacrum, le canal rachidien est occupé par les racines des nerfs spinaux issus de la moelle lombaire. L'ensemble des racines forme la queue de cheval. La moelle épinière est formée d'un axe de substance grise qui a la forme d'une aile de papillon entouré par la substance blanche. L'axe gris est constitué des corps cellulaires des neurones. La substance blanche est constituée par le passage des grandes voies motrices, sensitives cérébelleuse et extra-pyramidales.

Il y a deux voies sensitives :

- ✓ la voie ascendante directe de la sensibilité proprioceptive profonde (sens des positions, sensibilité vibratoire) et de la sensibilité superficielle tactile épicrotique (sens du toucher), située au niveau des cordons postérieurs de la moelle.

- ✓ la voie ascendante de la sensibilité douloureuse et thermique. Elle traverse le centre de la moelle avant de parcourir les faisceaux ascendants latéraux. Son atteinte se traduit par une diminution ou une disparition de la sensibilité à la piqûre, la douleur ou au chaud et au froid du côté opposé de la lésion.

c) *Les neurones et les nerfs.*

Les neurones, représentés sur la figure 2, sont des cellules spécialisées dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Ils sont intégrés dans des réseaux multiples. Un neurone est composé d'un corps cellulaire, de dendrites qui sont des prolongements courts, ramifiés et nombreux et d'un axone qui est le prolongement le plus long et qui se termine par des boutons terminaux. La transmission nerveuse se fait grâce à plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres, par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines.

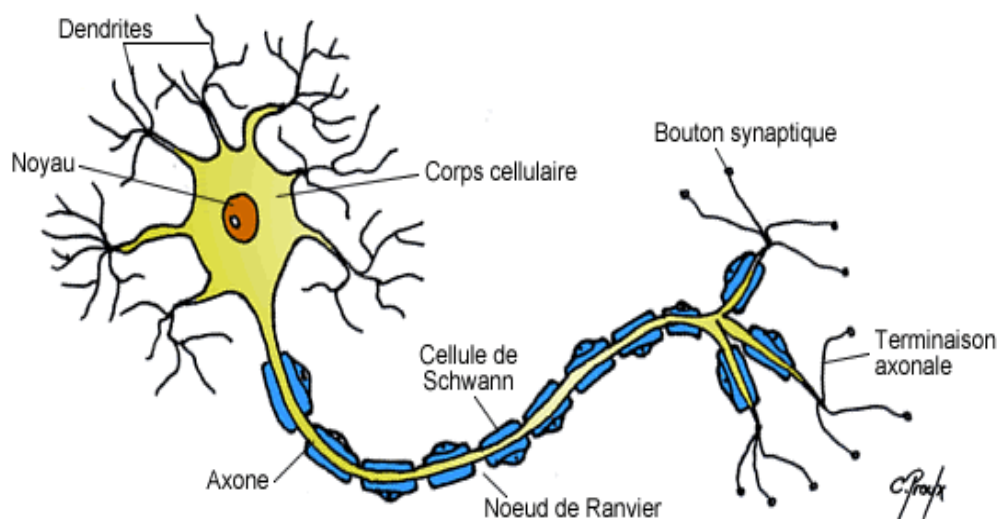


Figure 2 : Neurone [22].

La jonction entre les éléments de deux cellules est la synapse (figure 3). Elle permet d'assurer le transfert des signaux. Il existe des synapses électriques (les plus rares, elles permettent la propagation rapide des signaux électriques entre deux cellules) et des synapses chimiques qui utilisent des messagers chimiques appelés neurotransmetteurs, ils sont stockés dans les vésicules synaptiques pour transmettre l'information. Certaines synapses peuvent être mixtes. Elles font la jonction entre axones et dendrites, entre axones ou entre dendrites.

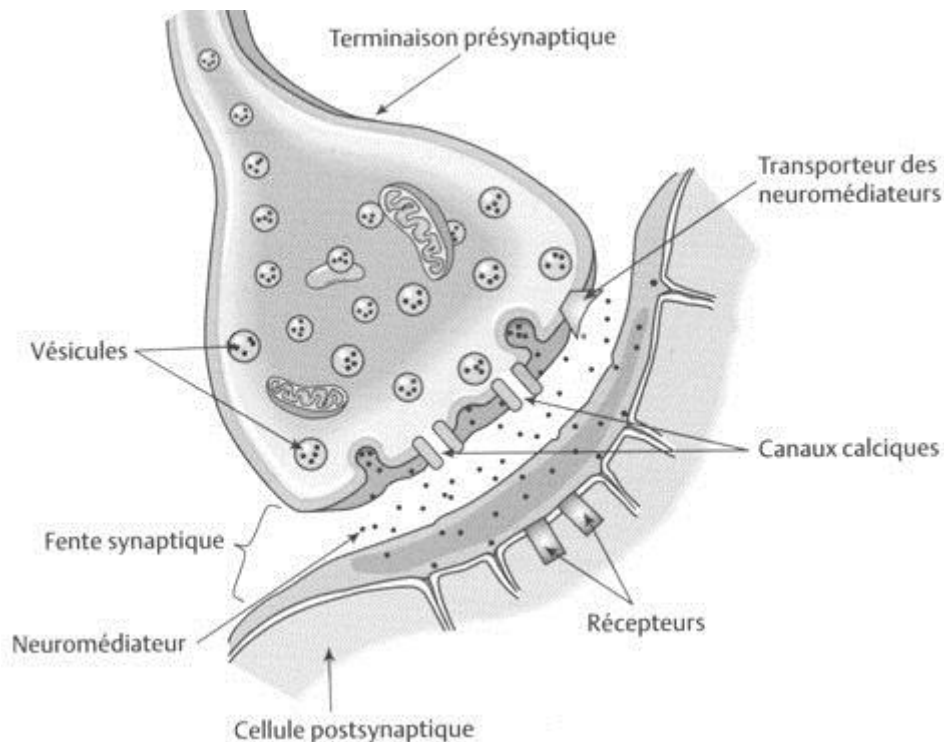


Figure 3 : schéma d'une synapse [23].

La transmission de la douleur vers la moelle épinière met en jeu des neurones nociceptifs afférents. Les nocicepteurs rejoignent les corps cellulaires des ganglions rachidiens, qui mènent à la corne dorsale de la moelle épinière. La nociception correspond au système qui permet de transmettre l'information douloureuse, de l'endroit où elle se produit jusqu'au cerveau.

Les cellules gliales forment le tissu de soutien du système nerveux. Ces cellules font le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux.

Il y a 12 nerfs crâniens qui assurent nos cinq sens, les mimiques du visage, la déglutition et la phonation. Ces nerfs sont en majorité mixtes (à la fois moteurs et sensitifs) avec une prédominance pour l'une ou l'autre de ces fonctions principales. Hormis les nerfs olfactifs et optiques, les nerfs crâniens sont des nerfs périphériques qui émergent du tronc cérébral.

d) Les voies sensorielles.

Toutes les modalités sensorielles ont des voies et des centres primaires, c'est-à-dire entièrement dédiés à cette fonction, et des voies non primaires où converge l'ensemble des

modalités. Les neurones de second ordre croisent la ligne médiane et remontent vers le thalamus. Il faut distinguer la voie lemniscale et la voie extra-lemniscale (spinothalamique), représentées sur la figure 4. La première transmet la sensibilité fine (toucher et vibration) et la sensibilité proprioceptive. La seconde transmet la sensibilité thermique et douloureuse.

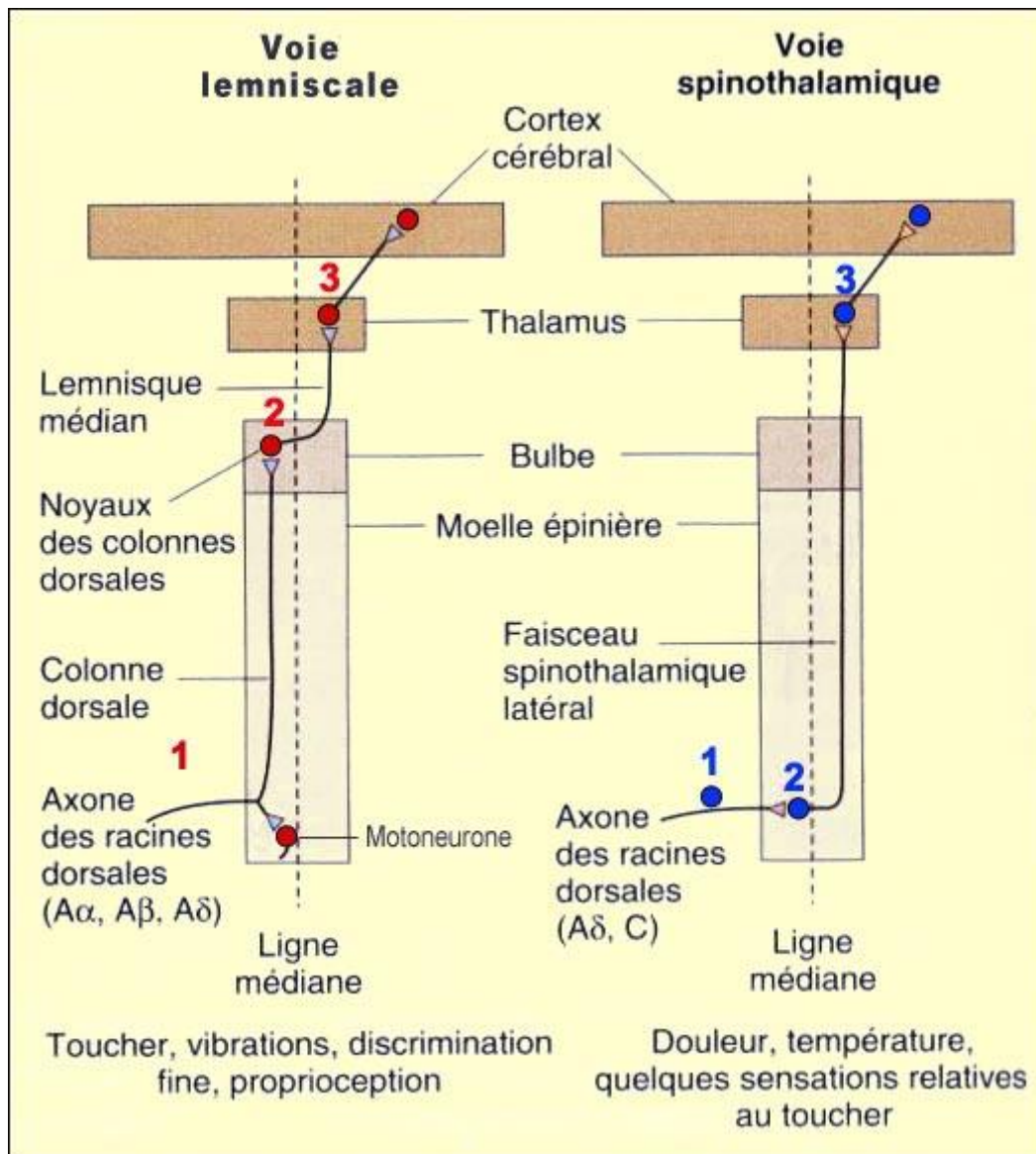


Figure 4 : Schéma des voies lemniscales et extra-lemniscale (=spinothalamique) [24].

e) Les fibres nerveuses.

Il existe plusieurs sortes de fibres. Les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ sont de gros calibre et myélinisées. Elles permettent la transmission rapide d'un message tactile. Les fibres $A\delta$ sont de petit diamètre et, elles aussi, myélinisées. Elles transmettent rapidement un message douloureux, en particulier une douleur aiguë localisée immédiate comme une piqûre. Le dernier type de

fibres rencontrées sont les fibres C. Elles ne sont pas myélinisées et sont à l'origine d'une transmission lente de l'information. Elles sont de gros calibre et interviennent dans la douleur diffuse inconfortable telle qu'une brûlure.

Ronald Melzack et Patrick Wall [25] ont émis l'hypothèse de l'existence d'un contrôle des influx douloureux par des influx non nociceptifs. Cette théorie est appelée théorie du contrôle de la porte ou «gate control» (figure 5). L'intégration et la modulation du message douloureux se feraient avant l'arrivée du signal sur la première synapse (neurone de la couche V) : lorsque l'activité des fibres A α et A β prédomine, les messages nociceptifs passent mal. Lorsque les messages nociceptifs, c'est-à-dire l'activité des fibres A δ et C prédominent, la "porte" s'ouvre davantage. Il peut alors se produire une véritable invasion centrale par des messages douloureux. La douleur résulte alors d'un déséquilibre fonctionnel dans la densité relative des messages le long des divers types de fibres.

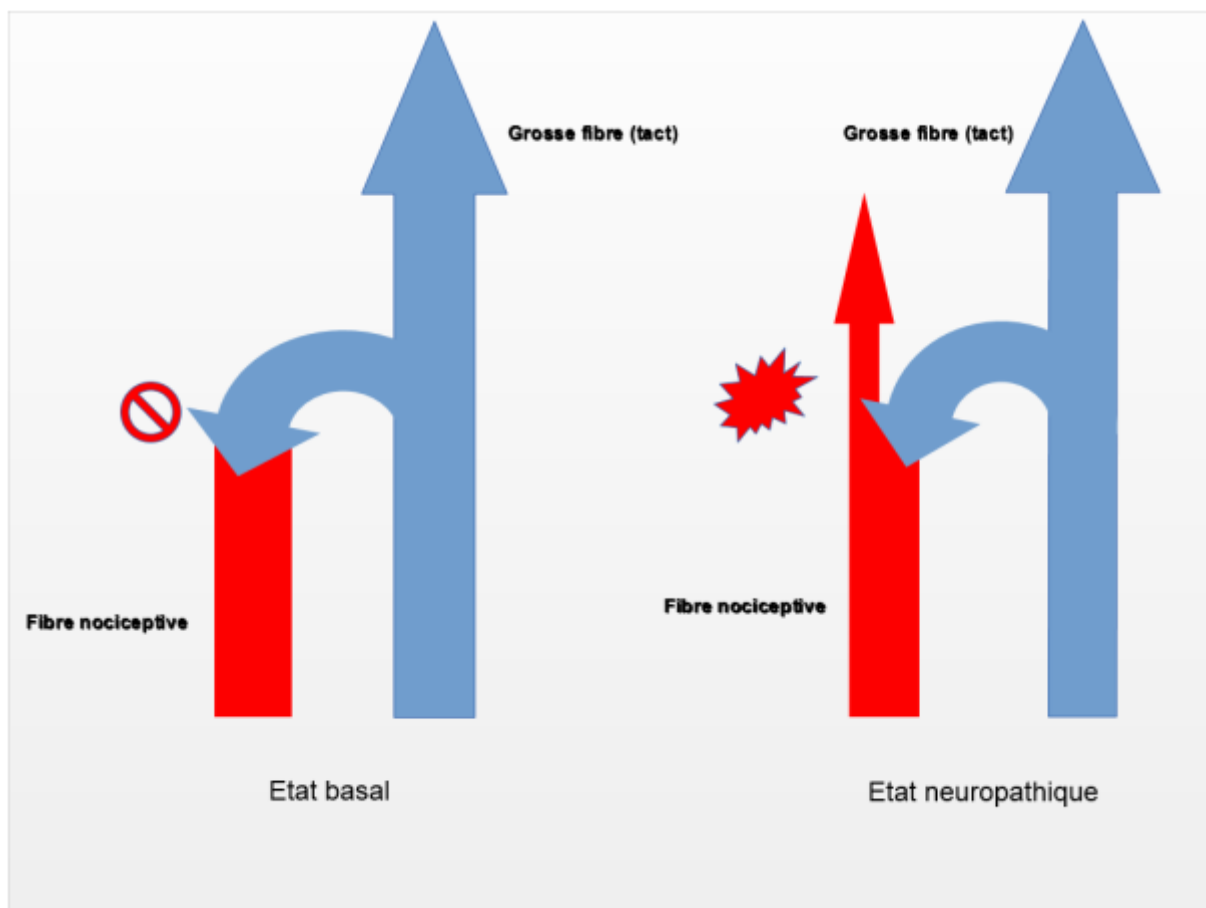


Figure 5 : schéma de la théorie du "gate control" [26].

f) Les neurotransmetteurs.

Des contrôles inhibiteurs descendants jouent un rôle important. Les deux types de transmetteurs concernés sont les monoamines (sérotonine et noradrénaline) et les opioïdes. Au niveau du noyau raphé, sont présents des neurones sérotoninergiques et au niveau du locus coeruleus, des neurones noradrénergiques. La noradrénaline agit via les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques en activant les canaux potassiques, récepteurs se trouvant dans la corne dorsale. La sérotonine entraîne une inhibition post-synaptique des cellules de la corne dorsale ainsi qu'une activation d'interneurones contenant des enképhalines (opioïdes endogènes). Ces interneurones, en retour, interviennent pré et post-synaptiquement sur les cellules de la corne dorsale. La stimulation des noyaux adrénergiques du tronc cérébral comme le locus coeruleus peut faciliter ou inhiber la transmission nociceptive. La libération spinale de noradrénaline à partir des fibres descendantes inhibe la transmission nociceptive dans la corne dorsale via les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques. Les signaux nociceptifs restants sont potentialisés par la noradrénaline dans le thalamus via des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, grâce à des signaux en provenance du locus coeruleus, ce qui augmente à la fois l'éveil phasique et l'attention à la douleur.

2. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques.

Les douleurs neuropathiques ont une origine physiologique complexe. Elles mettent en jeu plusieurs phénomènes à l'échelle cellulaire. Ceci explique la variété des symptômes cliniques observés. Dans les neuropathies centrales, l'atteinte des voies de contrôle et les réactions gliales jouent un rôle important. Lors d'une atteinte d'un nerf périphérique, les conséquences neurochimiques délétères observables dans la corne postérieure de la moelle sont plus prononcées lors d'une irritation qu'en cas de section nette. La physiopathologie des lésions nerveuses périphériques est relativement bien connue grâce à l'utilisation des modèles animaux. Il y a des mécanismes physiopathologiques communs à tous les modèles de douleurs neuropathiques :

- l'apparition de foyers d'électrogénèse anormale spontanée et provoquée au site de lésion et sur les structures de projection,
- l'hypersensibilité à de très nombreuses stimulations,
- les perturbations biochimiques affectant le taux de certains neurotransmetteurs ainsi que le nombre de leurs récepteurs.

a) Mécanismes physiopathologiques communs à toutes les douleurs neuropathiques périphériques [27].

Quelle que soit la cause, seules 10 % des lésions donnent lieu à des douleurs et aucun facteur prédictif n'entre en jeu. Un même mécanisme peut aboutir à différents symptômes et un même symptôme peut relever de plusieurs mécanismes différents. Plusieurs processus, souvent variables avec l'évolution, peuvent être mis en cause chez un même patient. De ce fait, il n'existe pas de traitement standard et efficace de façon certaine pour un patient. Chaque fois que cela est possible, la prévention reste la meilleure solution. Les douleurs neuropathiques sont une conséquence de la section ou de l'irritation d'un nerf et de la possible réactivation de la mémoire somato-sensorielle de douleurs nociceptives pré-existantes. En effet, si une stimulation nociceptive a une intensité ou durée importante, elle conduit à des phénomènes de sensibilisation du système nerveux et à l'inscription de traces mnésiques susceptibles d'être réactivées.

Après une lésion ou une irritation, il y a des perturbations morphologiques qui se traduisent par une rétractation axonale, une lésion de la myéline et une perte de neurones. Ceci altère le transport axonal d'où un changement phénotypique de certaines fibres. L'environnement ionique et l'expression génomique qui dépendent d'une activité normale sont également altérés par les modifications morphologiques.

Ces perturbations sont aussi d'ordre fonctionnel puisqu'il y a une réorganisation somatotopique spinale et supraspinale et d'ordre neurochimique à cause de la variation des taux de différents neurotransmetteurs et de la densité de leurs récepteurs. Enfin, des modifications surviennent aussi au niveau électrophysiologique : activité anormale des fibres lésées, des fibres contiguës et altération des systèmes de contrôle.

b) Mécanismes périphériques et spinaux.

(1) Dans les douleurs spontanées [27,28].

✓ L'inflammation.

Après un événement responsable d'une atteinte nerveuse directe, une réponse inflammatoire locale prononcée apparaît. Autour du site de la lésion, les neurones primaires afférents nociceptifs, les tissus endommagés, l'infiltration de cellules inflammatoires (mastocytes,

macrophages et autres cellules immunocompétentes), la vascularisation et les terminaisons sympathiques produisent une « soupe » inflammatoire. Cette « soupe » contient :

- de l'histamine,
- de la bradykinine,
- de la sérotonine,
- de l'adénosine triphosphate (stimulation des purino-récepteurs ionotropiques P2X),
- des produits issus du métabolisme de l'acide arachidonique, principale source de prostaglandines dans les tissus inflammatoires, par les voies des cyclo-oxygénases (PGE2) et des lipo-oxygénases (leucotriène B4),
- des protons,
- des facteurs de croissance nerveuse (NGF),
- des cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , facteur inhibiteur de leucémie).

Il a été mis en évidence que l'oxyde nitrique est un médiateur important de l'hyperalgésie dans le système nerveux central.

✓ CGRP (calcitonin-gene related peptide) et substance P.

Lorsque les neurones nociceptifs dégénèrent, ils libèrent de la CGRP et de la substance P. Le CGRP est sécrété conjointement à la substance P, dans la moelle épinière et en périphérie. Ces neuropeptides entraînent une vasodilatation importante, une extravasation, une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles et régulent la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les mastocytes et les leucocytes. A cause de cette inflammation, les nocicepteurs, qui sont plutôt inactifs et ne répondent pas dans des circonstances normales, peuvent présenter une sensibilité accrue (abaissement du seuil de stimulation et réponse prolongée à la stimulation) avec un accroissement du nombre de décharges spontanées. On peut observer, alors, une genèse d'activités anormales qualifiées d'ectopiques.

✓ Rôle des canaux sodiques.

Les décharges sont soit spontanées, soit provoquées par des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques (noradrénaline). Elles sont liées à une dysrégulation de la synthèse et à l'accumulation de canaux sodiques au niveau de la lésion. Deux variétés de canaux sodiques existent sur les afférences primaires : les canaux sodiques sensibles à la tétrodotoxine (TTX) et ceux qui y sont insensibles. Les premiers ont un rôle dans la genèse du potentiel d'action et se trouvent sur tous les types de fibres. Les seconds ont une cinétique plus lente. Ils ne sont présents que sur les fibres nociceptives. Après une atteinte nerveuse, ces deux types de canaux sodium s'accumulent dans le névrome et sont à l'origine d'une activité électrique anormale à cause de courts-circuits entre fibres. Cette activité électrique est rythmique pour les fibres A et désynchronisée pour les fibres C. Les canaux insensibles à la TTX, sont en surnombre et considérés comme les principaux responsables des douleurs de type brûlure. Les anesthésiques locaux, les antiarythmiques, les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques agissent sur ces récepteurs. Après des blessures des neurones primaires afférents, le changement de densité et de fonction des canaux ioniques est responsable du profil anormal des pulsions électriques et des messages afférents de la moelle épinière.

La famille des canaux sodium dépendants du potentiel comprend neuf isoformes : de Nav 1.1 à Nav 1.9, et certains isoformes (Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8, Nav 1.9), dont on connaît encore mal les fonctions physiologiques, semblent très fortement impliqués dans les douleurs neuropathiques périphériques. Ces isoformes présentent la particularité d'être uniquement exprimés dans les neurones somatosensoriels, mais pas dans les neurones centraux et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Cette distribution tissulaire permet d'envisager le développement de drogues spécifiques de ces isoformes qui pourraient être utilisées comme analgésiques en limitant les effets indésirables neurotoxiques et cardiovasculaires.

L'instabilité électrique observée est renforcée par une signalisation accrue par les canaux sodiques sensibles à la TTX avec une responsabilité du Nav 1.3. qui est dérégulé rapidement dans les ganglions de la racine dorsale et ensuite dans les neurones nociceptifs après une lésion nerveuse. Il y a en même temps une expression accrue des Nav 1.8., un canal résistant à la TTX au site de la lésion, avec une altération du seuil et de la cinétique, permettant à des cellules de ganglion de racine dorsale d'être en inflammation répétitivement suite à une

stimulation douce. Il y a aussi un rôle des canaux Nav 1.9, insensibles à la TTX dans une possible contribution dans le contrôle de l'excitabilité des neurones dans les douleurs neuropathiques, un activateur pourrait alléger la douleur.

✓ Rôle des canaux calciques.

De type N voltage dépendant, les canaux Ca^{2+} , qui jouent un rôle important dans la neurotransmission, deviennent hyperactifs et les terminaisons des neurones sensoriels contrôlent la libération de neurotransmetteurs. Ceci induit une inflammation anormale des terminaisons nerveuses spontanément ou en réponse à une stimulation et une hyperexcitabilité nerveuse.

✓ Les éphapses.

Des interactions non synaptiques entre les neurones, modifiant l'activité des neurones adjacents, surviennent dans les ganglions de la racine dorsale et augmentent l'hyperexcitabilité neuronale préexistante. Ce couplage électronique éphaptique et l'activation sont ainsi possibles entre des neurones de différentes classes, c'est-à-dire entre des fibres A δ , C et A β . Les éphapses sont des interactions pathologiques entre les fibres, c'est-à-dire une zone de contact anormal entre deux axones car se faisant latéralement et ne doivent pas être confondu avec les synapses, jonction normale entre deux neurones ou un neurone et une plaque motrice permettant le passage de l'influx nerveux, se traduisant par un message.

✓ L'allodynie.

L'allodynie mécanique peut résulter de l'interaction des fibres C et A β . Après une lésion nerveuse, environ 15 % des fibres nerveuses meurent, laissant des synapses vacantes dans la moelle. Ces synapses sont, surtout s'il y a une lésion des fibres C, investies par des fibres A β dont l'activation est alors perçue comme douloureuse. Ces fibres A β expriment alors la substance P et le CGRP, normalement exprimés par les fibres C et A δ . Un changement phénotypique peut contribuer à une action anormale et pronociceptive après une stimulation inoffensive. Ainsi, au niveau des fibres A β , dont le seuil d'activation est bas, un stimulus mécanique peut provoquer la libération de substance P, de CGRP et de facteurs neurotrophiques dans la corne dorsale générant un état d'hyperexcitabilité centrale. Après une lésion nerveuse périphérique, une germination des fibres collatérales des axones sensoriels adjacents intacts dans la peau, dans des secteurs dénervés, peut se produire. Aussi, les terminaisons nerveuses des neurones primaires afférents endommagés peuvent germer avec

une formation de neurones qui sont des modèles aberrants de fibres nerveuses périphériques avec des propriétés fonctionnelles changées, qui peuvent se manifester par une inflammation anormale survenant spontanément ou en réponse à une stimulation.

✓ Rôle du système nerveux sympathique.

Dans les douleurs neuropathiques, il peut également y avoir une participation du système nerveux sympathique. Suivant les dommages des neurones primaires afférents myélinisés, une germination des axones sympathiques peut apparaître dans ces neurones et les ganglions de la corne dorsale. Ces nouvelles connexions augmentent l'activité anormale des cellules ganglionnaires de la corne dorsale. Chez certains malades, l'activité spontanée anormale des afférences est entretenue par le système nerveux sympathique efférent. Lorsqu'il se produit une lésion nerveuse incomplète, des récepteurs α -adrénergiques apparaissent sur les fibres lésées et leurs corps cellulaires, mais aussi sur les fibres voisines intactes. L'activation des récepteurs α_1 -adrénergiques déclenche une électrogenèse anormale, alors que celle des récepteurs α_2 -adrénergique hyperpolarise ces fibres. A l'opposé, si une lésion nerveuse est complète, on observe alors une chute de la densité des récepteurs α -adrénergiques. La composante « douleur sympathico-dépendante » n'est donc présente que dans les lésions nerveuses partielles, et sa contribution aux douleurs du patient est attestée par l'efficacité des blocs sympathiques ganglionnaires ou périphériques intraveineux.

✓ Balance excitation/inhibition.

L'activité électrique spontanée peut également prendre naissance sur les neurones nociceptifs spinaux. L'activité de ces neurones est la conséquence d'une balance entre les influences excitatrices et inhibitrices, d'une élévation du taux d'anti-opioïdes et parfois de la perte d'interneurones par un mécanisme d'excitotoxicité. Ces influences excitatrices et inhibitrices sont la diminution du taux de GABA, du taux d'opioïdes, et des modifications complexes, suivant le type de lésion, du taux de récepteurs aux opioïdes, aux catécholamines et aux acides aminés excitateurs. De plus, les neurones spinaux sont souvent le siège d'une sensibilisation préalable, soit à cause de douleurs nociceptives préexistantes, soit à cause de l'activité électrique anormale générée au site de lésion nerveuse. Ces neurones vont donc à la fois avoir une activité spontanée et réagir exagérément à toute stimulation périphérique. Ceci permet de comprendre le potentiel antalgique des substances qui augmentent l'inhibition, comme la clonidine, les inhibiteurs de la recapture des amines biogènes ou les produits GABA-like.

La figure 6 synthétise la cascade d'événements qui se produisent au sein d'une synapse entre neurones primaires et secondaire.

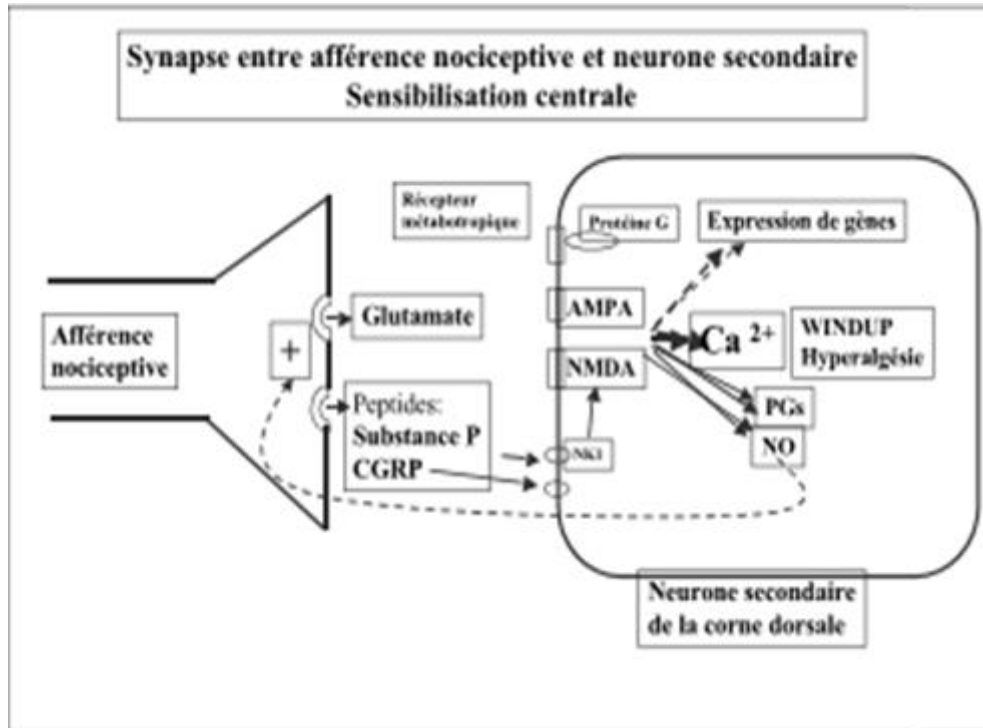


Figure 6 : schéma d'une synapse entre afférence nociceptive et neurone secondaire [26].

(2) Dans les douleurs provoquées [27 ; 29].

L'hyperalgésie mécanique est due à une réponse exagérée à un influx véhiculé par les fibres A β . Cette réponse démesurée peut être la conséquence d'une sensibilisation de neurones spinaux, d'un phénomène de désinhibition, d'une réorganisation du site de projection des fibres A β ou d'un changement phénotypique de ces fibres qui acquièrent alors des propriétés de nocicepteurs. L'hyperalgésie mécanique accompagne souvent les douleurs spontanées mais l'allodynie peut survenir seule.

La sensibilisation des neurones spinaux est due à l'activation des voies afférentes et à l'effet du glutamate sécrété sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate ou NMDA et sur les récepteurs métabotropiques mGlu₁, mGlu₂... qui seraient responsables d'influx nociceptifs au niveau thalamique. Cette sensibilisation se manifeste par un accroissement du champ récepteur périphérique, un abaissement du seuil d'activation, une réponse accrue à tout influx

excitateur, et une moindre réactivité aux influx inhibiteurs. L'hyperalgésie mécanique dynamique est atténuée par les antagonistes NMDA.

L'hyperalgésie thermique serait plutôt le résultat d'une sensibilisation des afférences intactes, par les neurotransmetteurs libérés lors de l'activation antidromique (activation dans la racine sensitive qui va de la moelle épinière vers la périphérie) des fibres lésées.

c) Mécanismes au niveau central [27].

Une lésion nerveuse aboutit à des modifications fonctionnelles et une sensibilisation, ce qui a pour effet une hyperexcitabilité des neurones centraux responsables de douleurs neuropathiques. Des modifications histologiques sont également présentes. Elles conduisent en premier lieu à la destruction d'interneurones inhibiteurs provoquant aussi une hyperexcitabilité des neurones centraux. Elles sont aussi responsables d'une réorganisation des terminaisons des afférences primaires dans la corne postérieure de la moelle. Ceci induit une activation des neurones nociceptifs par des stimulations non nociceptives et donc des douleurs neuropathiques.

(1) Molécules libérées et leurs récepteurs.

Dans des circonstances normales, un stimulus douloureux entraîne la libération d'acides aminés excitateurs comme le glutamate et l'aspartate, de neurotrophines dont le brain derived neurotrophic factor (BDNF), et de peptides tels que la substance P, la neurokinine A et le CGRP. Cette libération se fait à partir des terminaisons de fibres nociceptives A δ et C de la corne dorsale. Le BDNF active les récepteurs à activité tyrosine-kinase (RTK) de type B. La substance P et la neurokinine A interagissent respectivement avec les récepteurs à la neurokinine 1 et 2 et contribuent à la sensibilisation de la corne dorsale. Le CGRP, responsable de l'influx calcique via les canaux calciques voltage-dépendants de type L, retarde le métabolisme de la substance P et augmente la libération de celle-ci et d'acides aminés excitateurs. Ainsi, le CGRP renforce le processus de sensibilisation. Les acides aminés excitateurs, surtout le glutamate, interagissent avec les récepteurs ionotropes comme le récepteur AMPA (acide α -amino 3hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique), le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et le récepteur kaïnate aussi bien qu'avec les récepteurs métabotropiques au glutamate agissant via la protéine G pour solubiliser les seconds messagers.

(2) Glutamate.

Le glutamate affiche une plus grande affinité pour le récepteur NMDA que pour le récepteur AMPA. Le récepteur NMDA est bloqué par le magnésium et inactif. Les ions Mg^{2+} bloquent le canal à l'état ouvert, empêchant ainsi l'entrée dans la cellule des cations monovalents et des ions Ca^{2+} , il requiert donc au moins deux conditions pour son activation : la présence de deux ligands, le glutamate et la glycine ou la D-sérine d'une part, et une dépolarisation suffisante de la membrane pour lever le blocage dû au magnésium d'autre part. Après un stimulus nociceptif, la libération de glutamate engage des récepteurs AMPA postsynaptiques avec ouverture de canaux sodiques et calciques responsables d'un influx de sodium et de calcium et entraîne un potentiel d'excitation post-synaptique rapide et initial durant quelques millisecondes. Par la suite, les canaux calciques voltage-dépendants sont activés et la dépolarisation se produit.

Une stimulation intense ou persistante par le glutamate crée une dépolarisation cumulative qui conduit au déplacement de l'ion Mg^{2+} du récepteur NMDA et une augmentation du temps durant lequel le récepteur NMDA couplé au canal ionique reste ouvert. A ce moment, le glutamate exerce un double effet d'excitation en se liant aux récepteurs AMPA et NMDA. L'activation des récepteurs NMDA couplés aux canaux ioniques aboutit à la dépolarisation cellulaire et induit un influx calcique. L'augmentation du niveau de calcium intracellulaire, due à une activation des canaux calciques voltage-dépendants, active différentes protéines kinases dont la protéine kinase C, conduisant à la phosphorylation des récepteurs NMDA et à la diminution du blocage par le magnésium. Ces altérations peuvent augmenter le signal de transduction responsable d'une plus grande force synaptique. En fait, l'activation des récepteurs NMDA présynaptiques des terminaisons centrales des neurones primaires afférents induit une libération de substance P et les acides aminés excitateurs améliorent l'excitabilité de ces neurones de second ordre dans la corne dorsale. Les récepteurs métabotropiques au glutamate sont ainsi impliqués et responsables d'une libération de calcium plus importante. La stimulation de récepteurs NMDA, responsable de l'augmentation de l'excitation sur une longue durée des neurones de la corne dorsale, produit une sensibilisation centrale.

(3) Influx nerveux.

Les influx nociceptifs sous le seuil sont capables d'activer des neurones post-synaptiques de second ordre.

La sensibilisation centrale se manifeste comme :

- une hyperalgésie : une réponse exagérée ou amplifiée à un stimulus nociceptif,
- une hyperalgésie secondaire : propagation de sensibilité douloureuse au-delà du site de lésion,
- une réduction du seuil de perception de la douleur.

De plus, l'influx des fibres C conduit à une augmentation progressive de l'excitabilité pendant le trajet du stimulus avec un flot de décharges de potentiel d'action. Une fois ce phénomène de flot initié, le « blocus » de l'influx de nociception périphérique peut ne pas arrêter complètement l'inflammation des neurones de la corne dorsale.

(4) L'allodynie.

En réponse aux lésions nerveuses périphériques, les fibres A β germent dans les couches superficielles de la corne dorsale. Elles créent alors des contacts inappropriés avec des neurones nociceptifs, avec un échappement des interneurons inhibiteurs et des voies descendantes. Ce « recablage » peut conduire à ressentir comme douloureuses des stimulations qui normalement ne le sont pas. Ce qui explique pourquoi des stimuli mécaniques de faible intensité, comme effleurement de la peau, activant les fibres A β , peuvent entraîner une hyperexcitabilité neuronale provoquant une douleur de type allodynie mécanique.

(5) L'inflammation.

Après une lésion nerveuse de la microglie périphérique, les oligodendrocytes et les astrocytes de la corne dorsale (cellules gliales du système nerveux central), sont activés dans les 24 heures suivant la lésion, par l'intermédiaire de TNF- α et IL-6. Ils libèrent alors des médiateurs proinflammatoires qui modulent le processus de douleur, avec comme conséquence la libération présynaptique de neurotransmetteurs ou une excitabilité post-synaptique. Les neurotrophines, tels que le NGF et le BDNF, et le facteur neurotrophique dérivé de la glie sont alors libérés et amplifient la douleur. Après l'activation de la microglie, un mécanisme d'automultiplication des cytokines est initié. Ce phénomène est responsable d'une cascade de réponses inflammatoires dans le système nerveux central. La glie activée augmente la libération de neurotransmetteurs nociceptifs et l'excitabilité des neurones nociceptifs de second ordre créant une variation des douleurs généralisées dans le système nerveux central.

L'étude du rôle possible de ces cellules pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires.

(6) Conséquences au niveau des gènes.

Si la cadence des stimuli nociceptifs est élevée, des changements se produisent au niveau de la régulation des gènes dans les neurones centraux : induction de nouvelles protéines et effets à plusieurs niveaux de l'expression des protéines existantes incluant la dynorphine et la substance P.

Ce phénomène, potentiellement irréversible, de sensibilisation centrale dépendant de la transcription peut induire des changements morphologiques et phénotypiques permanents. Il serait alors responsable de la douleur persistante des patients, et partiellement indépendants des influx nocifs périphériques.

(7) Rôle inhibiteur du GABA.

Le récepteur NMDA est responsable de l'initiation de l'hyperalgésie et, également, de l'entretien des douleurs neuropathiques. On a longtemps considéré que les excitations étaient la clé des douleurs neuropathiques. La perte du contrôle inhibiteur spinal sur l'influx des neurones primaires afférents dans la corne dorsale amplifie les processus d'hyperexcitabilité neuronale. L'inhibition GABAergique et/ou des interneurones glycinergiques maintient un état tonique d'inhibition. Parallèlement, ces interneurones activés conduisent à une pulsion inhibitrice quand ils sont stimulés par la venue d'un signal douloureux. Le GABA, neurotransmetteur le plus inhibiteur dans les interneurones des couches superficielles de la corne dorsale, cible les récepteurs GABA-A, ligands du fonctionnement du canal chlorure interagissant avec les benzodiazépines, ainsi que les récepteurs GABA-B couplés à la protéine G interagissant avec le baclofène qui inhibe la libération de glutamate et de substance P.

Lorsqu'il y a inflammation, il a été mis en évidence une augmentation de l'inhibition GABAergique dans les fibres C de la corne dorsale. Dans les douleurs neuropathiques, la diminution de libération de GABA réduit l'inhibition par le récepteur GABA-A pré-synaptique et post-synaptique, ce qui module l'excitabilité des neurones de la corne dorsale. De plus, une diminution de la densité des récepteurs GABA est reconnue comme responsable d'une diminution de l'influence fonctionnelle sur les neurones afférents primaires centraux. La libération massive, après une lésion nerveuse, d'acides aminés excitateurs au niveau des récepteurs NMDA sur ces interneurones peut conduire à l'apoptose (mort cellulaire).

Un autre système inhibiteur important dans le mécanisme de la douleur est l'analgésie via les récepteurs opioïdes. Dans les douleurs neuropathiques, l'activation des récepteurs NMDA augmente l'excitation dans les systèmes de transmission de la douleur, requérant alors plus d'opioïdes pour l'analgésie. Malgré l'inhibition du signal nociceptif, après administration d'opioïdes, le processus d'excitation neuronal, responsable de l'induction et du maintien des douleurs neuropathiques est toujours présent. Diminuer l'excitation en utilisant les antagonistes de récepteurs NMDA, tout en renforçant les mécanismes inhibiteurs par l'utilisation d'opioïdes, pourrait maîtriser les douleurs neuropathiques.

(8) La cholécystokinine.

Certains événements pathologiques peuvent conduire à une sensibilité moindre aux opioïdes dans les douleurs neuropathiques. La cholécystokinine (CCK), par exemple, interfère avec le taux endogène d'opioïdes dans la moelle épinière normale. Dans les douleurs inflammatoires, la libération de CCK, responsable d'une inhibition du mécanisme inhibiteur des récepteurs μ aux opioïdes, est diminuée, ce qui aboutit à une analgésie améliorée après une administration d'opioïdes. Après une lésion nerveuse, l'augmentation de la synthèse et de la libération de CCK, dans les interneurons excitateurs de la corne dorsale, pourrait avoir un rôle dans la diminution de l'efficacité des opioïdes dans les douleurs neuropathiques.

(9) Les voies modulatrices descendantes.

Les structures anatomiques (substance grise périaqueducule, *locus coeruleus*, noyau raphé et quelques noyaux de la formation bulbaire réticulaire) donnent naissance à des voies descendantes modulatrices. Ces voies peuvent majorer ou minorer le signal douloureux. Les voies noradrénergiques qui proviennent du *locus coeruleus*, jouent un rôle anti-nociceptif par le biais d'une diminution de libération de substance P, grâce à l'activation des récepteurs α -adrénergiques localisés dans la corne dorsale. La stimulation du noyau raphé a mis en évidence des propriétés anti-nociceptives dans des expérimentations comportementales. De plus en plus de preuves attestent que les voies sérotoninergiques descendantes jouent un double rôle, à la fois dans l'inhibition mais aussi dans le renforcement des processus nociceptifs dans la corne dorsale. La transmission d'un signal douloureux de la périphérie vers la corne dorsale et les centres supraspinaux constitue une cascade complexe d'évènements. La transformation de douleur aiguë en douleur chronique implique probablement l'activation du récepteur NMDA ainsi que des changements phénotypiques, une réorganisation structurale de la corne dorsale et la perte de circuits d'inhibition.

L'identification des mécanismes moléculaires du signal nociceptif dans les neurones primaires afférents, les neurones de second ordre de la corne dorsale et au-delà permettent d'envisager une approche rationnelle des traitements des douleurs neuropathiques et une sélection de nouvelles cibles pour les nouvelles drogues analgésiques.

F. PHARMACOLOGIE DE LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS.

Peu de traitements antalgiques spécifiques des douleurs neuropathiques existent à l'heure actuelle. Nous développerons donc dans cette partie les différents traitements de la douleur existants en précisant ceux qui bénéficient d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques.

1. Traitements médicamenteux.

L'OMS a défini trois paliers dans le traitement de la douleur [30].

Le palier 1 est défini pour des douleurs légères à modérées, les traitements préconisés sont les antalgiques non opioïdes, paracétamol et les AINS.

Le palier 2 est défini pour des douleurs modérées à sévères, les traitements préconisés sont les opioïdes faibles en association ou non avec le paracétamol et les AINS.

Le palier 3 concerne les douleurs intenses, le traitement de référence sont les opioïdes forts.

a) Les antalgiques « classiques ».

(1) Antalgiques de palier 1 :

- ✓ Le paracétamol.

Le mécanisme d'action du paracétamol repose sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du SNC ainsi que sur le blocage de l'influx nerveux périphérique.

La dose usuelle d'utilisation du paracétamol chez l'adulte est de 325 à 1000 mg par prise toutes les 6 heures.

- ✓ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les AINS inhibent l'action de l'enzyme cyclooxygénase (COX), ce qui entraîne une augmentation des précurseurs des prostaglandines au niveau central et périphérique. Les principaux sont présentés dans le tableau 1.

Célécoxib	Célébrex®	200mg/jour ou 100mg toutes les 12h Dose max : 400mg/j
Diclofénac	Voltarene®	50 mg toutes les 8h Dose max : 150mg/j
Ibuprofène	Advil®, Spifen®	400mg toutes les 4 à 6h Dose max : 3200mg/j
Indométhacine	Chrono-indocid®, indocid®	25 à 50mg toutes les 6h Dose max : 150mg/j
Kétorolac	Acular®	IV/IM 15 à 30mg toutes les 6h Dose max : 5 injections par jour
Acide méfénamique	Ponstyl®	250mg toutes les 6h Dose max : 1000mg
Méloxicam	Mobic®	7.5 à 15 mg :j Dose max : 15mg
Naproxène	Apranax®, antalnox®, naprosyne®	250mg toutes les 8h ou 500mg toutes les 12h Dose max : 1000mg/j
Sulindac	Arthrocline®	150 à 200mg toutes les 12h Dose max : 400mg

Tableau 1 : AINS et leur posologie.

✓ Les antalgiques adjuvants : corticostéroïdes.

L'analgésie est liée à la réduction de l'œdème lié à la tumeur, à l'effet anti-inflammatoire et à une action directe sur les effets nociceptifs au niveau du SNC.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier 1 tels que le paracétamol et les AINS [31]. De plus, les AINS augmentent le risque thrombotique, donc de troubles cardiovasculaires, et le risque d'ulcères gastriques.

(2) Antalgiques de palier 2.

✓ La codéine.

C'est un opioïde. Elle exerce son action antalgique par transformation, par le CYP2D6, en morphine qui agit au niveau des récepteurs aux opioïdes de type μ .

On la trouve associée à d'autres médicaments antalgiques, comme le paracétamol : Codoliprane®, Klipal®, Dafalgan Codéiné® ;

La dose habituelle est de 15 à 60 mg toutes les 4 à 6 heures.

Il est contre-indiqué de l'utiliser avec des agonistes-antagonistes morphiniques tel que la buprénorphine, la nalbuphine ou la pentazocine car il y a compétition dans le blocage des récepteurs morphiniques et donc diminution de son efficacité avec possible apparition d'un syndrome de sevrage.

✓ Le tramadol [32].

C'est un antalgique opioïde mineur d'action centrale, agoniste μ et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Il est recommandé en 2ème intention ou en 1ère intention en cas de crise douloureuse ou douleur inflammatoire associée et possède une AMM pour les douleurs modérées ou intenses.

On trouve les spécialités Topalgic®, Contramal®, Zamadol®.

La dose usuelle est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400mg/j pour les formes à libération immédiate et de 100 mg/j sans dépasser 300 mg/j pour les formes à libération prolongée.

(3) Antalgiques de palier 3.

Ce palier est constitué des opiacés. Leur mécanisme d'action est la formation d'une liaison avec les récepteurs opioïdes au niveau central et donc une inhibition de l'influx ascendant de la douleur, altérant ainsi la perception et la réponse à la douleur. La plupart des études ont été effectuées dans la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes. Mais l'efficacité des traitements semble similaire pour la plupart des étiologies. L'efficacité des opioïdes forts est établie sur la DN périphérique. Pour obtenir une efficacité, les doses doivent être élevées. Aussi la prescription des opioïdes forts ne se fait qu'après échec des autres traitements disponibles [33, 34].

✓ La morphine : Skénan®, Actiskénan®.

Elle est recommandée en cas d'échec des traitements précédents, possède une AMM dans les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques en particulier pour les douleurs d'origine cancéreuse.

Les doses varient entre 5 et 30 mg toutes les 3 à 4 heures pour la voie orale, entre 5 et 10 mg toutes les 3 à 4 heures pour la voie IM, entre 1 et 2.5 mg toutes les 5 minutes pour la voie IV et entre 10 et 20 mg toutes les 4 heures pour la voie rectale.

✓ L'oxycodone : Oxycontin®, Oxynorm®.

Elle est recommandée, toujours en cas d'échec des traitements de palier II et possède une AMM dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Les doses sont comprises entre 5 et 10 mg toutes les 4 à 6 heures pour les formes à libération immédiate et entre 10 et 20 mg toutes les 12 heures pour les formes à libération prolongée.

✓ Le Fentanyl.

En IV, la dose usuelle est de 25 à 50 µg/h. En IM, la dose usuelle est de 50 à 100 µg toutes les 1 à 2 heures. En patch (voie transdermique), la dose est de 25 µg/h toutes les 72 heures.

✓ La méthadone.

En France, cet agoniste n'a pas d'AMM dans la prise en charge de la douleur, mais uniquement comme traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés. En cas de douleur aiguë, la dose utilisée est de 2.5 à 10 mg toutes les 3 à 4 heures, en cas de douleurs chroniques, les doses varient entre 5 et 20 mg toutes les 6 à 8 heures.

Il n'existe pas de dose maximale à proprement parler lors de l'analgésie. La dose est augmentée jusqu'à l'apparition de l'effet antalgique ou d'effets indésirables.

Ces traitements conduisent de manière systématique à des effets indésirables de type constipation. Les fortes doses peuvent entraîner une dépression respiratoire et l'effet sédatif de ces molécules est renforcé par l'alcool.

b) Les antidépresseurs [26 ; 27 ; 35].

Les antidépresseurs sont des thérapeutiques de référence dans les DN, surtout dans les DN périphériques. Il a été démontré qu'ils présentent une activité analgésique propre, qui est indépendante de leur effet sur la dépression.

Cet effet antalgique réside dans la stimulation des voies inhibitrices descendantes, en augmentant la libération de noradrénaline et de sérotonine.

(1) Les antidépresseurs tricycliques (TCAs).

Certains TCAs ont démontré leur efficacité et obtenu une AMM pour les DN [36 ; 37]. Leur mécanisme d'action est d'inhiber la recapture de la noradrénaline, ce qui permet d'augmenter sa concentration dans la fente synaptique. Les molécules utilisées sont :

- ✓ L'amitriptyline, Laroxyl® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 150 mg par jour.
- ✓ L'imipramine, Tofranil® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 125 mg par jour.
- ✓ La clomipramine, Anafranil® : recommandée en 1^{ère} intention à une posologie de 25 à 150 mg par jour.

La maprotiline (Ludimil®) n'a pas d'AMM mais possède une « présomption d'efficacité » ; elle est recommandée en 2^{ème} intention.

(2) Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : IRSNA.

- ✓ La duloxétine, Cymbalta® : recommandée en 1^{ère} intention dans la polyneuropathie douloureuse du diabétique, possède une AMM pour les DN périphériques chez l'adulte à une posologie de 60 à 120mg par jour.
- ✓ La venlafaxine, Effexor® : recommandée en 2^{ème} intention dans la polyneuropathie sensitive mais ne possède pas d'AMM.

c) Les antiépileptiques [38].

Les antiépileptiques ont la capacité de diminuer l'excitation neuronale par différents moyens :

- ✓ Blocage des canaux calciques voltage dépendant des membranes neuronales (gabapentine et prégabaline)
- ✓ Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants des membranes neuronales (carbamazépine, lamotrigine, valproate, oxcarbazépine, phénytoïne)
- ✓ Augmentation de la transmission GABAergique (gabapentine, barbituriques, valproate, vigabatrin)
- ✓ Inhibition de la libération de glutamate (phénobarbital, topiramate)
- ✓ Blocage du récepteur NDMA

(1) La gabapentine [6 ; 26 ; 27 ; 39 ; 40].

Elle est à l'heure actuelle le traitement de première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques, principalement dans les douleurs post zoostériennes et dans les neuropathies diabétiques pour lesquelles elle possède l'AMM.

C'est un analogue du GABA. Elle bloque les canaux calciques voltage-dépendants des membranes neuronales, augmente la transmission GABAergique. Elle présente l'avantage d'être plutôt bien tolérée et avec peu d'interactions médicamenteuses car non métabolisée par le foie et non inducteur enzymatique.

Il existe deux grandes indications pour cette molécule :

- ✓ L'épilepsie : chez l'adulte et l'enfant, dans les crises partielles en monothérapie ou en association.
- ✓ Les douleurs neuropathiques.

En effet, la gabapentine possède un grade A de recommandation, c'est-à-dire qu'il existe des preuves scientifiques d'efficacité dans plusieurs étiologies. Elle possède donc une AMM pour les douleurs neuropathiques de l'adulte et est recommandée en 1ère intention.

Son efficacité a été confirmée dans les polyneuropathies douloureuses du diabète et les douleurs post-zostériennes, associée à des effets bénéfiques sur le sommeil et la qualité de vie.

Des résultats moins concluants ont été observés en ce qui concerne les DN du cancer et des lésions nerveuses traumatiques, les douleurs fantômes, les DN du VIH.

La gabapentine est efficace sur la douleur continue de type brûlure et les douleurs paroxystiques. Il semble qu'elle possède des effets bénéfiques sur l'allodynie au frottement et au froid.

Pour les adultes, le traitement peut être instauré par une titration de dose, il est conseillé, pour augmenter la tolérance, de débiter le traitement par une dose de 300 mg répartie en 3 prises égales. Ensuite la dose peut être augmentée de 300 mg par jour tous les 2 à 3 jours pour atteindre la dose maximale de 3 600 mg par jour. Le délai minimum pour atteindre 1 800 mg par jour est donc d'une semaine ; pour 2 400 mg, de deux semaines et de trois semaines pour la dose maximale.

L'hypersensibilité à la gabapentine ainsi que les idées suicidaires sont les deux contre-indications.

Les effets indésirables les plus fréquents de la gabapentine sont :

- des troubles neuropsychiques avec somnolence, asthénie, trouble de l'équilibre, céphalées ;
- nausées, vomissements, sensations de nez bouché, œdèmes périphériques ;
- prise de poids.

(2) La prégabaline [6 ; 26 ; 27 ; 39 ; 40].

C'est un analogue de la gabapentine. Elle inhibe la libération de neurotransmetteurs excitateurs. De structure très semblable, la prégabaline a le même profil pharmacologique que la gabapentine, mais des études ont montré qu'elle avait une activité antalgique plus puissante sur modèle animal.

Cela serait dû à une affinité plus importante pour les canaux calciques pré-synaptiques et notamment pour la sous unité $\alpha 2\text{-}\delta$, récepteurs qui induisent via un afflux de calcium, la libération de neuromédiateurs excitateurs.

Comme pour la gabapentine, la prégabaline renforce l'action inhibitrice du GABA et intervient également sur l'excitabilité des neurones au niveau des canaux sodiques voltage dépendants en réduisant l'influx du calcium.

La prégabaline possède un grade A de recommandation, comme la gabapentine. Elle est recommandée en 1ère intention. Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans les

douleurs post-zostériennes, polyneuropathies douloureuses du diabète et les douleurs centrales d'origine médullaire.

De plus faibles résultats ont été observés dans les neuropathies post-traumatiques. Dans le cas des DN centrales après AVC, neuropathies du VIH et radiculopathies lombo-sacrées, des résultats négatifs ont été rapportés.

Une amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété a été rapportée.

Pour les DN, le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en 2 ou 3 prises.

En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours et peut, si nécessaire, être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Les effets indésirables les plus communs sont :

- l'augmentation de l'appétit, la prise de poids ;
- les confusions mentales, les étourdissements, l'irritabilité, les troubles de la mémoire ;
- les troubles de la vision, de la libido, de l'érection ;
- la sécheresse de la bouche, du nez ;
- la constipation, les vomissements, des flatulences.

Chez les patients diabétiques une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients ayant une augmentation de poids.

Les interactions à noter sont la potentialisation possible par la prégabaline des effets de l'alcool et des benzodiazépines, du fait de l'effet sédatif accru.

(3) La carbamazépine [6 ; 26 ; 27 ; 40].

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, en diminuant la libération de glutamate et donc en jouant un rôle stabilisateur au niveau des membranes neuronales. Elle augmente la quantité de GABA, diminue le nombre de récepteurs à la dopamine de type D2 et augmente la concentration en sérotonine par inhibition de sa recapture. Bien qu'elle possède une AMM pour le traitement des névralgies du trijumeau et

du glossopharyngien, ainsi que pour le traitement des DN chez l'adulte, son efficacité n'a été suggérée que par des études anciennes. Elle possède un grade B selon les recommandations internationales.

Pour la douleur, la posologie initiale est de 200 à 400 mg par jour en 2 prises pour les formes LP, et en 2 ou 3 prises pour les autres.

Il faut augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur, puis diminuer progressivement jusqu'à la plus petite dose efficace. Un hémogramme doit être réalisé avant toute instauration, puis une fois par semaine le premier mois ainsi qu'un bilan hépatique.

Les principales contre-indications sont :

- ✓ L'hypersensibilité à la carbamazépine ou aux excipients,
- ✓ La présence d'un bloc auriculo-ventriculaire par défaut de transmission de l'influx électrique entre les oreillettes et les ventricules du cœur,
- ✓ Des antécédents d'hypoplasie médullaire,
- ✓ Une agranulocytose,
- ✓ Des antécédents de porphyrie hépatique,
- ✓ Une occlusion intestinale,
- ✓ L'association au saquinavir (Invirase®) et au voriconazole (Vfend®)
- ✓ L'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les vertiges, céphalées, la somnolence, la fatigue, la diplopie, les troubles de l'accommodation ou encore l'ataxie.

La carbamazépine est déconseillée en association avec les contraceptifs oraux, la clozapine, l'isoniazide, le lithium, les macrolides, les rétinoïdes ainsi que le valpromide et l'alcool.

C'est un inducteur du cytochrome P450.

(4) L'oxcarbamazépine [6 ; 26 ; 27 ; 40 ; 41 ; 42].

C'est une molécule de la famille des carboxamides, sa structure ressemble beaucoup à celle de la carbamazépine, mais ce n'est pas un de ses métabolites.

Ses effets sont essentiellement dus à son métabolite actif le DMH, un dérivé monohydroxylé.

L'oxcarbazépine et son métabolite bloquent les canaux sodiques voltage-dépendants, tout en réduisant la transmission du glutamate, ce qui stabilise les membranes neuronales hyperexcitées, inhibe les décharges neuronales répétitives et diminue la propagation de l'influx synaptique.

Il est possible qu'une augmentation de la conductance du potassium et une modulation des canaux calciques voltage-dépendants activés, contribuent également à l'effet anti convulsivant.

Sa seule indication est l'épilepsie pour le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Néanmoins, cette molécule est classée en grade B selon les recommandations internationales pour les DN.

Même si l'oxcarbazépine ne possède pas d'AMM, de nombreuses études ont démontré son efficacité dans le traitement des DN réfractaires aux traitements recommandés.

Dans la cadre de la prise en charge des DN, la dose cible semblerait se situer entre 600 et 1200 mg par jour.

Par rapport à la carbamazépine, il existe peu de contre-indications. Il est noté :

- l'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients,
- les enfants de moins de 6 ans,
- la porphyrie.

On retrouve les vertiges, la somnolence, la fatigue, la diplopie, les céphalées, les vomissements comme effets secondaires notables.

Un bilan préalable avec natrémie, bilan hépatique et rénal ainsi qu'un hémogramme est nécessaire, puis une surveillance régulière de ces paramètres est nécessaire (tous les 15 jours, puis mensuellement, puis tous les 3 mois).

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction et chez les conducteurs de machines, ainsi que les insuffisants rénaux et hépatiques sévères.

L'association de l'oxcarbazépine avec différents traitements est déconseillée. On trouve :

- ✓ Les IMAO sélectifs.
- ✓ Les contraceptifs oraux : c'est un inducteur du cytochrome CYP 3A4. Elle augmente donc le métabolisme des contraceptifs oraux et en diminue l'efficacité,
- ✓ La phénytoïne, le phénobarbital, le lithium : c'est un inhibiteur du CYP2C19. Elle peut donc augmenter leurs taux plasmatiques.

(5) La lamotrigine.

La lamotrigine agit sur la transmission glutaminergique. Des études ont montré qu'elle bloque de façon voltage-dépendante les canaux sodium. Cela bloque l'activation répétitive et soutenue des neurones et la libération de glutamate.

Au niveau international, elle possède un grade B dans le traitement des DN.

Différentes études ont permis de démontrer l'efficacité de la lamotrigine sur les neuropathies diabétiques, les névralgies du trijumeau, la SEP ainsi que les douleurs neurologiques réfractaires d'étiologies diverses [45 ; 46 ; 47].

La posologie initiale est de 25 mg par jour en 1 prise pendant 2 semaines, puis 50 mg par jour pendant 2 semaines puis 100 à 500 mg par jour en 2 prises.

La lamotrigine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, d'altération grave de la fonction hépatique et chez les enfants de moins de 2 ans.

Les effets indésirables les plus rapportés sont :

- ✓ Des éruptions cutanées (maculopapuleuse, syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson) qui peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Cela impose donc l'arrêt du traitement et est généralement dû à des posologies initiales trop élevées ou à des associations, notamment avec le valproate de sodium, inhibiteur enzymatique.
- ✓ Une prise de poids,
- ✓ Une diplopie, un flou visuel,
- ✓ Des vertiges, de la somnolence, des céphalées ou encore une asthénie.

Il est nécessaire de bien respecter toutes les contre-indications ainsi que les paliers d'adaptations des doses. Il faut éviter au maximum l'association au valproate de sodium.

Une surveillance attentive des patients s'impose lors des 4 à 8 premières semaines de traitement.

La lamotrigine est déconseillée en association avec le valproate de sodium et divalproate car ils inhibent significativement la glucuronidation de cette molécule. Elle est à utiliser avec précaution avec les contraceptifs estroprogestatifs, les inhibiteurs enzymatiques. En effet, les doses de lamotrigine sont dans ce cas à augmenter (jusqu'à doubler) pour conserver la même efficacité.

d) Les anesthésiques locaux.

✓ La lidocaïne :

Les emplâtres de lidocaïne (Versatis®) dont la tolérance est bonne, sont recommandés en 1ère intention dans la douleur post-zostérienne chez les sujets âgés souffrant d'allodynie au frottement et chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués [48].

✓ La capsaïne :

Elle est utilisée sous forme de patchs cutanés (Qutenza®) qui possède une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seule ou en association avec d'autres médicaments antidouleur [49 ; 50 ; 51]. Ce médicament doit être appliqué au niveau de la zone douloureuse, 4 patchs maximum pendant une durée de 30 minutes pour les pieds à 60 minutes pour les autres parties du corps. Ces patchs sont posés par un médecin ou par un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin.

e) Autres.

✓ La toxine botulique [52].

Des méta-analyses [53 ; 54 ; 55] ont suggéré que la toxine botulique de type A pourrait apporter un bénéfice aux patients atteints de douleurs neuropathiques. Cependant, la quantité totale de toxine botulique pouvant être injectée étant limitée par sa toxicité, seules les neuropathies localisées sont concernées.

En effet, injectée à proximité d'un trajet nerveux sensitif, la toxine botulique de type A agit en bloquant l'influx, à la manière d'un anesthésique local mais de manière durable. Les mécanismes de cette action sont encore mal élucidés, les effets connus de la toxine étant plutôt décrits au niveau de la jonction neuromusculaire (blocage de la libération

d'acétylcholine). Ces études préliminaires ont été menées sur des douleurs neuropathiques d'origine diverses : douleurs post-herpétiques ou diabétiques, névralgie du trijumeau, neuropathies post-traumatiques, etc. Dans l'étude publiée dans The Lancet Neurology, N. Attal et coll. [56], a conduit une étude randomisée tricentrique en double aveugle au cours de laquelle l'effet de 2 injections sous-cutanées de toxine botulique a été comparé à celui obtenu avec 2 injections de placebo (sérum physiologique). Les deux injections ont été réalisées à trois mois d'intervalle, chez 68 patients atteints de douleurs neuropathiques quotidiennes depuis au moins 6 mois (18 à 85 ans). Ces patients ont continué en parallèle leur traitement habituel. Une diminution modeste, mais significative de la douleur sous toxine botulique a été mise en évidence.

La toxine botulique de type A n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans les douleurs neuropathiques, elle serait plutôt à considérer comme un traitement adjuvant aux psychotropes.

✓ La clonidine.

La clonidine est un agoniste α_2 adrénergique. Elle existe sous forme de patch (voie transdermique) mais n'est pas commercialisée en France sous cette forme. Elle a été utilisée dans les douleurs neuropathiques.

✓ Le baclofène [57].

Le baclofène est un relaxant musculaire. C'est un agoniste des récepteurs GABA-B. Il a démontré son efficacité chez des patients souffrants de névralgie trigéminal unique. Il est utilisé en seconde intention pour les névralgies trigéminales et en troisième intention pour les douleurs neuropathiques du fait de son étroite marge thérapeutique.

✓ La mexilétine [58].

C'est un analogue de la lidocaïne. Elle bloque les canaux sodium et peut être utilisée dans les neuropathies chroniques du diabétique.

✓ Les glucocorticoïdes [6].

Ils sont utilisés pour leurs propriétés anti inflammatoires dans les compressions ou l'envahissement nerveux par une lésion tumorale.

2. Traitements non médicamenteux.

a) Kinésithérapie [59].

Les thérapeutiques physiques, associées aux traitements médicamenteux, permettent de prévenir et de lutter contre la douleur. Elles agissent sur les composantes nociceptives et neuropathiques. Néanmoins, il n'existe pas encore d'arbre décisionnel formel ni d'évaluations quantifiées de ces stratégies.

b) Neurostimulation [7].

Les techniques de neurostimulation sont proposées lorsque les traitements médicamenteux ne donnent pas de résultats satisfaisants. Elles se basent sur l'inhibition du message nociceptif, par la stimulation des fibres de gros calibre myélinisées ainsi que sur la libération d'endorphines.

Il en existe trois types :

(1) La neurostimulation transcutanée [7 ; 60].

Cette technique est non invasive et n'est efficace que dans les douleurs neuropathiques périphériques. Elle repose sur l'émission de basses fréquences, ce qui conduit, aux très basses fréquences, à la libération d'enképhalines et d'endomorphines et à basses fréquences, à la diminution de la transmission du message nociceptif (théorie du gate control).

(2) La neurostimulation médullaire [7 ; 60 ; 61].

Cette technique consiste en l'implantation d'électrodes épidurales reliées à un stimulateur implanté sous la peau. Le traitement est basé sur la théorie du « gate control ». Ses indications sont des douleurs chroniques neuropathiques résistantes aux autres traitements et des douleurs ischémiques périphériques (artérites).

(3) La neurostimulation thalamique [60].

C'est une stimulation cérébrale profonde par électrodes implantées. Le site de stimulation est choisi en fonction de l'intensité de la douleur, de la sévérité et de la topographie du dysfonctionnement.

c) *Autres traitements [59].*

Les autres techniques utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques sont :

- ✓ La cryothérapie : effet antalgique par diminution de conduction algique par diminution de la température,
- ✓ La thermothérapie chaude : relâchement musculaire et détente du patient (sans effet prouvé sur les douleurs neuropathiques),
- ✓ Les traitements neurochirurgicaux : ils sont envisagés lorsque toutes les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme épuisées. Il en existe deux types : les techniques destructrices ou la mise en place d'un dispositif de neuromodulation (pas de lésion et réversible) [7 ; 27]
- ✓ L'acupuncture.

3. Méthodes psychologiques [59].

Ce sont des techniques mises en œuvre en complément des précédentes. Le choix entre une méthode corporelle ou psychothérapeutique sera fonction de la situation clinique, de l'expérience du praticien, de sa connaissance dans ce domaine et de l'adhésion du patient. On retrouve par exemple la relaxation et la sophrologie (appréhender sa douleur), les thérapies cognitivo-comportementales (chez des patients anxieux), ou encore une démarche psychothérapeutique voire psychanalytique.

II. ETUDE CLINIQUE.

A. CONTEXTE DE L'ETUDE CLINIQUE.

La douleur est l'une des plaintes que l'on retrouve le plus au comptoir. Lorsque la douleur est liée à une lésion évidente, elle est alors facile à prendre en charge grâce à une thérapeutique efficace et se résout rapidement. La plainte disparaît alors. Mais les douleurs peuvent aussi être relativement inexpliquées et persistantes. Dans ce cas le patient voit une répercussion importante sur sa qualité de vie et la prise en charge de cette plainte devient alors très compliquée. Il est possible que le traitement ne soit pas adapté au type de douleur (doses trop faibles ou trop élevées, molécule inefficace dans certaines douleurs) ou que le patient ne soit pas observant.

Nous avons tenté d'explorer ces notions d'efficacité, de tolérance ou d'observance des patients à travers une étude auprès de sujets douloureux.

Pour cela, nous avons souhaité interroger deux groupes de patients douloureux souffrant de douleurs neuropathiques, l'un des groupes est suivi au Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur, CETD, l'autre en officine de ville. L'objectif est d'identifier des différences en ce qui concerne l'observance et la connaissance des traitements entre les patients suivis en centre spécialisé et ceux recrutés en pharmacie de ville.

Les patients du CETD bénéficient d'un traitement pluridisciplinaire qui est basé sur 4 axes distincts : médical, fonctionnel, psychologique et socioprofessionnel. En ville, c'est généralement le médecin traitant qui suit les patients.

B. PATIENTS ET METHODES.

1. Patients.

Nous avons recruté nos patients pour la moitié au sein du CETD lors de leur prise en charge et pour l'autre au sein de différentes officines de ville. Ce choix a été établi en demandant aux patients de remplir un questionnaire de recueil détaillé (annexe 2).

Nous avons fait remplir un questionnaire *ad hoc* de manière systématique aux patients rencontrés qui étaient atteints de douleurs chroniques, c'est-à-dire de douleurs persistant depuis plus de 3 mois, et qui présentaient des prescriptions contenant des médicaments

antalgiques. Par la suite, nous n'avons conservé que ceux qui remplissaient les deux critères souhaités, c'est-à-dire ceux qui souffrent de douleurs neuropathiques et qui suivent l'un des traitements recommandés lors de la prise en charge des douleurs neuropathiques.

2. Méthodes.

Les patients recrutés remplissent le questionnaire afin que l'on puisse évaluer :

- ✓ Le type de douleur chronique dont souffre le patient. Pour cela, le questionnaire DN4 nous a permis d'identifier ceux qui souffraient de douleurs neuropathiques et ainsi de les inclure. Le questionnaire DN4, fourni en annexe (annexe 1), est un questionnaire simple à utiliser, qui comporte seulement 4 questions et permet rapidement d'identifier le type de douleurs chroniques. En officine de ville, une cinquantaine de patients a été interrogé et 20 ont été retenus. Au CETD, la sélection a été faite à partir du dossier médical.
- ✓ Les traitements en cours,
- ✓ La connaissance des nouveaux traitements ainsi que leur classe pharmacologique,
- ✓ L'observance du patient, approchée à l'aide de questions simples sur le nombre de prises oubliées ou les potentiels arrêts.
- ✓ L'efficacité et la tolérance afin de comprendre les motifs d'arrêt ou de diminution de doses par le patient.

C. RESULTATS.

1. Âge.

L'âge moyen des patients recrutés au CETD est de 50.1 ans avec une médiane à 48 ans.

L'âge moyen des patients recrutés en officine est de 47.85 avec une médiane à 55 ans.

2. Sexe.

Nous avons recruté hommes et femmes sans distinction car ce n'était pas un critère discriminant dans notre étude :

- ✓ Au CETD, 13 femmes et 7 hommes,

✓ En ville, 12 hommes et 8 femmes.

3. Professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la douleur.

Tous les patients souffrent de douleurs neuropathiques et ont consulté initialement leur généraliste.

Certains ont consulté un spécialiste (pour le groupe recruté au CETD, ce spécialiste a été vu avant leur prise en charge par le CETD) ainsi que d'autres professionnels de santé tels que des kinésithérapeutes ou ostéopathes. Les résultats sont donnés dans le diagramme suivant :

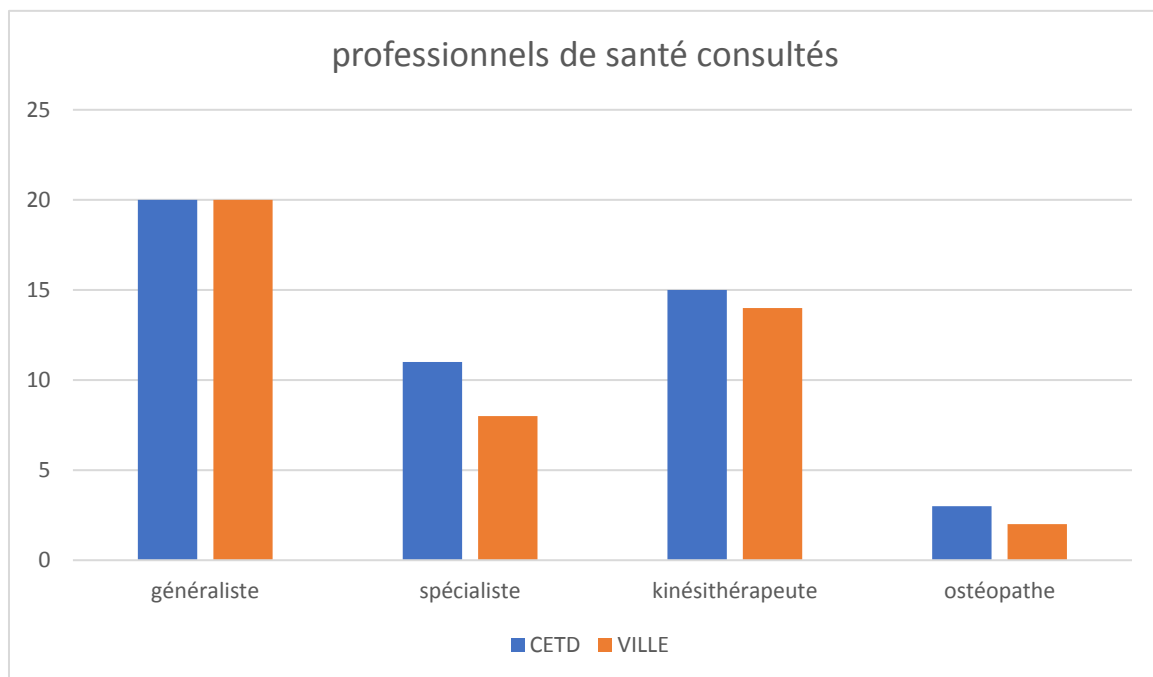


Diagramme 1 : professionnels de santé consultés.

Moins de la moitié des patients souffrants de douleurs neuropathiques chroniques ont eu recours à un spécialiste, même dans le groupe recruté au CETD.

4. Traitements médicamenteux.

a) Type de traitement.

La totalité des patients recrutés ont reçu au cours de leur parcours différents traitements antalgiques. Ceux actuellement en cours sont résumés dans le graphique suivant :

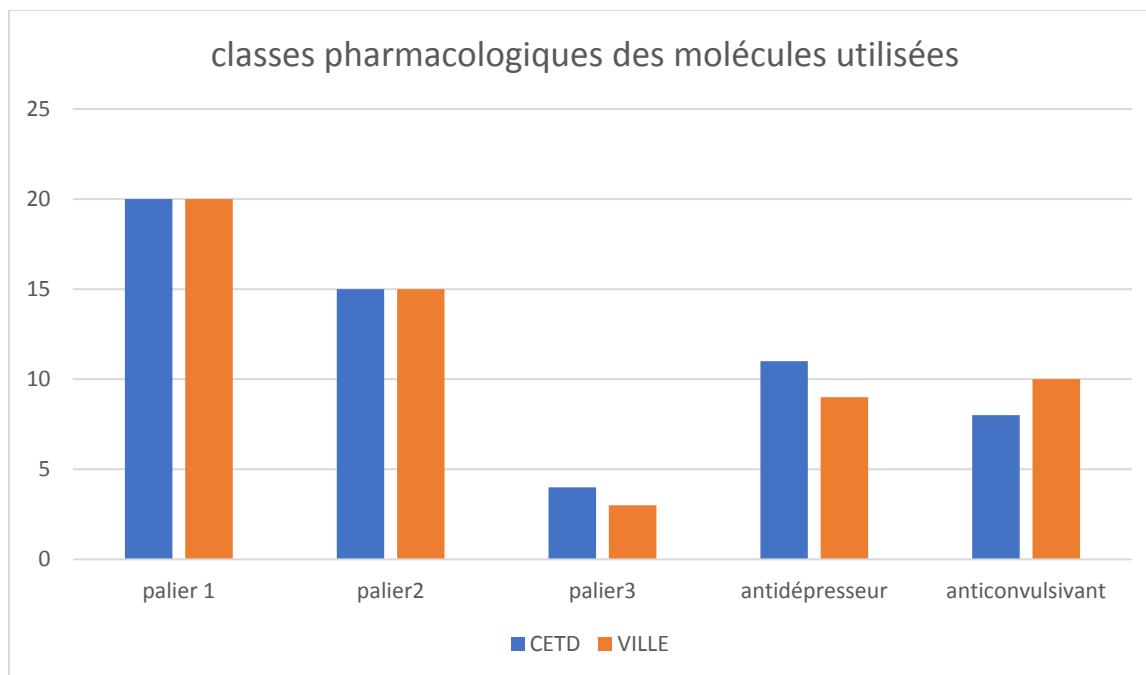


Diagramme 2 : traitements médicamenteux en cours.

Tous les patients ont reçu des traitements antalgiques de palier 1, les $\frac{3}{4}$ des antalgiques de palier 2 ainsi que des traitements spécifiques des douleurs neuropathiques.

10 patients/40 ont reçu un traitement co-analgésique appartenant à la classe des antidépresseurs, 18 patients/40 à celle des anti-épileptiques et 12 patients/40 ont reçu les 2.

b) Connaissance des traitements.

✓ Connaissance de l'indication.

Au CETD, 100% des patients savent que le traitement qu'ils prennent est à visée antalgique versus 50% en ville. Lorsqu'il s'agit d'un traitement antalgique « classique », quelque soit le palier concerné, tous les patients connaissent leur utilité. Par contre, pour les antidépresseurs ou anticonvulsivants, seuls la moitié des patients en officine de ville savaient qu'ils pouvaient être utilisés à visée antalgique. Nous nous sommes assurés, lors de l'interrogatoire que les patients ne reçoivent pas ces traitements pour la prise en charge de troubles anxieux, de dépression ou d'épilepsie.

30 patients sur 40 connaissent l'indication de leurs traitements et ce pourcentage est très différent entre les antalgiques de palier 1, 2 et 3 et les co-analgésiques.

- ✓ Connaissance de la classe pharmacologique.

Au CETD, 50% des patients connaissent la classe pharmacologique à laquelle appartiennent leurs traitements *versus* 20% en ville.

14 patients sur 40 connaissent la classe pharmacologique de leurs médicaments et ce pourcentage est différents entre les antalgiques de palier 1, 2 et 3, et les co-analgésiques.

c) *Observance.*

L'observance des patients a été évaluée par le questionnaire en explorant les oublis ou éventuels arrêts du traitement. Pour les arrêts, la cause était systématiquement interrogée. La figure suivante représente le nombre de patients présentant des oublis ou ayant arrêté le traitement.

Au total, 30 patients (13 du CETD/20 et 17 de ville/20) ont présenté soit un oubli, soit un arrêt de leur traitement.

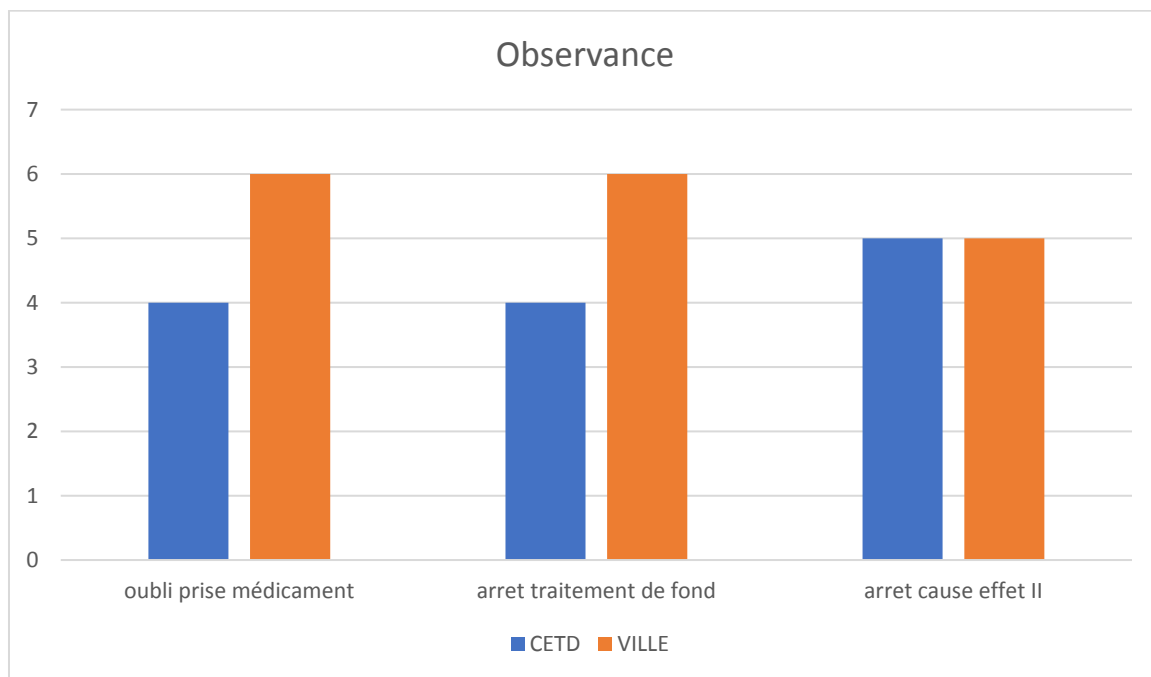


Diagramme 3 : évaluation de l'observance.

d) *Efficacité et tolérance.*

En officine de ville comme au CETD, seuls 19 patients sur les 40 inclus dans l'étude (50% environ) trouvent que leurs traitements sont efficaces, quelle que soit la classe

pharmacologique utilisée et un quart ressent des effets secondaires gênants qui les poussent à arrêter leur traitement.

e) Doses d'instauration.

Au CETD, la totalité des patients a bénéficié de doses d'instauration progressives pour les classes pharmacologiques ou cela est nécessaire (anticonvulsivants).

En ville seulement 10 patients sur 20 ont eu des doses d'instauration progressives.

D. DISCUSSION.

A la lecture des résultats, on constate tout d'abord que les douleurs neuropathiques ne sont pas encore une chose aisée à diagnostiquer et à traiter. En effet, tous les patients sont sous traitements antalgiques depuis des années sans que cela ne permette de faire céder leurs douleurs. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence l'inutilité de certains traitements antalgiques classiques vis-à-vis de ce type de douleurs. La douleur non maîtrisée est une constante chez ces patients. De plus, tous les patients recrutés ont, sans exception, rencontré de nombreux professionnels de santé, ce qui met en évidence la complexité de traiter ce type de douleurs.

Les patients recrutés au CETD ont bénéficié d'une prise en charge pluridisciplinaire. En effet, différents professionnels de santé interviennent au sein de la structure [62] afin de pouvoir prendre en charge le patient douloureux chronique selon 4 axes (axe médical, axe fonctionnel, axe psychologique et axe socioprofessionnel). Ces professionnels sont [63]:

- ✓ Des médecins (neurochirurgien, psychiatre, algologue, médecin rééducateur, médecin conseil de la sécurité sociale, médecin des pathologies professionnelles, interne en médecine)
- ✓ Un interne et des externes en pharmacie
- ✓ Une assistante sociale
- ✓ Des paramédicaux (kinésithérapeute, psychologue)
- ✓ L'équipe soignante (infirmiers, aides-soignantes)

Les résultats de l'étude mettent en évidence que ces patients ont une bonne connaissance des traitements qu'ils prennent, les différents intervenants rencontrés au cours de leur séjour au CETD leur ont expliqué leur intérêt.

A l'opposé, les patients recrutés en officine de ville, ne savent pas forcément quel type de médicaments ils vont prendre. La conséquence directe de cette méconnaissance est une observance moindre que pour les patients du CETD.

Ce phénomène est explicable par l'incompréhension d'un patient à accepter un traitement qui ne lui semble pas approprié car la classe thérapeutique peut lui sembler ne pas être adaptée. Ce constat met donc en évidence le rôle primordial du pharmacien d'officine dans l'explication du traitement au patient. Le pharmacien doit à la fois rassurer le patient vis à vis de la pertinence du choix de ces molécules et parallèlement lui rappeler la nécessité de prendre correctement le traitement et de manière régulière.

Dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques, certaines classes pharmaceutiques (anticonvulsivants, morphiniques) nécessitent une instauration particulière. En effet, certaines molécules doivent être initiées à faible dose puis les doses sont augmentées. Ceci permet une meilleure tolérance du traitement et une maîtrise de l'apparition des effets secondaires. Ces protocoles sont respectés au niveau du CETD mais seulement pour la moitié des patients en officine de ville. Ce constat met en évidence une méconnaissance encore de ce type de traitement par les prescripteurs et il est alors indispensable que le pharmacien y soit très attentif.

Néanmoins, que ce soit les patients suivis au CETD ou les patients de ville, un quart des patients suspend son traitement du fait d'effets secondaires trop importants. Ce constat nécessite une réflexion quant à la prévention de ces effets indésirables lorsqu'ils sont attendus ainsi que la proposition de techniques supplémentaires pour tenter de mieux maîtriser la douleur. Le pharmacien doit impérativement s'attarder sur la possible survenue de ces effets secondaires car l'apparition de ceux-ci sans avoir eu connaissance de leur existence est l'un des facteurs qui influence l'arrêt des traitements chez de nombreux patients.

Nous avons pu mettre en évidence le rôle potentiel important du pharmacien d'officine. En effet, le pharmacien reste un interlocuteur de premier plan vis-à-vis des patients, tout d'abord parce que les délais de rendez-vous chez les médecins sont relativement longs il est alors plus

simple de rentrer dans la pharmacie, ensuite parce que les rdv restent courts donc la possibilité de consacrer du temps sur des douleurs récurrentes reste compliqué.

III. LE PHARMACIEN : EXPERT DU MÉDICAMENT ET RÔLE DANS L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT.

Les difficultés que représentent la prise en charge des douleurs neuropathiques permet d'ouvrir des pistes de réflexions pour une collaboration efficace entre les différents acteurs de santé, et tout particulièrement entre médecins et pharmaciens, dans l'intérêt des patients douloureux chroniques. En examinant les missions propres du métier de pharmacien, ces pistes de réflexions permettent de mettre en valeur le rôle du pharmacien, notamment d'officine, dans la prise en charge des patients douloureux chroniques.

A. LE PHARMACIEN, SPÉCIALISTE DU MÉDICAMENT.

1. Dispensation.

L'article R.4235-48 du CSP [65] définit la dispensation pharmaceutique du médicament par le pharmacien d'officine. « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- ✓ L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale,
- ✓ La préparation éventuelle des doses à administrer,
- ✓ La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament ».

Pour mener à bien ces différentes missions, le pharmacien possède certains outils : logiciels permettant un double contrôle de l'ordonnance et la mise en évidence d'interactions ou d'inadaptation d'un traitement vis-à-vis du patient ainsi que le dossier pharmaceutique (DP).

A chaque délivrance, le pharmacien d'officine doit systématiquement vérifier les posologies, la voie d'administration, les incompatibilités éventuelles, les redondances pharmaceutiques ainsi que les interactions médicamenteuses. Ce processus est l'analyse pharmaceutique. Cette validation de l'ordonnance est le cœur même de son métier. Cette analyse peut éventuellement conduire le pharmacien à un refus de délivrance [66].

Le choix de la molécule et généralement de la forme galénique est fait par le prescripteur. Ce choix dépend de nombreux facteurs (type de douleur, étiologie, mode de survenue des

douleurs, autonomie du patient...). Par exemple, concernant la douleur chronique, il est avéré que les AINS sont efficaces contre les douleurs associées aux compressions médullaires ou à la présence de métastases osseuses. Les douleurs neuropathiques répondent mieux aux antidépresseurs ou aux antiépileptiques. S'il s'agit de douleurs nociceptives, les antalgiques des trois paliers de l'OMS sont préférables. Le pharmacien, trouve pleinement son rôle quant à la forme galénique qui peut être proposée et peut, ainsi, mettre en évidence sa valeur ajoutée. En effet, encore aujourd'hui, en officine de ville, les contacts pharmacien-médecin sont encore fortement liés à la détection d'erreur de posologie, de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses détectées lors de la délivrance. Le pharmacien d'officine devrait aussi être à l'origine de propositions de formes galéniques moins connues ou non envisagées par le médecin prescripteur. Par exemple, lors de douleurs neuropathiques localisées, l'utilisation de patches de lidocaïne donne de bons résultats alors que c'est une forme qui est peu prescrite.

2. Gestion des effets indésirables.

Tout médicament peut être à l'origine de la survenue d'effets indésirables mais certains sont attendus car systématiques. Il est alors primordial de les anticiper avec le patient [64]. Les effets indésirables médicamenteux sont souvent responsables d'abandon et donc d'échec de traitement.

Par exemple, en ce qui concerne les traitements antalgiques :

- le paracétamol, disponible sans ordonnance et très bien toléré peut être responsable d'une toxicité hépatique (au-delà des doses maximales),
- les anti-inflammatoires, AINS ou corticoïdes, très utilisés, sont souvent responsables de troubles digestifs (ulcères, reflux gastro-œsophagiens, douleurs abdominales...). Afin de diminuer la survenue de ces troubles, leur prise au cours de repas est nécessaire. Le pharmacien doit le préciser systématiquement. Il peut aussi conseiller l'utilisation de protecteurs gastriques lorsque leur intolérance devient trop importante. Les AINS induisent également une insuffisance rénale fonctionnelle dont il faut tenir compte. Les anti-inflammatoires peuvent aussi être à l'origine de phénomènes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ou d'hypertension artérielle.
- les antalgiques opiacés sont responsables de nombreux effets indésirables (constipation, nausée, somnolence, prurit ...) [64]. La prescription concomitante d'un laxatif doit être

systématique car cet effet indésirable est toujours présent. L'effet des opiacés peut diminuer avec le temps (phénomène de tolérance) même si les doses peuvent être augmentées sans autre limite que la tolérance du patient, il est alors préférable d'envisager une rotation d'opioïdes.

- Les antidépresseurs et antiépileptiques sont à l'origine de somnolences, de vertiges, de nausées ou vomissements si le traitement n'est pas instauré de manière très progressive [64]. Ces effets indésirables peuvent, par ailleurs, s'additionner à ceux des opioïdes.

Il est primordial d'anticiper ces effets indésirables et de les prévenir afin de garantir une adhésion optimale du patient à son traitement. Lors de l'instauration de ces traitements, le pharmacien doit prendre le temps nécessaire afin de s'assurer que le patient a bien compris comment et quand prendre son traitement afin de limiter au maximum la survenue de ces effets secondaires. Le pharmacien ne doit pas hésiter à revenir, lors des délivrances ultérieures, sur les règles de prise du médicament afin de s'assurer que le patient les maîtrise correctement.

3. Respect du bon usage du médicament.

Pour qu'un traitement médicamenteux soit efficace, il doit être administré correctement. Le pharmacien donne au patient les informations nécessaires à la prise de chaque spécialité. Certaines formes justifient particulièrement ces conseils :

- ✓ Pour les formes à libération prolongées, modifiées, gastro-résistantes :

Ces formes présentent l'avantage de diminuer le nombre de prises quotidiennes. Néanmoins, il faut les utiliser correctement afin d'en tirer le bénéfice attendu. Par exemple, pour les personnes ayant des troubles de la déglutition, sauf quelques rares molécules, ces formes ne pouvant être écrasées sans en perdre leur efficacité, elles ne sont pas adaptées. Le pharmacien peut s'aider de différentes publications pour connaître les possibilités d'écrasement ou les équivalents existants [67 ; 68]. Il faut également s'assurer que le patient comprenne bien la nécessité d'un temps suffisamment long entre 2 prises afin de ne pas provoquer la survenue d'effets indésirables ou de toxicité par augmentation des taux plasmatiques de la molécule.

- ✓ Pour les patchs transdermiques :

Les patchs doivent être appliqués sur une peau sèche, propre et sans poil (bras, poitrine, dos ou jambes) et jamais sur des zones de peau irritées ou abimées. Le site d'application du patch doit être changé à chaque fois afin de ne pas léser la peau. Par exemple, pour l'application d'un patch de Fentanyl, il doit rester en place 72h. Le pharmacien doit alors donner certains conseils au patient : noter la date et l'heure d'application du patch, surveiller sa température (en cas d'augmentation de la température corporelle (fièvre, exercice physique) le fentanyl risque d'être plus absorbé), surveiller l'état de la peau au niveau du site d'application, bien coller le patch (risque de diminution de l'absorption).

Quelle que soit la molécule ou la forme galénique utilisée, le pharmacien est le garant du bon usage du médicament par le patient.

4. Règles hygiéno-diététiques.

Une bonne hygiène de vie est indispensable dans la prise en charge de toutes douleurs chroniques, d'origine neuropathique ou non. Cela inclut évidemment le patient, mais idéalement l'ensemble de ses proches. Un traitement de la douleur par opioïdes, par exemple, entraîne des effets indésirables pouvant perturber l'alimentation (nausées, constipations...). Il est donc nécessaire d'appréhender cela par un suivi nutritionnel au comptoir ou lors d'entretien pharmaceutique. La prise de poids est une conséquence fréquente de la prise d'anticonvulsivants, ce qui peut conduire à un arrêt de traitement chez certains patients. L'adaptation de l'alimentation ainsi qu'une activité physique peut permettre de limiter cette prise de poids.

Il est également important que le patient soit physiquement actif, dans la mesure du possible. C'est l'axe fonctionnel de la prise en charge du douloureux chronique. La plupart des patients douloureux limite au maximum l'exercice physique par peur d'aggraver leurs douleurs. Mais, l'absence de mobilisation favorise au contraire la douleur et fait entrer le patient dans un cercle vicieux. L'exercice physique est également très bénéfique psychologiquement [63]. Il doit évidemment être adapté à l'état de santé du patient. Ces notions peuvent être détaillées dans le cadre d'un véritable programme d'éducation thérapeutique (ETP).

5. Orientation du patient.

Lorsque le pharmacien le juge nécessaire, il peut orienter son patient vers d'autres structures ou professionnels de santé, permettant ainsi de compléter sa prise en charge : CETD,

psychologues, kinésithérapeutes, ostéopathes, ergothérapeutes, associations de patients (Fondation APICIL, AFD (association de France des diabétiques) ...). Le pharmacien doit aussi rester vigilant quant aux risques de la pratique des médecines alternatives et complémentaires et s'assurer qu'elles ne se substituent pas aux traitements « conventionnels ».

Les associations de patients :

Les associations de patients ont une place de plus en plus importante dans la prise en charge des pathologies chroniques. Elles sont un lieu d'écoute et d'échange. Elles permettent d'informer les malades, ainsi que leur entourage, sur la maladie et les traitements. Certaines associations organisent aussi des ateliers visant à améliorer leur qualité de vie. On retrouve par exemple des séances de sophrologie, de diététique (cours de cuisine), de soins esthétiques...

Le patient trouve un réel bénéfice au sein de ces groupes car il ne sent plus seul, il est face à d'autres patients qui ressentent les mêmes difficultés que lui alors que son entourage peut lui sembler peu impliqué ou compréhensif vis-à-vis de ses ressentis.

B. AIDE A L'EVALUATION DE LA DOULEUR.

Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge de la douleur doit participer à l'évaluation de celle-ci [69]. L'officine est un contexte dans lequel il est possible de recueillir des d'informations utiles pour compléter l'évaluation de la douleur :

- ✓ Le patient ne s'exprime pas de la même manière et n'exprime pas les mêmes ressentis selon le moment, l'endroit et l'interlocuteur présent.
- ✓ Le contexte de l'officine est différent de celui du médecin traitant. Le patient peut être moins anxieux, il n'y a pas de prise de rendez-vous, pas de délai.
- ✓ Le retentissement de la douleur sur le plan physique et son impact sur la vie quotidienne est difficile à évaluer par le médecin en une consultation. Le pharmacien d'officine voit le patient et son entourage régulièrement. Il est peut aussi être en contact avec les infirmiers(ères) qui suivent le patient au domicile. Il a donc accès à des informations complémentaires permettant d'optimiser l'évaluation initiale du médecin traitant.

Au comptoir, le pharmacien peut questionner le patient sur :

- la localisation de la douleur (diffuse ou au contraire localisée ?),
- l'intensité de la douleur (grâce aux outils que sont les échelles d'auto-évaluation (EVA, EN...),
- la description de la douleur selon les termes du patient (il est aussi possible d'utiliser l'échelle DN4 pour repérer les douleurs neuropathiques),
- sa répartition temporelle (douleur continue ? Intermittente ? Moments des pics douloureux?),
- les facteurs déclenchants (lorsqu'ils existent) ou de soulagement,
- ses conséquences sur la qualité de vie et les activités du patient.

Les informations recueillies doivent être communiquées aux différents acteurs de la prise en charge du patient et en particulier au médecin traitant.

Il est aussi possible d'évaluer la douleur dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique. Le patient peut alors être formé à l'utilisation d'échelles d'auto-évaluation afin de rendre objective sa perception de l'intensité de la douleur. Par exemple, pour optimiser l'évaluation, le pharmacien peut proposer au patient de tenir à jour un carnet répertoriant les épisodes douloureux (méthode déjà utilisée chez les patients migraineux). Dans celui-ci, le patient indique le moment de survenue de l'épisode, son intensité, s'il identifie des facteurs déclenchants, les médicaments antalgiques qu'il prend et les effets indésirables ressentis. Cette méthode présente un double avantage : il permet de mieux renseigner le médecin traitant qui peut, par la suite, ajuster ses prescriptions, et fait participer le patient de manière active au suivi de son traitement. Cette implication du patient est le fondement d'une adhésion thérapeutique et d'une bonne observance. Elle est la base de l'éducation thérapeutique.

C. ADHESION THERAPEUTIQUE DU PATIENT.

L'une des grandes causes d'échec ou de moindre efficacité d'un traitement antalgique chronique, quelle qu'en soit l'étiologie, est une mauvaise compliance du patient à son traitement ainsi qu'aux recommandations des professionnels de santé. Il existe de nombreuses raisons qui expliquent ces défauts d'observance. Ce peut être la crainte ou la survenue d'effets indésirables, un défaut d'informations, un traitement pas ou mal adapté... [70 ; 71].

1. Définition.

L'observance thérapeutique peut être définie comme le comportement du patient envers son traitement. Ce comportement concerne la prise des médicaments (doses, horaires, durée de traitement...), ainsi que les recommandations médicales (règles hygiéno-diététiques, suivi biologique...). Elle désigne le degré de suivi de son traitement par le patient. Un patient est considéré comme non observant lorsqu'il prend moins de 80% de son traitement.

Toutes pathologies chroniques confondues, le taux d'observance serait de 50 % en moyenne selon l'OMS, même s'il s'agit d'une pathologie lourde [72]. Une mauvaise observance entraîne de nombreuses conséquences. C'est un sujet de Santé Publique. Tout d'abord, concernant le patient, une mauvaise observance peut être à l'origine d'une diminution de l'efficacité des traitements, allant même jusqu'à l'échec thérapeutique. Elle peut aussi être responsable de l'aggravation de la pathologie ou de l'apparition d'effets indésirables. Lorsque le prescripteur n'a pas connaissance de la mauvaise observance de son patient, il peut être amené à revoir sa stratégie thérapeutique. Ce changement peut s'avérer coûteux mais également être mal toléré et parfois inefficace.

En France, environ 100000 hospitalisations et 8000 à 12000 décès chaque année, seraient imputables à une mauvaise observance.

Pour la société, la mauvaise observance des patients coûterait environ 9 milliards d'euros par an. Cette somme prend en compte les médicaments gaspillés, les médicaments de remplacements ainsi que du coût de la prise en charge des complications diverses (hospitalisations, prolongation d'arrêt maladie...).

Afin d'améliorer l'observance, il est primordial que le patient adhère à son traitement (on utilise le terme d'adhésion thérapeutique). La prescription médicale ne suffit pas, le patient doit se montrer motivé et acteur de son traitement, ce qui permet d'obtenir une bonne observance qui durera dans le temps [63].

2. Quelles sont les causes d'une mauvaise observance [63].

Les causes d'une mauvaise observance sont multiples et peuvent être imputables au patient, à son traitement ou au système de soins :

✓ Oubli :

L'oubli, que ce soit de prise ou de renouvellement du médicament, représente environ 30% des causes d'inobservance.

✓ Environnement socioculturel :

Il a été mis en évidence que les patients vivant seuls sont moins observants. L'implication et le soutien de l'entourage est un facteur de motivation important pour un bon suivi de traitement. A l'opposé, un entourage engendrant une pression sociale trop importante peut favoriser l'inobservance. Un faible niveau d'éducation ou de compréhension est aussi facteur d'inobservance. Les croyances ou représentations vis à vis de certains médicaments sont aussi responsable d'inobservance (peur des morphiniques associés à la fin de vie, peur des antidépresseurs car font encore partie d'un sujet tabou, par exemple). Les explications trop brèves ou trop complexes conduisent le patient à s'informer par lui-même. Il risque, alors de le faire via des sources qui ne sont pas toujours fiables (site internet grand public ou autres médias, forum de discussion, discours d'une connaissance...) et qui véhiculent souvent des images délétères sur les traitements médicamenteux : traitement dangereux, effets indésirables importants, toxicité sur le long terme...

✓ Facteurs psychologiques :

A la découverte de sa pathologie, le patient passe par un cheminement psychologique fait de plusieurs étapes (colère, évitement/rejet, tristesse/dépression, acceptation). Le professionnel de santé doit respecter ces différentes phases s'il veut que le patient puisse adhérer à son traitement. Une baisse de moral, de la déprime à la dépression, est également fréquente lors d'épisodes chroniques, ce qui entraîne une baisse de la motivation du patient. Un traitement mal conduit ultérieurement, inefficace ou responsable d'effets indésirables est aussi responsable d'inobservance. La survenue dans des âges difficiles est également une source d'inobservance. Le diabète, par exemple, est souvent mal accepté au moment de l'adolescence. Les adolescents conduisent alors mal leurs traitements et des douleurs neuropathiques peuvent apparaître précocement chez ces jeunes individus qui ont beaucoup de mal à l'accepter et donc beaucoup de mal à accepter les traitements associés du fait de la récurrence de leur prise au quotidien.

✓ Chronicité et évolution de la pathologie :

Une pathologie chronique est définie comme durant plus de 3 mois, par conséquent, les traitements qui l'accompagnent doivent être pris sur le long terme. La lassitude est une cause d'inobservance importante (environ 14% des cas). L'évolution de certaines pathologies avec amélioration des symptômes est parfois considérée trop tôt comme une rémission par le patient qui arrête de façon anticipée son traitement (environ 20% des cas).

✓ Perception et refus de la maladie :

Accepter le diagnostic d'une pathologie sévère peut être difficile. Certains patients refusent le diagnostic et ne prennent pas leur traitement. D'autres, par manque d'informations, sous-estiment la gravité de leur pathologie et voient mal l'intérêt de leur traitement. L'absence de symptômes visibles entraîne aussi une sous-estimation de la sévérité de la maladie.

✓ Complexité des traitements et effets indésirables :

Un patient douloureux chronique reçoit, parfois en plus de son traitement habituel, des traitements antalgiques de fond, de crise et parfois des traitements co-antalgiques. Il en découle un nombre important de médicaments, ce qui peut être source d'oublis, d'intervention de molécules... Les schémas posologiques complexes avec prises multiples quotidiennes sont de multiples freins à une bonne observance. La crainte ou la survenue d'effets indésirables ou encore la peur d'une dépendance peuvent être à l'origine d'arrêts prématurés de traitement.

✓ Galénique et délai d'action :

Les formes galéniques devraient être adaptées aux besoins du patient. Le goût, la taille des comprimés, les dispositifs complexes à manipuler, les molécules qui exigent des horaires de prises strictes rendent les prises compliquées. Les traitements dont le bénéfice est ressenti de manière instantanée sont ceux qui bénéficient d'un meilleur taux d'observance. C'est particulièrement le cas dans le cadre de traitements antalgiques des douleurs neuropathiques. Le bénéfice n'est vraiment observable qu'au bout de quelques semaines ou mois, ce qui peut lasser le patient et lui faire penser à une inefficacité du traitement.

3. Rôle du pharmacien vis-à-vis de l'amélioration de l'observance.

La première étape pour le pharmacien est de repérer les patients inobservants afin de pouvoir améliorer leur observance. Plusieurs solutions existent au comptoir [70 ; 73]. Le dialogue et la relation de confiance instaurée avec les patients est évidemment la base pour aborder cette problématique complexe. Le patient ne doit pas se sentir « pris en faute » ou jugé mais, au contraire, écouté et encouragé. Le pharmacien peut utiliser des questions simples et ouvertes, ce qui permet d'apprécier le degré de connaissance et d'observance du patient vis-à-vis de son traitement, par exemple :

✓ « A quel moment prenez-vous votre médicament ? »,

Cette question permet de vérifier que le patient applique les conseils donnés lors de la délivrance pour limiter la survenue de certains effets indésirables.

✓ « Voulez-vous que je vous redonne les posologies ? »

Cela permet de s'assurer, à la fois, que le patient respecte bien les posologies indiquées mais également de proposer une aide au quotidien car, en cas de doute, le patient peut alors se référer à ce que le pharmacien lui aura écrit sur ses boîtes.

✓ « Pourquoi ne prenez-vous pas votre médicament comme indiqué ? »

Le pharmacien peut à ce moment détecter des effets indésirables dont le patient n'aurait pas parlé, repérer les inadéquations entre les traitements proposés et la vie du patient...

✓ « Est-ce qu'on vous a déjà expliqué l'intérêt de ce médicament dans votre cas? ».

Cette question permet de replacer dans le contexte des douleurs neuropathiques l'utilisation de molécules ayant d'autres indications que celle-ci et ainsi de rassurer le patient quant à l'utilisation pertinente de ces traitements dans son cas.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit réagir à certaines remarques du patient qui doivent l'amener à se poser la question d'une bonne observance : « ne me donnez pas ce médicament, il m'en reste plusieurs boîtes à la maison ». Ayant accès aux délivrances antérieures du patient, il est facile de se rendre compte qu'en ayant eu la dose stricte de son traitement, avec

une bonne observance, il ne pourrait lui en rester. Encore une fois, le pharmacien peut alors poser quelques questions pour s'assurer de l'inobservance du patient.

Le questionnaire Morisky [74] est un questionnaire simple et rapide à réaliser. Il permet de repérer les patients inobservants. Il peut servir de support lors d'un échange au comptoir.

La version originale comporte 4 questions. Une réponse par « oui » correspond à un score de 1, une réponse par « non » correspond à 0. Un score final de 0 traduit une bonne observance du patient, un score entre 1 et 2, une observance moyenne, et un score entre 3 et 4 correspond à une mauvaise observance du patient.

Les questions sont :

- « Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre médicament ? »
- « Etes-vous quelquefois négligent dans la prise de votre médicament ? »
- « Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre médicament? »
- « Si vous vous sentez moins bien quand vous prenez votre médicament, vous arrive-t-il de cesser de le prendre? »

D'autres versions de ce questionnaire existent : l'une comportant 8 items, moins discriminante, a été validée en 2008 [74] (annexe 3, page 89). L'assurance maladie propose aussi le sien (annexe 4, page 90) ;

Un outil intéressant pour le pharmacien est l'utilisation du dossier pharmaceutique du patient (DP). Celui-ci, lorsqu'il est créé, permet de suivre les délivrances, lorsqu'elles n'ont pas lieu au sein de l'officine, et ainsi de détecter des avances ou retards dans les renouvellements. Evidemment, il ne permet pas de contrôler les prises réelles de médicaments par le patient mais doit attirer l'attention du pharmacien si les renouvellements ne sont pas réguliers. Le pharmacien doit avoir le réflexe de le consulter, lorsqu'il existe, et doit proposer à ses patients sa création.

L'une des missions du pharmacien, lors de la délivrance des médicaments, est de garantir une observance maximale de ses patients. Lorsqu'il le juge nécessaire, il peut alors proposer différentes solutions à son patient douloureux.

Si l'inobservance est liée à des oublis, le pharmacien peut proposer au patient de se mettre des alertes sur téléphone par exemple. Le pharmacien peut également convenir d'une date de renouvellement du traitement antalgique, ce qui permet de refaire un point régulier avec lui et de voir si des oublis ont encore lieu. Il est alors primordial de définir une date qui permettra au patient, même si le traitement n'est pas toujours en stock, de ne pas avoir de pause dans la prise de son traitement. Le pharmacien peut proposer la préparation de pilulier, ce qui permet alors au patient, lorsque le schéma thérapeutique est compliqué, de ne plus avoir à réfléchir aux traitements qu'il prend durant la journée et donc ainsi de diminuer le risque de l'oubli de l'un d'eux ou d'intervention de molécules. Enfin, le pharmacien peut proposer les outils d'e-santé disponibles auprès des grossistes, groupements pharmaceutiques, ou logiciels de gestion pharmaceutiques (application sur smartphone, objets connectés, sms de rappel, plateforme web...).

Afin de mieux maîtriser l'observance, le pharmacien doit impérativement s'assurer de la bonne compréhension de la pathologie et du traitement qui lui est associé. Pour cela, il donne au patient des informations claires et précises sur sa maladie. Il explique l'intérêt des médicaments et les risques liés à leur arrêt prématuré. Il faut notamment insister sur les rôles d'un traitement antalgique de fond et un traitement antalgique de crise. Pour s'assurer de la bonne compréhension du patient, il est intéressant de le faire reformuler si nécessaire et de l'inciter à poser des questions. Certains patients ont des traitements lourds en dehors de leur traitement antalgique et peuvent évidemment sans intention intervertir certains de leurs médicaments ou ne plus savoir lequel sert à quoi, ce qui est d'autant plus possible avec l'augmentation du nombre de génériques qui peinent à se différencier les uns des autres. Il semble important, comme dans n'importe quel apprentissage, de répéter régulièrement les messages. Il faut aussi encourager le patient, surtout s'il modifie son rythme de vie ou s'il montre des signes de lassitude. L'accompagnement d'une pathologie chronique s'inscrit dans le temps.

Il n'est pas toujours utile de donner trop d'informations en une seule fois lorsque l'on sent que le patient est dépassé. Le pharmacien ne doit pas hésiter dans ce cas à les hiérarchiser. Il peut alors proposer au patient de revenir si nécessaire. Des entretiens particuliers peuvent être proposés dans l'espace de confidentialité.

Le pharmacien, dans le but d'améliorer l'observance, doit toujours s'interroger sur la cohérence d'une ordonnance complexe. On sait que lorsqu'un traitement contient beaucoup

de prises au cours de la journée, les risques d'une plus faible observance sont augmentés. Afin de diminuer le nombre de prises, il est primordial de se demander s'il existe des formes à libération modifiée qui permettraient de diminuer le nombre de prises quotidiennes. Si tel est le cas, le pharmacien devrait prendre contact avec le prescripteur afin de lui parler de ces formes existantes. Il est indispensable que le traitement soit compatible avec le mode de vie du patient (facilité d'utilisation, forme galénique, cinétique de libération et voie d'administration compatible avec ses activités...). Lorsque le traitement contient des génériques, le pharmacien doit conserver les mêmes d'une délivrance à l'autre en les identifiant clairement afin d'éviter tout risque de confusion qui pourrait mener à l'arrêt du traitement. Lorsqu'un nouveau traitement est instauré, il ne faut pas hésiter à écrire sur la boîte les heures de prises ainsi que la posologie, cela permet au patient de s'habituer à cette nouvelle molécule sans prendre le risque que des doses soient oubliées.

Enfin, l'un des points fondamentaux pour que l'adhérence du patient à son traitement soit la meilleure possible, est que le pharmacien entretienne une relation de confiance avec son patient. L'attitude du professionnel de santé est un facteur important vis-à-vis de son patient qui peut être intimidé par un discours trop directif. Il est indispensable de faire preuve d'empathie et de bienveillance tout en privilégiant le dialogue. C'est cette attitude d'écoute et de compréhension, accueillante et rassurante qui permet d'obtenir la confiance du patient envers ses soignants.

Le pharmacien doit être disponible pour ses patients. Si au moment où le patient vient à la pharmacie, il n'est pas possible pour le pharmacien d'être entièrement disponible pour son patient, il peut proposer un rendez-vous ultérieur, à un moment plus calme où la discussion sera alors plus propice. Le pharmacien doit penser à soutenir et encourager ses patients. Chaque patient réagit différemment vis-à-vis de l'acceptation de sa pathologie et de ses traitements. Le pharmacien doit respecter ce rythme. Il ne faut jamais hésiter à diriger ses patients vers une consultation médicale, une prise en charge psychologique ou des associations de patients lorsque l'on sent que cela lui est nécessaire et sera bénéfique pour lui.

Le pharmacien peut, s'il le juge nécessaire, mettre en place des entretiens pharmaceutiques (bilan d'observance, informations sur la pathologie et les traitements associés ...), voire même de véritables programmes d'ETP.

D. EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT DOULOUREUX CHRONIQUE.

L'éducation thérapeutique est une activité relativement récente. Le but de cette discipline est de développer des programmes en vue d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant de maladies chroniques. L'ETP doit permettre au patient d'acquérir les compétences nécessaires afin de pouvoir prendre en charge, de manière active, sa maladie, ainsi que ses soins et la surveillance parfois associée, aidé par les différents soignants. L'ETP peut démarrer à n'importe quel moment, que ce soit dès l'annonce du diagnostic d'une maladie mais aussi à n'importe quel stade de sa prise en charge.

1. Définition.

L'OMS définit l'éducation thérapeutique des patients comme « un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladie du patient. Il a pour objectifs d'améliorer la prise en charge des patients et de leurs proches en les aidant à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, améliorer leur qualité de vie, et à s'autonomiser. L'éducation thérapeutique doit rendre le patient capable d'acquérir et conserver des compétences afin de l'aider à vivre de manière optimale sa vie avec la maladie » [75].

L'ETP est aujourd'hui développée chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires (traités par anti-vitamine K), asthmatiques ou diabétiques et est encouragée par la Sécurité Sociale. L'ETP trouve son utilité dans le cadre de toute pathologie chronique qui nécessite un traitement au long cours [76].

Elle est introduite dans le Code de la Santé Publique (CSP, (Art. L.1161-1 à L.1161-4)) par la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 : « L'éducation thérapeutique du patient s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ».

Les modalités de la pratique de l'ETP ont été fixées par décret (n° 2010-904) le 2 août 2010. Les programmes d'éducation thérapeutique suivent un cahier des charges national. L'ETP est

à distinguer de la notion de conseil ou d'information. Le but de l'ETP n'est pas uniquement d'expliquer un traitement ou une technique d'utilisation d'un dispositif, ni de fournir une brochure d'information. Le programme d'ETP doit s'adapter à chaque patient individuellement. Il correspond à un véritable échange entre le patient et le soignant et peut parfois inclure son entourage [76].

En France, ce sont les Agences Régionales de Santé (ARS) qui autorisent les programmes d'ETP [77]. Ils peuvent être mis en place aussi bien dans les établissements de santé qu'en médecine de ville.

2. L'éducation thérapeutique du patient douloureux chronique.

La douleur chronique justifie pleinement de proposer un programme d'ETP aux patients. Tout d'abord parce que c'est un phénomène complexe et pluridimensionnel (axe sensoriel, émotionnel, cognitif, comportemental...) qui nécessite une approche globale du patient. Il est primordial, dans la prise en charge de la douleur chronique, de prendre en charge la composante somatique de la douleur mais aussi les composantes psychologique, sociale et familiale. C'est cette approche qui est appliquée au CETD [63]. Mais la prise en charge des douleurs chroniques, ici d'origine neuropathiques, rencontre plusieurs obstacles. Tout d'abord, l'origine de ces douleurs n'est pas toujours identifiée, ou identifiée tardivement, ce qui rend le traitement plus compliqué. De plus, c'est une pathologie qui n'est pas visible donc beaucoup de patients se trouvent confrontés à une incompréhension de ce qui leur arrive, par leur entourage mais également pas certains professionnels de santé. Le patient peut aussi appréhender les effets secondaires liés à la prise du traitement voire même, les addictions que certaines molécules peuvent entraîner. Les patients qui souffrent de douleurs neuropathiques ressentent ces douleurs depuis longtemps dans la plupart des cas, ils peuvent alors ne plus avoir confiance dans les traitements qui leurs sont proposés et dans ce cas leur adhésion sera moindre. Inclure les patients souffrant de douleurs chroniques dans un programme d'ETP permettrait très certainement d'éviter un grand nombre d'échecs thérapeutiques qui, comme expliqué précédemment, peuvent être liés à une mauvaise observance, une mauvaise utilisation des dispositifs ou à une mauvaise connaissance des symptômes et de leur prise en charge.

L'ETP pourrait permettre de limiter certains mésusages liés soit à la complexité de certains traitements mais aussi aux représentations des patients (peur des morphiniques par exemple) ainsi que le recours inapproprié voire dangereux aux médecines parallèles qui peuvent être des freins importants à une prise en charge efficace des douleurs. Un programme d'ETP doit donc être personnalisé et adapté aux connaissances mais aussi au mode de vie et au vécu de chaque patient. Il doit s'inscrire dans la durée et être suivi dans le temps.

3. Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient douloureux chronique.

D'après les recommandations de la HAS, l'ETP peut être proposée par n'importe quel professionnel de santé impliqué dans la prise en charge de patient souffrant d'une maladie chronique. Elle est conduite par un professionnel de santé formé (il faut au minimum 40 heures de formation théorique et pratique). L'idéal pour le patient est de suivre ce programme dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire dans un réseau de soin. Le pharmacien y trouve alors une place privilégiée. Son rôle est décrit dans le CSP :

« Le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale" (article R. 4235-2) » ;

« Les pharmaciens officinaux peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patient » (article L. 5125-1-1).

Un certain nombre d'éléments font du pharmacien d'officine un acteur à mettre en avant dans les programmes d'ETP [78, 79] :

- ✓ Sa proximité géographique : grâce à un maillage territorial permettant une bonne répartition des 23000 officines françaises,
- ✓ Sa disponibilité : les officines sont ouvertes sur des plages horaires importantes, ce qui permet aux patients de pouvoir s'y rendre facilement. Il n'y a pas de prise de rendez-vous et beaucoup d'officines sont ouvertes le samedi,
- ✓ Sa connaissance du patient (78% des patients ne se rendent pas dans plus de 2 officines différentes), de son traitement et de son mode de vie professionnelle et familiale,

- ✓ La confiance que lui témoignent les patients en tant que professionnel de santé de proximité,
- ✓ Sa formation scientifique de haut niveau, en particulier la connaissance des médicaments.

4. L'éducation thérapeutique en pratique.

Un programme d'ETP est constitué de quatre étapes [76] : le diagnostic éducatif, le contrat éducatif où sont définis les objectifs, la séance d'éducation thérapeutique et enfin l'évaluation, après chaque séance.

Ces étapes peuvent être renouvelées au long du suivi de la maladie et de ses traitements. On distingue :

- ✓ L'éducation thérapeutique initiale : généralement faite à l'annonce du diagnostic de la maladie ou plus tard pour un patient qui n'aurait pas reçu de prise en charge éducative.
- ✓ L'éducation thérapeutique de suivi : le but est de consolider les acquis du patient mais également d'actualiser ses connaissances et de le soutenir tout au long de sa maladie. Elle demande en général moins de temps que l'ETP initiale. Sa fréquence est patient-dépendante et varie en fonction de la demande et des besoins du patient.
- ✓ L'éducation thérapeutique de suivi approfondie : elle permet de revenir sur des notions non acquises ou sur des difficultés de la part du patient à gérer certaines situations. Elle est aussi proposée lors de modification de l'état de santé du patient ou de changement de mode de vie.

a) *Le diagnostic éducatif.*

Le diagnostic éducatif est la première étape d'un programme d'éducation thérapeutique. Lors de cette séance, le patient s'exprime sur sa maladie, comment il la vit et explique quel est son comportement face à une douleur. Il peut aussi, à ce moment-là, exprimer des difficultés à gérer son traitement et/ou à l'adapter à sa vie quotidienne [76]. D'après la HAS, il est « indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins, de ses attentes et à la formulation avec lui des compétences à acquérir ou à mobiliser et à maintenir en tenant compte de ses priorités... ». Les différentes informations obtenues lors de cette première

étape permettent de mettre en place un programme d'ETP personnalisé constitué d'activités adaptées.

Le diagnostic éducatif n'est pas fixé, il doit être actualisé régulièrement et systématiquement lors de la survenue d'éléments nouveaux.

Le diagnostic éducatif présente plusieurs objectifs :

- ✓ Une meilleure connaissance du patient sur son mode de vie, les activités qu'il pratique, son vécu, son entourage, son milieu socio-professionnel...
- ✓ Apprécier les connaissances du patient, ainsi que son ressenti, face à sa douleur et à ses traitements,
- ✓ Appréhender la manière dont il gère la douleur au quotidien et comprendre comment il réagit face aux douleurs aiguë ou chronique,
- ✓ Connaître ses attentes quant au programme d'ETP.

Divers outils peuvent être utilisés durant le diagnostic éducatif comme les échelles d'évaluation unidimensionnelles de la douleur (EVA, EN) ou un questionnaire d'évaluation de l'observance.

b) Le contrat éducatif et les objectifs pédagogiques.

Le contrat éducatif est l'engagement réciproque entre le patient et le professionnel de santé. Il peut être oral ou écrit [76]. Il permet de fixer les compétences nécessaires au patient pour gérer sa douleur dans la globalité ainsi que son traitement. La HAS a défini huit compétences à acquérir par le patient lors d'une pathologie chronique (annexe 5, page 91) d'après les travaux d'Ivernois et Gagnayre [76, 77].

Des « objectifs pédagogiques » choisis avec le patient en fonction du diagnostic éducatif sont établis. Dans le cadre d'une douleur chronique, ils peuvent être :

- ✓ Comprendre sa pathologie de manière simple, ce qui n'est pas toujours évident dans les douleurs d'origine neuropathique,
- ✓ Comprendre et différencier les composantes de la douleur (sensitivo-discriminative, affective et émotionnelle, cognitive et comportementale). Ces termes seront traduits

pour le patient par « ce que je sens », « ce que je ressens », « ce que je pense » et « ce que je fais »,

- ✓ Comprendre la différence entre douleur aiguë et douleur chronique,
- ✓ Maîtriser son traitement médicamenteux : « quel médicament correspond à quel type de douleur » (aiguë ? chronique ?), « quand le traitement doit-il être pris ? pourquoi ? »
- ✓ Discuter des approches non médicamenteuses,
- ✓ Remotiver le patient afin qu'il reprenne une activité adaptée à son état pathologique afin d'éviter une appréhension trop importante face à l'exercice (le douloureux chronique a une très forte appréhension de l'activité physique pensant qu'elle ne fera qu'empirer sa douleur),
- ✓ Discuter de la place de la douleur dans la vie quotidienne, de son retentissement que ce soit en société ou en famille, sur les activités ou sur son état psychologique.

c) La séance d'éducation thérapeutique.

La séance, dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique d'un patient douloureux chronique, en officine, est individuelle. L'entretien est, comme décrit, personnalisé. Il se déroule en face à face avec le patient, au sein de l'espace de confidentialité, ce qui permet de créer un climat de confiance. La durée moyenne d'une séance est d'environ 30 à 40 minutes mais peut varier en fonction des besoins du patient [76]. Dans certains programmes d'éducation thérapeutique, lors d'une prise en charge pluridisciplinaire, il peut exister des séances collectives, comme au CETD. Elles se déroulent avec un groupe de patients (10 au maximum). Ces séances nécessitent évidemment que la pathologie et les objectifs des patients soient identiques ou au moins, très proches. Elles permettent aux patients en plus d'avoir l'intervention des professionnels de santé mais également de partager leur expérience.

Il est possible que tous les objectifs définis pendant le diagnostic éducatif ne puissent être abordés au cours d'une seule séance. Une seconde peut alors être proposée au patient. L'objectif principal est de garantir une bonne compréhension et intégration des informations nécessaires au patient. Avant chaque séance, le pharmacien reprend connaissance du diagnostic éducatif du patient, aménage l'espace de confidentialité et prépare si besoin le matériel nécessaire. Le pharmacien présente les objectifs et le déroulement de la séance ainsi

que les outils qui seront utilisés. Pour permettre l'adhésion du patient lors de la séance, il est indispensable de proposer des techniques pertinentes et interactives. Elles doivent être les plus adaptées possible au patient. Il faut, par exemple, tenir compte de son âge, de son niveau de compréhension intellectuel...

Ces techniques peuvent être mises en place sous différentes formes, par exemple :

- ✓ Des mises en situation, comme par exemple, ce que doit faire le patient en cas de survenue de constipation sous traitement morphinique ;
- ✓ Des puzzles à créer ou reconstituer. Le patient peut, par exemple, rassembler des effets indésirables fréquents et les médicaments qui leur correspondent,
- ✓ Des jeux de carte, au nom des différents antalgiques utilisés par le patient, à classer dans différentes cases (douleurs aiguës, douleurs chroniques, effets indésirables prévisibles ou inattendus...)
- ✓ Des interactions multimédias, pour les plus jeunes, des livres, dessins animés,
- ✓ Les échelles d'auto-évaluation.

Ces techniques sont issues de l'imagination des professionnels de santé et répondent aux besoins des patients. Ces outils doivent permettre de clarifier et simplifier certaines informations. Leur but est pédagogique. Ils peuvent aussi servir d'aide-mémoire au patient.

La séance d'ETP se termine par une synthèse faite par le patient sur contenu appris ainsi que par une auto-évaluation du déroulement de la séance. Une synthèse écrite des thèmes abordés est remise au patient.

d) *L'évaluation des compétences acquises et du programme.*

Faire évaluer le programme d'ETP par le patient est indispensable. Cela permet de faire le point sur les résultats du patient et ainsi de voir ce qu'il a appris et compris. L'évaluation permet également de juger de la capacité du patient à s'adapter à sa douleur et sur ce qu'il lui reste à acquérir. Elle permet enfin de connaître le point de vue du patient sur le programme (contenu, organisation, rythme et durée des séances, techniques pédagogiques utilisées...) et ainsi d'y apporter des améliorations si besoin [76].

L'évaluation permet aussi d'actualiser le diagnostic éducatif et permet de déterminer, avec le patient, la nécessité d'une séance supplémentaire. Elle peut être faite à la fin de la séance éducative ou à distance pour vérifier le maintien des acquis ainsi que sur sollicitation du patient. Concernant un programme d'éducation thérapeutique, tous les échanges devront être rapportés dans un compte rendu afin d'avoir une traçabilité de la progression du patient. Ce compte-rendu peut être partagé avec les autres professionnels de santé impliqués dans l'ETP lors d'une prise en charge pluridisciplinaire.

E. PLACE DU PHARMACIEN DANS LE RESEAU DE SOIN.

Les différents rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des douleurs soulèvent la question de sa place dans le réseau de soin. Le pharmacien est de plus en plus amené à travailler en relation avec les autres professionnels de santé, et avec les médecins en particulier. L'éducation thérapeutique du patient en est une illustration. Il est donc justifié de se demander où se place le pharmacien dans ce nouveau modèle de prise en charge interdisciplinaire des patients.

1. Évolution du métier de pharmacien d'officine [79, 80, 81].

L'activité du pharmacien d'officine a énormément évolué. Le pharmacien devient de plus en plus un acteur de Santé Publique. Avec le développement de l'éducation thérapeutique et du suivi des pathologies chroniques, la pratique officinale se tourne de plus en plus vers la relation à la personne en plus de son expertise médicamenteuse.

2. Place dans le parcours de soins.

Le pharmacien a aujourd'hui une place fondamentale dans le parcours de soins grâce à sa participation au dépistage et à la prévention de certaines pathologies chroniques entre autres. Les « déserts médicaux » le rendent d'autant plus important. Le nombre de médecins diminue dans certaines parties du territoire de même que le temps de consultation. Les délais d'obtention de rendez-vous sont, quant à eux, de plus en plus longs. Le maillage territorial des pharmacies et leur accessibilité en font une porte d'entrée privilégiée dans le parcours de soins. Le pharmacien d'officine rend accessible à tous les informations relatives à la santé. Il effectue aussi un suivi régulier des patients qu'il voit régulièrement pour la délivrance de leur traitement.

Dans la gestion du traitement des patients atteints de pathologies chroniques, le pharmacien a différentes missions :

- ✓ Il effectue l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, ce qui permet de garantir la sécurisation du traitement. Il lutte contre la iatrogénie, la redondance thérapeutique, détecte les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les erreurs de posologies. Il émet une opinion pharmaceutique au prescripteur le cas échéant.
- ✓ Il donne au patient les informations requises pour un bon usage du médicament et de son traitement,
- ✓ Il doit favoriser l'adhésion thérapeutique ainsi que l'observance du patient à son traitement,
- ✓ Il aide le patient à atteindre ses objectifs et à améliorer sa qualité de vie,
- ✓ Il oriente le patient vers les autres professionnels de santé dès qu'il le juge nécessaire.

Ces missions mettent en évidence la réelle valeur ajoutée du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques.

3. Loi HPST : les nouvelles missions du pharmacien.

Devant la croissance des déserts médicaux et la nécessité de limiter les dépenses de santé publique, le système de santé a dû se réorganiser. L'objectif de la loi HPST est d'accroître la prise en charge ambulatoire des patients atteints de pathologies chroniques [82].

Elle a donc redéfini les fonctions du pharmacien et lui a confié de nouvelles missions (participation aux soins de premiers recours comme les actes de prévention, de dépistage et d'information, participation à l'éducation à la santé...).

Le pharmacien :

- ✓ « Est impliqué dans l'amélioration de l'observance, le suivi thérapeutique et l'orientation dans le système de soins des patients ». Il améliore ainsi leur qualité de vie et génère des économies,
- ✓ « Il peut prendre part à l'ETP et aux actions d'accompagnement des patients, soit par orientation de ceux-ci vers une structure compétente, soit par son implication directe dans un programme structuré et validé par les ARS »,

- ✓ « Il contribue à la continuité des soins, la coopération entre professionnels de santé et la coordination ville/hôpital ». Le décret 2011-375 du 5 Avril 2011, a instauré la mission de pharmacien d'officine correspondant. Elle s'inscrit dans le cadre des protocoles de coopération entre professionnels de santé issus de la loi HPST de 2009 : « Les professionnels de santé peuvent s'engager, à leur initiative, dans une démarche de coopération ayant pour objet d'opérer entre eux des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'intervention auprès du patient. Ils interviennent dans les limites de leurs connaissances et de leur expérience ». Aujourd'hui, lors de chaque hospitalisation, le patient désigne un pharmacien d'officine correspondant. Il sera en relation avec le pharmacien de l'établissement l'ayant pris en charge et ayant initié le traitement devant être dispensé ultérieurement en secteur ambulatoire. Cette collaboration permet au patient d'être assuré que son traitement habituel sera connu de l'établissement l'accueillant et évite des oublis. Cela permet également au pharmacien d'officine de savoir si, à la sortie de l'hospitalisation, des traitements ont été modifiés, s'il y a eu des ajouts ou des retraits. Cette notion de «Pharmacien correspondant» s'ancre aussi dans le cadre du suivi pharmaceutique des malades chroniques.

4. Limites à l'évolution de la profession.

L'évolution de la pratique officinale ne peut se faire sans une évolution de son mode de rémunération ni sans un remaniement de la formation des pharmaciens (formation initiale et formation continue). Les facultés en tiennent compte avec un enseignement moins axé sur les disciplines, mais regroupé en grandes thématiques de santé pluridisciplinaires et une formation à l'ETP inclus dans le cursus [79]. A Nantes, des cours communs aux étudiants pharmaciens et médecins existent également, ce qui permet de diminuer les barrières qui peuvent exister entre ces professions qui peuvent alors constater qu'il est possible de travailler ensemble dans l'intérêt du patient.

Concernant le mode de rémunération du pharmacien, tout reste à faire [79]. Malgré l'apparition d'honoraires à la dispensation d'ordonnances complexes et d'une rémunération à l'éducation thérapeutique des patients sous AVK et asthmatique, le pharmacien est encore rémunéré presque intégralement par la marge dégagée sur la vente des médicaments. La préparation de piluliers, indispensable pour augmenter l'observance de certains patients, n'est

pas une action rémunérée pour le pharmacien alors qu'elle peut être prise en charge pour d'autres professions de santé (infirmiers par exemple, lors de leurs passages chez le patient.).

F. CONCLUSION.

Les douleurs chroniques, qu'elles soient d'origine neuropathiques ou non, sont très présentes dans la population et sont à la fois complexes à détecter et à soigner. Elles ont un impact important sur la qualité de vie des patients et sont à l'origine de nombreuses hospitalisations. Leur prise en charge est une priorité et le pharmacien d'officine est de plus en plus amené à y participer.

Pour cela, le pharmacien doit travailler en collaboration avec les autres professionnels de santé et notamment les médecins généralistes, point de départ de la prise en charge antalgique du patient.

Le pharmacien d'officine est le spécialiste du médicament. En plus de sécuriser la prescription par l'analyse pharmaceutique, il est le professionnel de santé ressource pour les questions concernant la prise en charge médicamenteuse de la douleur. Développer la communication avec les médecins traitants permettrait d'optimiser les prescriptions médicamenteuses et de mettre plus facilement en place un traitement suffisamment efficace tout en limitant les effets indésirables. Beaucoup de prescripteurs sont d'ailleurs en attente de cette expertise.

IV. CONCLUSION GENERALE.

Le but de notre étude était dans un premier temps de voir comment des patients souffrants de douleurs neuropathiques depuis des années et ayant essayé de nombreux traitements percevaient leur douleur suite à la prise en charge par des traitements adaptés. Dans un deuxième temps nous nous sommes attachés à mettre en évidence le rôle du pharmacien vis-à-vis de l'observance et de la bonne adhérence du patient face à ces traitements dans deux situations distinctes, lors d'une prise en charge pluridisciplinaire et en officine de ville.

La plupart des patients suivant le traitement le plus adapté a vu sa douleur diminuer, ce qui met en évidence l'importance de ces traitements qui sont adaptés à ce type de douleurs. Le pharmacien d'officine a un rôle très important à exercer dans ce domaine car en effet ce sont des traitements qui doivent être pris au long court et leurs résultats sur la qualité de vie du patient ne se retrouve que si le patient a une bonne observance et accepte de suivre correctement son traitement. Pour que la majorité des patients adhère à la prise quotidienne du traitement, il faut qu'auparavant ils aient été informés à la fois du pourquoi on utilise certains médicaments, des effets secondaires possibles car ils seront dès lors mieux acceptés et que les règles d'utilisation de ces traitements soient correctement instaurées.

Depuis quelques années, le système de santé évolue. Il fait du pharmacien un acteur de premier plan dans la prise en charge des pathologies chroniques, dont les douleurs chroniques font partie, et ses nouvelles missions sont définies dans la loi HPST.

Il est le professionnel de santé le plus accessible en raison de sa disponibilité et du maillage démo-géographique des officines qui en font une des portes d'entrée principale vers le système de santé. Il est idéalement placé pour contribuer à évaluer la douleur entre deux consultations, coordonner les informations entre les différents professionnels de santé et veiller à une bonne adhésion thérapeutique du patient à son traitement. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique ou la participation active à un programme existant sont d'excellents moyens de réponse à ces problématiques. C'est aussi une porte d'entrée vers les réseaux de soin.

Peu de programmes d'éducation thérapeutique dans la prise en charge des douleurs sont disponibles hors du milieu hospitalier et des centres de lutte contre la douleur. Beaucoup de choses restent à créer. Cela demande du temps, une formation adéquate et se pose le problème

de la rémunération. La communication avec les médecins et les autres professionnels de santé n'est pas toujours optimale.

Il est cependant du rôle du pharmacien de s'inscrire dans la prise en charge des patients douloureux chroniques, toujours plus nombreux, grâce à une dispensation du médicament plus dynamique en relation avec les prescripteurs et les autres professionnels de santé et à une éducation du patient. Ainsi, il sera plus professionnel de santé que jamais.

V. **BIBLIOGRAPHIE.**

1. Pohl M. Inserm UMRS 975, Cricm, Université Pierre et Marie Curie. Dossier d'information - La douleur. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/dossiers-d-information/la-douleur>. Consulté le 2 janvier 2018.
2. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population*. Pain, 2008;136(3):380-387.
3. International Association for the Study of Pain. *Pain terms: a list with definitions and notes on usage*. Pain. 1979 ; 6 : 249-252.
4. Boureau F, Dombre JF. *Le concept de la douleur. Du symptôme au syndrome*. Douleur et analgésie, 1988 ; 1(1) :11-17.
5. Allaz AF et al. *Aspects psychologiques de la douleur chronique*. Paris : Institut UPSA douleur, 2003.
6. Lévy-Chavagnat D. *Les douleurs neuropathiques, des douleurs singulières*. Actualités pharmaceutiques, 2009 ; 491:14-8.
7. Marc J-F. *Douleurs neuropathiques de l'adulte en rhumatologie*. 2008.
8. Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. International Association for the Study of Pain. Seattle : IASP Press, 2002.; 220 pages
9. Attal N. *Les douleurs neuropathiques : avancées cliniques et thérapeutiques*. Journée d'information sur les traumatismes médullaires, 02/12/2005; Rungis.
10. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M et al. *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. Pain. 2004; 108: 248-257.
11. Attal N, Bouhassira D. *Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques*. Elsevier Masson SAS, Paris, Neurologie, 17-035-A-68, 2010.

12. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. *Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire*. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs, 11 : 3-21, 2010.
13. Ospina M, Harstall C. *Multidisciplinary pain programs for chronic pain: Evidence from systematic review*. Edmonton, AB: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2003.
14. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. *The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey*. J. Pain, 2006; 7(4): 281-289.
15. Bouhassira D, Attal N. *Douleurs neuropathiques*. 2^{ème} éd., Paris : Arnette; 2012; 220 pages.
16. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. *Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies*. Pain, 2014; 155(4):654-662.
17. Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. *Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review*. Pain 2012; 153:359–365.
18. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. *Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study*. Pain, 2012; 153:1390–1396.
19. Bouhassira D, Calvino B. *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. 1^{ère} éd., Paris : Arnette ; 2009.
20. Surrrel M, *Etude sur la perception de la prise en charge de la douleur neuropathique par les médecins généralistes de la région Poitou Charentes*. Thèse de médecine, 2004, université de Poitiers : faculté de médecine et pharmacie.
21. Etienne L. *Système nerveux central*. En ligne :
<http://www.docteurcllic.com/encyclopedie/systeme-nerveux-central.aspx>.

22. Proulx C. *De l'organe à l'organisme : régulation* ; En ligne : http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/701/chap5_contenu.htm.
23. Léonard L. *Problèmes de santé mentale et recours aux médicaments psychotropes* ; En ligne : http://fichespsycho.acjq.qc.ca/notions_pharmaco.html.
24. Bear MF, Connors BW, and Paradiso MA, *Neuroscience: Exploring the Brain*, Lippincott Williams & Williams, Baltimore, Md, USA, 2^{ème} éd.; 2001.
25. Melzack R, Wall PD. *Pain mechanisms: a new theory*. Science. 1965; 150(3699): 971–979.
26. Salle J-Y, Vergne-Salle P. *Douleurs et Neuropathie*. CHRU Limoges; 2006.
27. Vranken JH. *Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain*. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2009; 9:71-8.
28. Amar M. *Etude de la balance Excitation/Inhibition des neurones pyramidaux du cortex visuel de rat*. 2009.
29. Anonyme. *Physiopathologie de la douleur neuropathique*. En ligne : [http://www.samu.asso.nc/Cours_douleur/Seminaire_1/PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.htm](http://www.samu.asso.nc/Cours_douleur/Seminaire_1/PHYSIOPATHOLOGIE_DE_LA_DOULEUR_NEUROPATHIQUE.htm).
30. O.M.S. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève : s.n., 1987. p. 80.
31. Bouhassira D, Attal N. *Les neuropathies périphériques douloureuses*, in : "Douleurs Bases fondamentales, pharmacologie" - Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. s.l. : VIGOT MALOINE ; 1997, 868 pages.
32. Duhmke RM, Comblath DD, Hollingshead JR. *Tramadol for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2). 2004.
33. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS et al. *Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain*. N Eng J Med; 2003, 348 : 1223 - 1232.
34. Eisenberg E., Mcnicol E.D., Carr D.B. *Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials*. Eur. J. of Pain;2006.10(8) :667–676.

35. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. *Antidepressants in the treatment of neuropathic pain*. Basic Clin Pharmacol Ther; 2005; 96: 399 - 409.
36. Bouhassira D. *La douleur neuropathique et ses frontières*. Paris : Med-Line éd.; 2007 : 159 p.
37. « Pratique du traitement de la douleur - Douleur - Institut upsa de la douleur ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id479/Pratique_du_traitement_de_la_douleur.igwsc.
38. Attal N, Bouhassira D. *Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques*. s.l. : E.M.C., 2005. 17 - 023.
39. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. *Neuropathic pain: a practical guide for the clinician*. CMAJ. 2006, Vol. 175, pp. 265 - 75.
40. Attal N. *Douleurs neuropathiques : comment les reconnaître et les prendre en charge?* Lettre de l'Irme 2008;29.
41. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. *Oxcarbazepine for neuropathic pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013, 11.
42. Carrazana E., Mikoshiba I. *Rationale and Evidence for the Use of Oxcarbazepine in Neuropathic Pain*. Journal of Pain and Symptom Management ;2003,25(5):S31-S35.
43. Vergne-Salle P., Mejjad O., Javier R.-M., Maheu E., Fallut M., Glowinski J., Bertin P. *Les antiépileptiques dans le traitement des affections douloureuses rhumatologiques. Recommandations établies à partir d'une revue de la littérature basée sur des preuves et l'opinion d'experts*. Rev Rhum ; 2009, 76(1) : 9-90.
44. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. Eur J Neurol 2006;13:1153-69
45. Titlic M., Jukic I., Tonkic A., Josipovic-Jelic Z., Boschi V., Mihalj M., Punda A. *Lamotrigine in the treatment of pain syndromes and neuropathic pain*. Bratisl Lek Listy. 2008; 109(9):421-424.
46. Devulder J., De Laat M. *Lamotrigine in the Treatment of Chronic Refractory Neuropathic Pain*. Journal of Pain and Symptom Management, 2000; 19(5) : 398-403.

47. Eisenberg E., Damunni G., Hoffer E., Baum Y., Krivoy N. *Lamotrigine for intractable sciatica: correlation between dose, plasma concentration and analgesia.* European Journal of Pain; 2003, 7(6) : 485-491.
48. Davies PS, Galer BS. *Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia.* Drugs; 2004, 64 : 937 -947.
49. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P et al. *NGX-4010, a highconcentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study.* The Lancet Neurology; 2008, 7(12): 1106 - 1112.
50. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA et al. *Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients.* J Clin Oncol ; 1997, 15 : 2974 -2980.
51. QUTENZA 179MG PATCH CUTANE - Monographie spécialité : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=26930&info=IN> DIC
52. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. *Toxine botulique : effets antalgiques à long terme sur la douleur neuropathique.* Revue Neurologique ; 2008,164.
53. Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. *Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis.* Pain Med; 2015,16(9):1773-1780.
54. Attal N. *Toxine botulinique et douleurs neuropathiques.* Douleur analg ; 2017, 30:185-191.
55. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, *Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Headache Pain; 2016, 17:63.
56. Attal N, de Andrade DC, Adam F, *Efficacy and safety of repeated injections of botulinum toxin a in peripheral neuropathic pain and predictors of treatment response: a randomised double blind placebo controlled study.* Lancet Neurol; 2016, 15:555–565.
57. Laroche F. *Traitement des douleurs neuropathiques.* Maîtrise Orthopédique n°184. 2009.

58. Serrie A., Thurel C. *La douleur en pratique quotidienne: Diagnostic et traitements*. Arnette. Paris : Wolters Kluwer France, 2002. 672 pages.
59. Quesnot A, Ribinik P, Barrois B. *Prise en charge par la kinésithérapie des patients présentant des douleurs neuropathiques*.
60. Blond S, Touzet G, Reyns N, Buisset N, Armignies P, Veys B, Desrousseaux FX, Louis E. *Les techniques de neurostimulation dans le traitement de la douleur chronique*. Neurochirurgie, 2000;46(5):466-82.
61. Bême David Rééducation sensitive ; En ligne : <http://www.reeducationsensitive.com/news/ne-plus-ignorer-les-douleurs-neuropathiques/>.
62. Bizet MP, Vigot I, Nizard J, Lajat Y. *Accompagner les patients douloureux chroniques : rôle de l'équipe soignante au centre d'évaluation et de traitement de la douleur*. Douleur et analgésie, vol 16 (3) : 141-144, 2003.
63. Chartier C. *L'observance à une thérapeutique au long cours. Exemple de patients douloureux chroniques pris en charge au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Nantes*. Thèse de pharmacie, 2008, université de Nantes : faculté de pharmacie.
64. Queneau P, Bannwarth B, Paille F. *Effets indésirables des opioïdes*. In : Queneau P, Osterman G. *Le médecin, le malade et la douleur*. Paris, Masson, 2004 : 161-68
65. Code de la santé publique - Article R4235-5.8. Code de la santé publique.
66. Rapport Bonnes Pratiques de dispensation. VF Séance 6.11.2013 et Conseil 27.11.2013.
67. <http://medcomip.fr/region/region-therapeutique/liste-ecrasement%20comprimes.pdf>
68. http://medicalistes.org/spip/IMG/pdf/tab_couper_eccraser.pdf
69. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Recommandations et Références Professionnelles, Rapport I.S.B.N. : 2-910653-48-X, Février 1999. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

70. Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y, Libbey J. *L'observance des prescriptions médicales : quels sont les facteurs en cause ? Comment l'améliorer ?*, Eurotext, volume 2, numéro 9, novembre 2006.
71. Rosier F. *Observance, lorsque le patient décroche*, Le Médecin généraliste, N°2709, février 2015.
72. <http://www.leciss.org/sites/default/files/150216%20OBSERVANCE-PP-CISS-ICA-COOPE.pdf>;
73. CRIP (Centre de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique) / IMS Health France* (étude menée auprès de 170 000 patients / 6400 pharmacies), novembre 2014.
74. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. *Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting*. Journal of clinical hypertension 2008 ; 10 : 348-54.
75. Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, *Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*, traduit en français en 1998.
76. Haute Autorité de Santé, *Education thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation*, http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites__recommandations_juin_2007.pdf.
77. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. *Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011*. Lens, 2012, 74p.
78. Cespharm, "Rôle du pharmacien", <http://www.cespharm.fr/fr/Preventionsante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>, Février 2012, 2 pages.
79. L'harridon J. *Pharmacien, un métier d'avenir*. Thèse de pharmacie, 2016, université de Nantes : faculté de pharmacie.
80. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie. Evolution des pratiques professionnelles en pharmacie d'officine. oct 2005.
81. Rapport de M. Rioli. Le pharmacien dans le parcours de soins. juill 2009.

82. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Journal officiel du 22 juillet 2009

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 88,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 245-57.

CONNAISSANCE DES TRAITEMENTS DANS LES DOULEURS

NEUROPATHIQUES

(étude effectuée au CETD et en pharmacie d'officine).

Objectif : Evaluer les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement antalgique ainsi que son observance.

- Age :
- Sexe :
- Type de douleurs : ☐ nociceptive ☐ neuropathique
- Prescripteur : ☐ généraliste ☐ spécialiste
- Qui avez-vous consulté pour vos douleurs (médecin, ostéopathe, kiné, acupuncteur...) ?
- Observance ?
 - Dans le dernier mois, combien de fois avez-vous oublié de prendre vos médicaments antalgiques ? ☐ jamais
☐ « chiffre » :....
 - Lorsque vous sentez que votre douleur est maîtrisée, vous arrive-t-il d'arrêter votre traitement antalgique ? (*traitement de fond*) ☐ oui ☐ non
 - Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ? ☐ oui ☐ non
- Etes-vous satisfait de votre traitement ?
 - Efficacité : ☐ oui ☐ non
 - Tolérance (effets indésirables) : ☐ bonne tolérance ☐ présence d'effets indésirables

Nom du médicament antalgique (antidépresseur, antiépileptique, antalgiques de palier 2 ou 3...)	Posologie d'instauration	Posologie actuelle	Connaissez-vous la famille de ce médicament ? (oui/non)	Saviez-vous que ce médicament vous était prescrit comme antalgique ? (oui/non)

Questionnaire de Morisky à 8 questions ¹²		
1.	Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés contre (nom de la condition) ?	Non = 1
2.	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament contre (nom de la condition) ?	Non = 1
3.	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments contre (nom de la condition) sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4.	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre (nom de la condition) ?	Non = 1
5.	Avez-vous pris vos médicaments contre (nom de la condition) hier ?	Oui = 1
6.	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7.	Le fait de devoir prendre des médicaments contre (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre (nom de la condition) ?	Non = 1
8.	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre (nom de la condition) ?	
***	Choix de réponses et scores pour la question 8. Jamais/Rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0	

Note : Il est possible de remplacer (nom de la condition) par « votre médicament » ou par le nom précis du médicament.

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	☐	☐

Girerd X, et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- Si votre patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme un bon observant.
- Si votre patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme non observant mineur.
- Si votre patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Annexe 5 : Compétences et objectifs à acquérir par le patient au terme d'un programme d'ETP selon la HAS.

1. Faire connaître ses besoins, déterminer des buts en collaboration avec les soignants, informer son entourage	Exprimer ses besoins, ses valeurs, ses connaissances, ses projets, ses attentes, ses émotions (diagnostic éducatif)
2. Comprendre, s'expliquer	Comprendre son corps, sa maladie, s'expliquer la physiopathologie, les répercussions sociofamiliales de la maladie, s'expliquer les principes du traitement
3. Repérer, analyser, mesurer	Repérer des signes d'alerte des symptômes précoces, analyser une situation à risque des résultats d'examen. Mesurer sa glycémie, sa tension artérielle, son débit respiratoire de pointe, etc.
4. Faire face, décider	Connaître, appliquer la conduite à tenir face à une crise (hypoglycémie, hyperglycémie, crise d'asthme, etc.), décider dans l'urgence, etc.
5. Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention	Ajuster le traitement, adapter les doses d'insuline. Réaliser un équilibre diététique sur la journée, la semaine. Prévenir les accidents, les crises. Aménager un environnement, un mode de vie, favorables à sa santé (activité physique, gestion du stress, etc.)
6. Pratiquer, faire	Pratiquer les techniques (injection d'insuline, autocontrôle glycémie, spray, chambre d'inhalation, peak flow). Pratiquer les gestes (respiration, autoexamen des œdèmes, prise de pouls, etc.). Pratiquer des gestes d'urgence
7. Adapter, réajuster	Adapter sa thérapeutique à un autre contexte de vie (voyage, sport, grossesse, etc.). Réajuster un traitement ou une diététique. Intégrer les nouvelles technologies médicales dans la gestion de sa maladie
8. Utiliser les ressources du système de soins.	Faire valoir ses droits Savoir où et quand consulter, qui appeler, rechercher l'information utile. Faire valoir des droits (travail, école, assurances, etc.). Participer à la vie des associations de patients, etc.

Vu, le Président du jury,

Signature ➞

Alain Pineau

**Vu, le Directeur de
thèse,**

Signature ➞

Caroline Victori-Vigneau

Vu, le Directeur de l'UFR,

JURY

PRÉSIDENT : M. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Caroline Victorri-Vigneau, MCU-PH pharmacologie clinique

M. Julien Nizard, Professeur de Pharmacologie,

Chef de Service du Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur.

Mme Charlotte HENAULT, Pharmacien d'officine.

Pharmacie Poincaré, 128 boulevard de la fraternité, 44100 Nantes

Adresse de l'auteur : 149 rue des hauts paves, 44000 Nantes

Nom - Prénoms : Caroline Renard-Bordage

Titre de la thèse : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine neuropathique.

Résumé de la thèse : La douleur est une plainte récurrente au comptoir. Les douleurs neuropathiques sont une forme de douleurs très difficiles à diagnostiquer et enrayer. Notre étude clinique vise à mettre en évidence cette difficulté de prise en charge de ce type de douleur et à mettre en évidence l'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces douleurs. Le parcours de soins inter disciplinaire doit permettre, grâce à une collaboration étroite entre les professionnels de santé, de prendre en charge ces douloureux chroniques et ainsi de diminuer les échecs thérapeutiques et la non observance face à ce type de douleurs.

MOTS CLÉS : DOULEURS NEUROPATHIQUES, PHARMACIEN D'OFFICINE, OBSERVANCE, EDUCATION THERAPEUTIQUE.
