

**THESE  
POUR LE  
DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Aurélien ETOUBLEAU

*Présentée et soutenue publiquement le 11 Décembre 2003*

**LE PHARMACIEN  
D'OFFICINE ET  
LES ANTALGIQUES DE  
PALIER III**

**Président :** Monsieur Jean-Louis AUGET, Professeur de  
Biomathématiques et de Biophysique  
**Membres du Jury :** Madame Françoise BALLEREAU, Professeur de  
Pharmacie clinique et de Santé publique  
Madame Sylvie JACCARD, Pharmacien

**THESE  
POUR LE  
DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Aurélien ETOUBLEAU

*Présentée et soutenue publiquement le 11 Décembre 2003*

**LE PHARMACIEN  
D'OFFICINE ET  
LES ANTALGIQUES DE  
PALIER III**

**Président :** Monsieur Jean-Louis AUGET, Professeur de  
Biomathématiques et de Biophysique  
**Membres du Jury :** Madame Françoise BALLEREAU, Professeur de  
Pharmacie clinique et de Santé publique  
Madame Sylvie JACCARD, Pharmacien

# **REMERCIEMENTS**

A monsieur Jean-Louis AUGET,  
Professeur de Biomathématiques et Biophysique, Faculté de Pharmacie de Nantes,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse  
Qu'il trouve l'expression de notre reconnaissance.

A madame française BALLEREAU,  
Professeur de pharmacie clinique et de Santé Publique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de valider notre travail  
Qu'elle trouve l'expression de notre reconnaissance.

A madame Sylvie Jaccard,  
Pharmacien

Pour l'aide qu'elle nous a apporté dans la réalisation de ce travail  
Que ceci soit la preuve de notre reconnaissance et de notre attachement.

A tous nos maîtres

Qui ont dirigé notre enseignement pendant le cours de nos études pharmaceutiques  
En témoignage de notre reconnaissance.

GENERALITES.....	7
<b><u>1. INTRODUCTION</u></b> .....	<b>8</b>
<b><u>2. DEFINITION DE LA DOULEUR</u></b> .....	<b>8</b>
<b><u>3. HISTORIQUE DE LA DOULEUR</u></b> .....	<b>9</b>
<b><u>4. LES MECANISMES DE LA DOULEUR</u></b> .....	<b>10</b>
4.1 Les composantes de la douleur.....	11
4.2 Les récepteurs de la douleur.....	14
4.3 La propagation de l'influx nerveux.....	15
4.4 Au niveau médullaire.....	16
4.5 Les voies supra-médullaires.....	17
4.6 Schéma d'organisation des voies de la douleur.....	18
4.7 Le contrôle de la douleur.....	19
4.7.1 Au niveau médullaire.....	19
4.7.2 Au niveau supra-médullaire.....	20
4.7.3 Les neurotransmetteurs.....	21
4.7.4 Les opioïdes endogènes.....	22
<b><u>5. LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEUR</u></b> .....	<b>23</b>
5.1 Comparaison douleur aiguë et douleur chronique.....	23
5.2 Comparaison des douleurs neurogènes et des douleurs par excès de nociception.....	24
<b><u>6. L' EVALUATION DE LA DOULEUR</u></b> .....	<b>26</b>
6.1 L'évaluation de la douleur chronique.....	26
6.1.1 Echelle verbale simple.....	26
6.1.2 Echelle visuelle analogique.....	27
6.1.3 Echelle comportementale.....	27
6.1.4 Echelle du comportement douloureux.....	28
6.2 Evaluation de la douleur chez l'enfant.....	28
<b><u>7. LES MECANISMES DE DEFENSE</u></b> .....	<b>31</b>
7.1 Les réactions de défense du malade, comprendre pour mieux réagir.....	31
7.1.1 Le déni.....	31
7.1.2 Le déplacement.....	31
7.1.3 Les rites obsessionnels.....	31
7.1.4 La régression.....	32
7.1.5 La projection agressive.....	32
7.1.6 Sublimation, combativité.....	32
7.1.7 Le clivage de soi.....	32
7.2 Les mécanismes de défense des soignants.....	32
7.2.1 Le mensonge.....	32
7.2.2 La fuite en avant.....	33
7.2.3 La fausse résonance.....	33
7.2.4 La rationalisation.....	33
7.2.5 L'évitement.....	33
7.3 Les mécanismes de défense au sein de la famille.....	33
7.4 En pratique, comment éviter les pièges et améliorer son contact avec le patient.....	34
7.4.1 Prendre conscience de ses propres mécanismes de défense.....	34
7.4.2 S'appuyer sur les mécanismes d'adaptation du malade.....	34
7.4.3 Susciter des échanges avec la famille en dehors de la présence du malade.....	35

7.4.4 Donner du sens au présent.....	35
<b>8. LES MEDICAMENTS DE LA DOULEUR .....</b>	<b>36</b>
8.1 Les différents opioïdes .....	36
8.2 Agoniste pur et complet : la morphine .....	37
8.2.1 A quel moment prescrire la morphine ? .....	38
8.2.2 Quelle forme de morphine choisir ? .....	38
8.2.3 La posologie initiale de la morphine .....	38
8.2.4 L'adaptation de la posologie .....	39
8.2.5 Comment passer à la morphine chez un patient déjà traité par un autre opioïde ? .....	40
8.2.6 Comment arrêter un traitement de morphine ? .....	41
8.2.7 Effets indésirables .....	41
a) La constipation .....	41
b) Nausées et vomissements .....	45
c) Accoutumance, assuétude .....	46
d) La somnolence .....	46
e) Hallucinations, confusions, cauchemars, vertiges .....	46
f) Rétention urinaire .....	47
g) Sueurs .....	47
h) Prurit .....	47
i) Troubles respiratoires .....	47
j) Dépression respiratoire .....	47
k) Myosis .....	48
l) Autres .....	48
8.3 Autres médicaments agonistes .....	48
8.3.1 La morphine à libération immédiate (Actiskenan®, Sevredol®) .....	48
8.3.2 La SophidoneLP® (Hydromorphone) .....	48
8.3.3 Le KapanolLP® (sulfate de morphine) .....	48
8.3.4 Durogésic® ( fentanyl percutané) .....	49
8.3.5 Fentanyl oral transmuqueux (Actiq®) .....	50
8.4 Agonistes partiels .....	53
8.5 Les agonistes-antagonistes .....	53
8.6 Antagonistes purs .....	53
8.7 Médicaments co-antalgiques .....	55
8.7.1 Les corticoïdes .....	55
8.7.2 Les antidépresseurs (ADs) .....	56
8.7.3 Les antiépileptiques .....	57
8.7.4 Les neuroleptiques et les benzodiazépines .....	58
8.7.5 Les antispasmodiques .....	58
<b>9.SCHEMA THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>59</b>
9.1 Les modalités générales de prescription des antalgiques .....	59
9.2 Le schéma thérapeutique préconisé par l'O.M.S. ....	59
9.3 Indications des morphiniques .....	61
<b>ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER 3 .....</b>	<b>64</b>
<b>1. MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>64</b>
1.1 Pourquoi cette enquête ? .....	64
1.2 Composition et déroulement pratique du questionnaire .....	65
1.3 Analyse des résultats des questionnaires .....	65

<b>2. RESULTATS</b> .....	<b>66</b>
1. <u>Le patient</u> .....	66
1.1 <u>Taux de réponse</u> .....	66
1.2 <u>Répartition géographique</u> .....	66
1.3 <u>Population étudiée</u> .....	67
1.4 <u>Le pharmacien connaît-il la pathologie concernée ?</u> .....	68
2. <u>La prescription</u> .....	69
2.1 <u>Délai de carence entre la date de prescription et la date de délivrance</u> .....	69
2.2 <u>La prescription est-elle conforme à la législation ?</u> .....	70
2.3 <u>Le prescripteur</u> .....	71
2.4 <u>Médicament(s) antalgique(s) de palier 3 prescrit(s) sur l'ordonnance</u> .....	71
2.5 <u>L'antalgique de palier 3 est-il toujours le même depuis le début du traitement ?</u> ..	73
2.6 <u>La posologie est-elle la même depuis le début du traitement ?</u> .....	73
3. <u>Traitements associés</u> .....	74
3.1 <u>Prescription d'antalgique associé</u> .....	74
3.2 <u>Prescription de co-analgésiques</u> .....	76
3.3 <u>Traitement symptomatique associé (laxatif, antiémétique, ...)</u> .....	77
4. <u>Conduite du traitement</u> .....	78
4.1 <u>Perception de l'efficacité du traitement antalgique par le patient</u> .....	78
4.2 <u>Les douleurs résiduelles</u> .....	79
4.3 <u>Le patient en parle-t-il au médecin ?</u> .....	80
4.4 <u>Quelle attitude adopte le patient si la douleur réapparaît ?</u> .....	80
4.5 <u>Les craintes spontanées des patients face à leur traitement</u> .....	81
4.6 <u>Le patient se plaint-il spontanément d'effets indésirables ?</u> .....	81
4.7 <u>Le pharmacien est-il confronté à des difficultés lors de la délivrance d'antalgiques de palier 3 ?</u> .....	82
4.8 <u>A qui la prescription a-t-elle été délivrée ?</u> .....	83
<b>3. DISCUSSION</b> .....	<b>84</b>
1. <u>Taux de réponse sur l'enquête</u> .....	84
2. <u>Le Patient</u> .....	84
2.1 <u>La pathologie concernée</u> .....	84
2.1.1 <u>Douleur par hyper-nociception</u> .....	85
2.1.2 <u>Douleurs neuropathiques</u> .....	86
2.2 <u>Les craintes des patients</u> .....	87
2.2.1 <u>La morphine entraîne-t-elle une toxicomanie ?</u> .....	87
2.2.2 <u>L'accoutumance entraîne-t-elle une moindre efficacité du traitement ?</u> .....	87
2.2.3 <u>La morphine entraîne-t-elle somnolence et confusion ?</u> .....	87
2.2.4 <u>La morphine accélère-t-elle la mort ?</u> .....	88
2.2.5 <u>La morphine est-elle le médicament de fin de vie ?</u> .....	88
2.2.6 <u>La morphine provoque-t-elle une dépression respiratoire ?</u> .....	88
2.2.7 <u>La morphine entraîne-t-elle une occlusion ?</u> .....	88
2.2.8 <u>« La morphine per os est un médiocre analgésique »</u> .....	88
2.2.9 <u>« Une forte sédation psychique et des troubles mentaux sont des effets secondaires fréquents de la morphine »</u> .....	89
2.2.10 <u>« Prendre de la morphine amène à « une vie pire que la mort »</u> .....	89
2.2.11 <u>« Si la morphine est prescrite trop tôt, il ne reste plus d'autre possibilité thérapeutique »</u> .....	89
2.2.12 <u>L'administration de la morphine signifie que les médecins ont « tout abandonné » pour un patient atteint d'un cancer</u> .....	90

2.2.13 « La morphine n'atténue pas la douleur, elle ne fait que rendre la douleur moins pénible pour le patient. »	90
2.2.14 « la morphine ne peut pas être utilisée simultanément avec d'autres analgésiques. »	90
2.2.15 « La morphine ne doit être donnée que sur une base « pro re nata » (à la demande) pour de fortes douleurs chroniques.»	91
2.2.16 « De fortes douleurs dues au cancer exigent habituellement l'administration de la morphine par voie parentérale »	91
2.2.17 « Chez la majorité des patients, l'administration de la morphine per os nécessite l'emploi concomitant d'un antiémétique »	91
2.2.18 « Des doses renouvelées de morphine à libération contrôlée sur douze heures entraînent des concentrations sanguines dangereuses. »	92
2.2.19 « La morphine est difficile à utiliser... L'adaptation de la posologie est difficile »	92
<b>3. La prescription</b>	<b>93</b>
3.1 Aspects réglementaires	93
3.1.1 Etude parallèle	93
3.1.2 Les médecins et la prescription de morphiniques	94
3.2 Les médicaments antalgiques	95
3.3 Continuité du traitement	96
3.4 Posologie	97
<b>4. Traitements associés</b>	<b>98</b>
4.1 Les médicaments antalgiques associés	98
<b>5. Conduite du traitement</b>	<b>100</b>
5.1. Efficacité du traitement	100
5.2 Douleur difficilement contrôlable	100
5.2.1. Réduction des doses de morphiniques et adjonction de co-analgésiques	101
5.2.2. Rotation des opiacés	101
5.2.3. Approche anesthésiologique	101
5.2.4. Inhibiteurs NMDA	101
5.3 Le pharmacien devant ces douleurs incontrôlables	103
5.4 Moments d'apparition de la douleur résiduelle	103
5.5 Effets indésirables des morphiniques et leur traitement	103
5.6 Les difficultés rencontrées lors de la délivrance d'antalgiques de palier 3	104
5.6.1 Améliorer le stock	104
5.6.2 Supprimer la réticence des pharmaciens	105
5.6.3 La délivrance des ordonnances de fin de vie	106
5.6.4 La prise en charge relationnelle	107
5.6.5 L'hospitalisation à domicile	107
<b>4.CONCLUSION</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>109</b>
<b><u>Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005</u></b>	<b>109</b>
1. Le plan quadriennal de lutte contre la douleur (2002/2005 )	109
1.1 Etat des lieux	109
2. Les priorités nationales pour 2002-2005	109
2.1 Associer les usagers par une meilleure information	111
2.2 Améliorer l'accès de la personne souffrant de douleurs chroniques rebelles à des structures spécialisées	112

<a href="#"><u>2.3 Améliorer l'information et la formation de l'ensemble des professionnels de santé</u></a>	114
<a href="#"><u>2.4 Amener les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge de la douleur des patients</u></a>	116
<a href="#"><u>2.5 Renforcer le rôle de l'infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée</u></a>	117
QUESTIONNAIRE.....	129

# GENERALITES

## 1. INTRODUCTION

- Le mouvement « zéro douleur » qui se développe en France essentiellement depuis les années quatre-vingts, est certes un mouvement médical, mais il est également associé à un changement de mentalité de la société.
- En effet, de nombreuses associations dépassant largement le cadre strictement médical sont investies dans ce mouvement ; elles défendent des idées très générales, comme la nécessité de lutter contre la douleur mais aussi la déshumanisation des hôpitaux, ou encore le déni de la société envers la mort.
- En 1995, le Code de déontologie médicale impose de soulager les souffrances du malade, de l'assister moralement et de lui procurer un accompagnement de qualité, ainsi que de réconforter son entourage.
- Plus récemment encore, la loi du 9 Juin 1999 vise à garantir l'accès de toute personne malade aux soins palliatifs grâce à une équipe pluridisciplinaire, à l'hôpital ou à domicile.
- Bien que ce mouvement soit le signe de la mutation de toute une société, il concerne plus particulièrement le monde des professionnels de santé qui, en acceptant de s'y investir, s'astreignent à une quasi-obligation de travailler en équipe pluridisciplinaire.
- Mais comment, pour sa part, le pharmacien s'inscrit-il dans ce mouvement vingt ans après ses débuts en France ?
- Quelle est sa place réelle ou potentielle dans la lutte contre la douleur ?
- Quelles sont ses craintes et ses attentes face à la délivrance des morphiniques ?

C'est à ces questions que nous nous proposons de donner des éléments de réponse et de formuler des interrogations .

## **2. DEFINITION DE LA DOULEUR**

DOULEUR n.f. (lat. dolor). 1. Sensation pénible, désagréable, ressentie dans une partie du corps.

2. Sentiment pénible, souffrance morale. *Douleur de perdre un être cher.*

3.PSYCHIATRIE. *Douleur morale* : tristesse profonde, accompagnée d'auto-accusation injustifiée, symptôme d'un état dépressif.

( *Le Petit Larousse illustré 2002.*)

DOULEUR. F. (angl. Pain). Sensation anormale et pénible résultant de la stimulation des terminaisons nerveuses dans les organes ou régions sensibles.

( *Dictionnaire Médical Masson 2002.*)

La douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable » et elle est toujours subjective. Seule la personne qui souffre sait.

Pour appréhender cette douleur, il ne faut pas oublier que l'être humain est pluridimensionnel.

Corps, psychisme et esprit sont inséparables.

Par ailleurs chacun possède sa propre histoire, est membre d'une famille et aussi d'une communauté.

### 3. HISTORIQUE DE LA DOULEUR

Principales évolutions dans le traitement de la douleur au cours des siècles

<b>Peuplades primitives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur : pénétration du corps par un démon, un fluide magique, un objet maléfique : traduit la présence de l'esprit mauvais à l'intérieur de celui qui souffre</li> <li>• Soubassement des traitements appliqués par les sorciers, chamans ...</li> <li>• Atténuer en partie l'angoisse ressentie devant ce phénomène étrange</li> <li>• Soulager le malade en lui pratiquant une blessure-légère mais réelle-pour faire s'échapper le fluide ou l'esprit démoniaque</li> </ul>
<b>Egyptiens, hébreux, grecs primitifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur : signe envoyé par Dieu (ou les dieux) aux hommes.</li> </ul>
<b>Aristote(4<sup>ème</sup> siècle av JC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approche plus rationnelle : la douleur est une sensation, et non une émotion</li> <li>• Comme son opposé, le plaisir, la douleur est perçue par un organe maître, le cœur</li> </ul>
<b>Claude Gallien et Greco-romains</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur : sensation pure, transmise par le système nerveux, dans le cerveau</li> <li>• Premiers traitements, médicaux et chirurgicaux, de la douleur</li> </ul>
<b>Moyen Age, médecine arabe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substances analgésiques (empirisme) : opium, sauge, lierre, mandragore</li> </ul>
<b>Renaissance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Vinci, Médecis : vision anatomique et physiologique moderne de la douleur</li> <li>• Ambroise Paré, André Vesale, Paracelse : médications et interventions antalgiques.</li> <li>• Opposition farouche : <ul style="list-style-type: none"> <li>-des chirurgiens : la douleur est partie intégrante et inéluctable des opérations : « la perte de conscience est quelque chose de dégradant et d'avalissant que tout homme un peu courageux ne saurait souffrir » (François Magendie)</li> <li>-des médecins : « perte d'un des principaux signes diagnostiques ».</li> </ul> </li> </ul>
<b>19<sup>ème</sup> siècle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypnose : Mesmer (1810)</li> <li>• Acupuncture : Wharton (1840)</li> <li>• Protoxyde d'azote : Hickmann (1828) ; chloroforme : Soubeiran (1831) ; éther (1846)</li> <li>• Acide acétyl-salicylique (1894) ; Véronal (1903) : barbiturique révolutionnant l'anesthésie</li> </ul>
<b>20<sup>ème</sup> siècle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloc épidural douleur chronique : Sicard (1909)</li> <li>• Début investigations neurochirurgicales des cancers (1916)</li> <li>• Gate control : Wall et Melzack (1967)</li> <li>• Enképhalines: 1970</li> <li>• Concept de pluridisciplinarité: Bonica, Swerdlow (1974)</li> </ul>

## 4. LES MECANISMES DE LA DOULEUR

### 4.1 Les composantes de la douleur<sup>1</sup>

Les deux premières composantes (sensorielle et affective) permettent d'abord la reconnaissance d'une agression, et sa tonalité particulière qui lui confère un vécu difficile pour le patient.

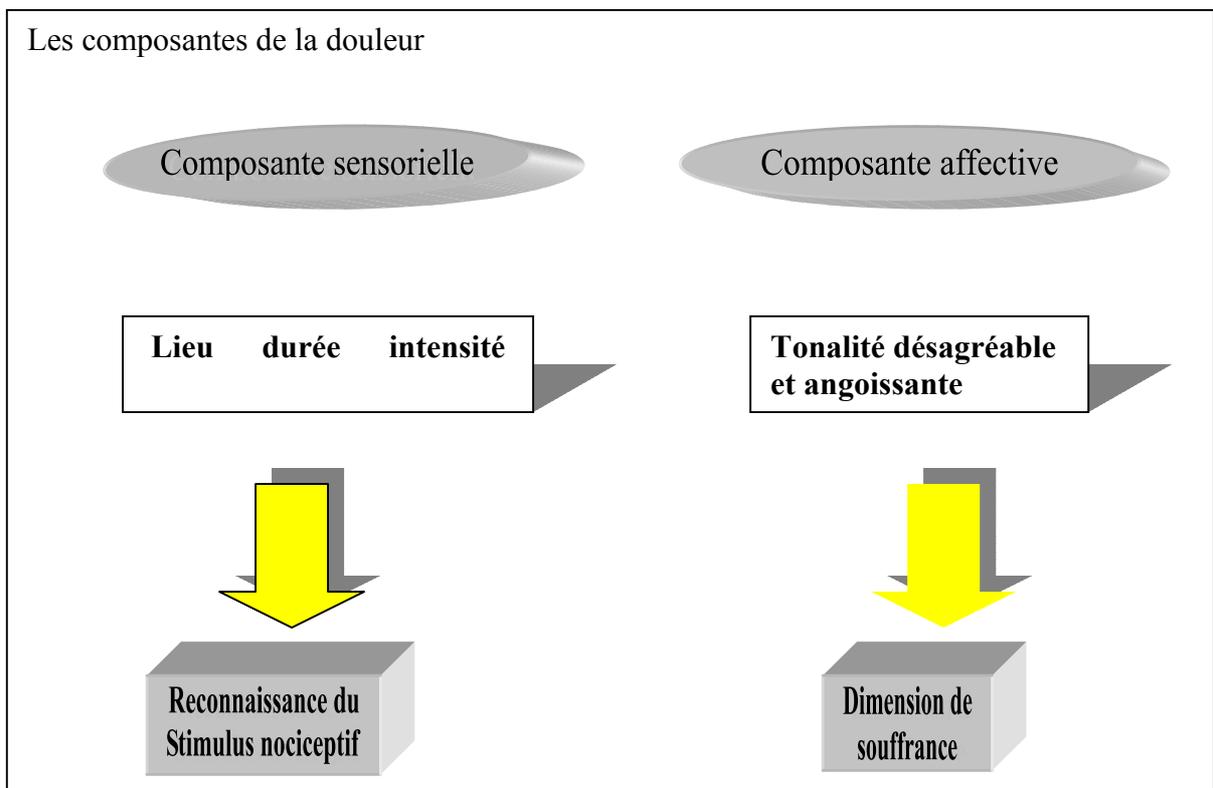


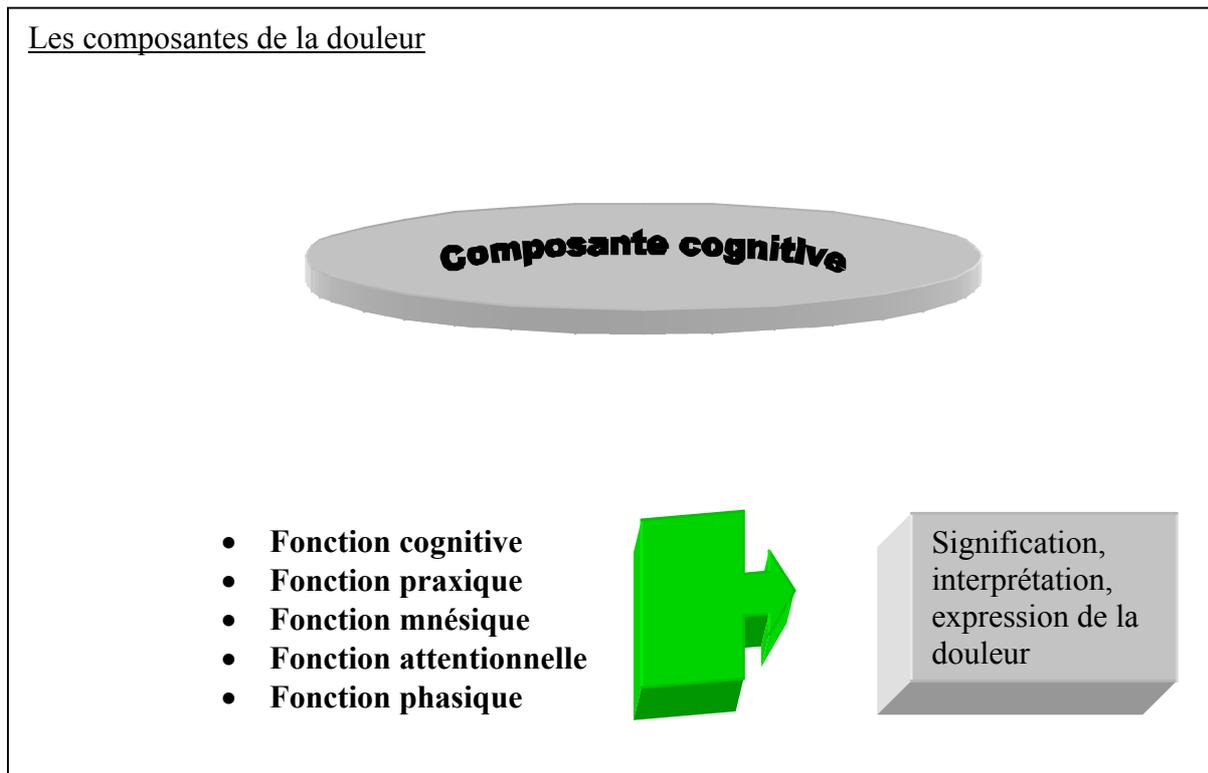
Figure 1 : Les 2 premières composantes de la douleur

Les multiples fonctions à savoir :

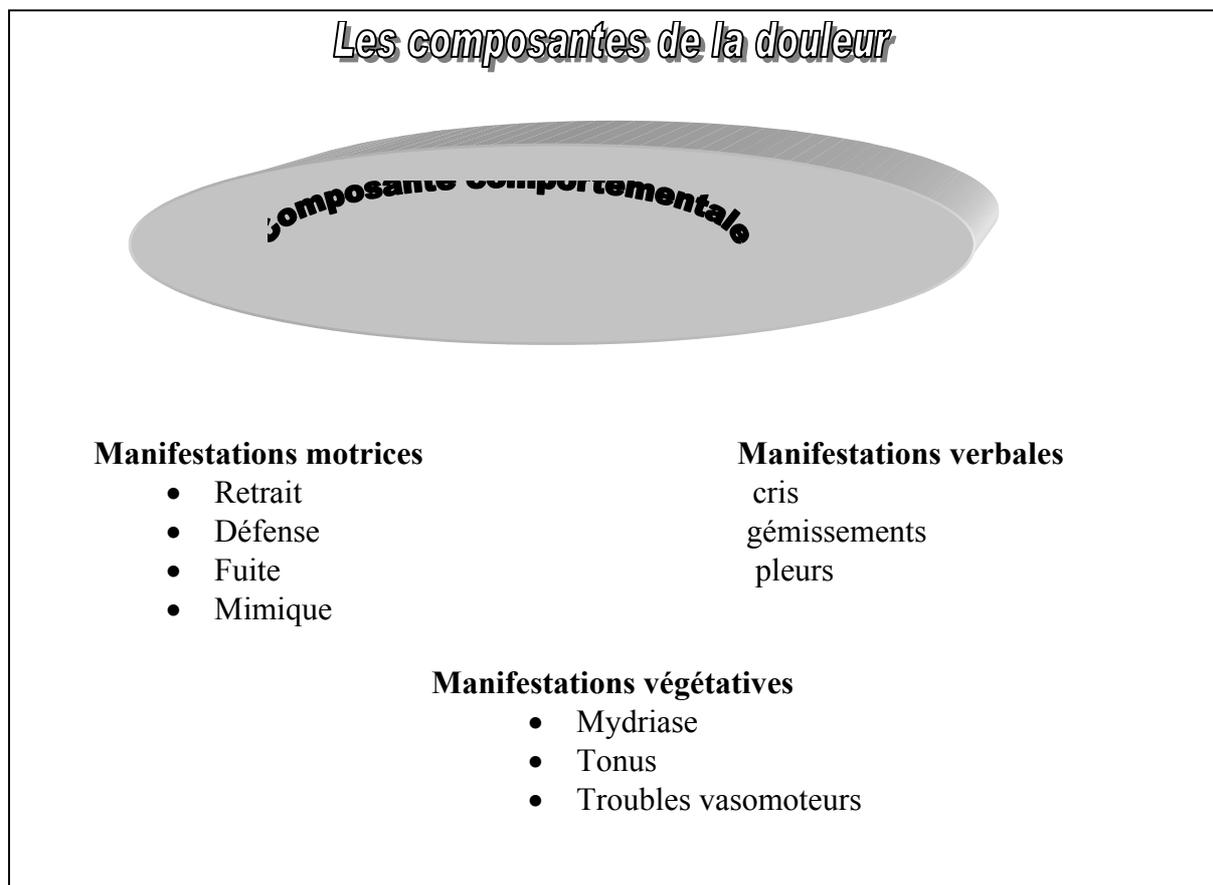
- cognitive
- pratique
- mnésique
- attentionnelle
- phasique

qui entrent dans la composante cognitive vont permettre « l'intégration » de la douleur, le sujet pouvant communiquer et se souvenir de cette « expérience » désagréable.

*Figure 2: La composante cognitive*



Par ses diverses manifestations, certaines contrôlables et d'autres non (manifestations végétatives), le sujet va réagir et va pouvoir extérioriser sa douleur.



*Figure 3 : La composante comportementale*

## 4.2 Les récepteurs de la douleur

Les récepteurs de la douleur, appelés aussi nocicepteurs, vont être stimulés par différents éléments : il peut s'agir de facteurs mécaniques comme ceux retrouvés au cours des chocs par écrasement, de facteurs thermiques responsables de sensation de brûlure ou de froid, ou bien encore de facteurs chimiques.

Dans ce dernier cas l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, les prostaglandines et certains ions sont impliqués.

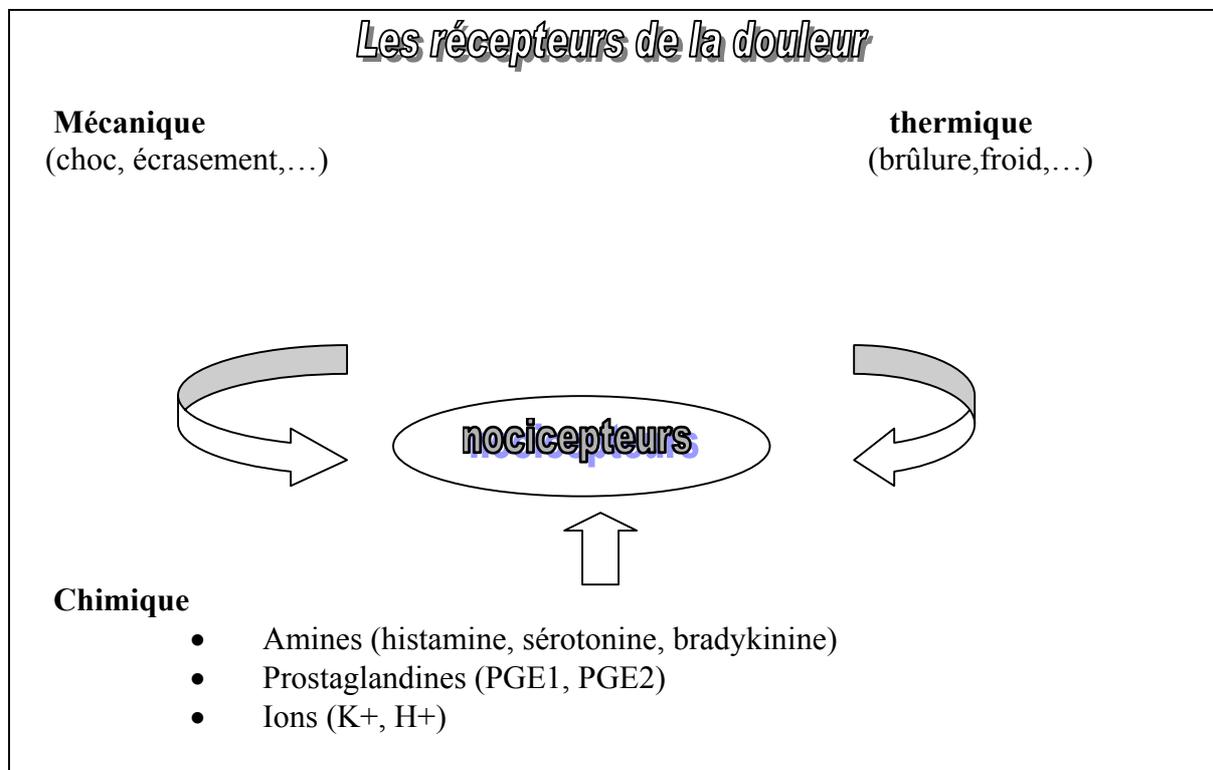


Figure 4 : Les récepteurs de la douleur

### 4.3 La propagation de l'influx nerveux<sup>2</sup>

La propagation de l'influx nerveux dans les nerfs sensitifs emprunte les fibres de petit calibre. En réponse à un stimulus de moyenne intensité, les fibres A- $\delta$ , peu myélinisées, vont véhiculer des informations concernant des douleurs nettes mais tolérables (comme une piqûre par exemple). Elles définissent la douleur « épicrotique », autrement dit une douleur rapide, brève, tolérable et bien localisée. Lorsque le stimulus est plus fort, ce sont les fibres amyéliques C qui entrent en action et qui transmettent une douleur forte, diffuse et mal localisée (à type de brûlure par exemple). Les fibres C répondent donc à des stimuli chroniques. Il s'agit ici d'une douleur protopathique. Les deux autres types de fibres sensitives A- $\alpha$  et A- $\beta$  (fibres de gros calibre très myélinisées) ne conduisent pas la douleur, mais transmettent la sensibilité tactile.

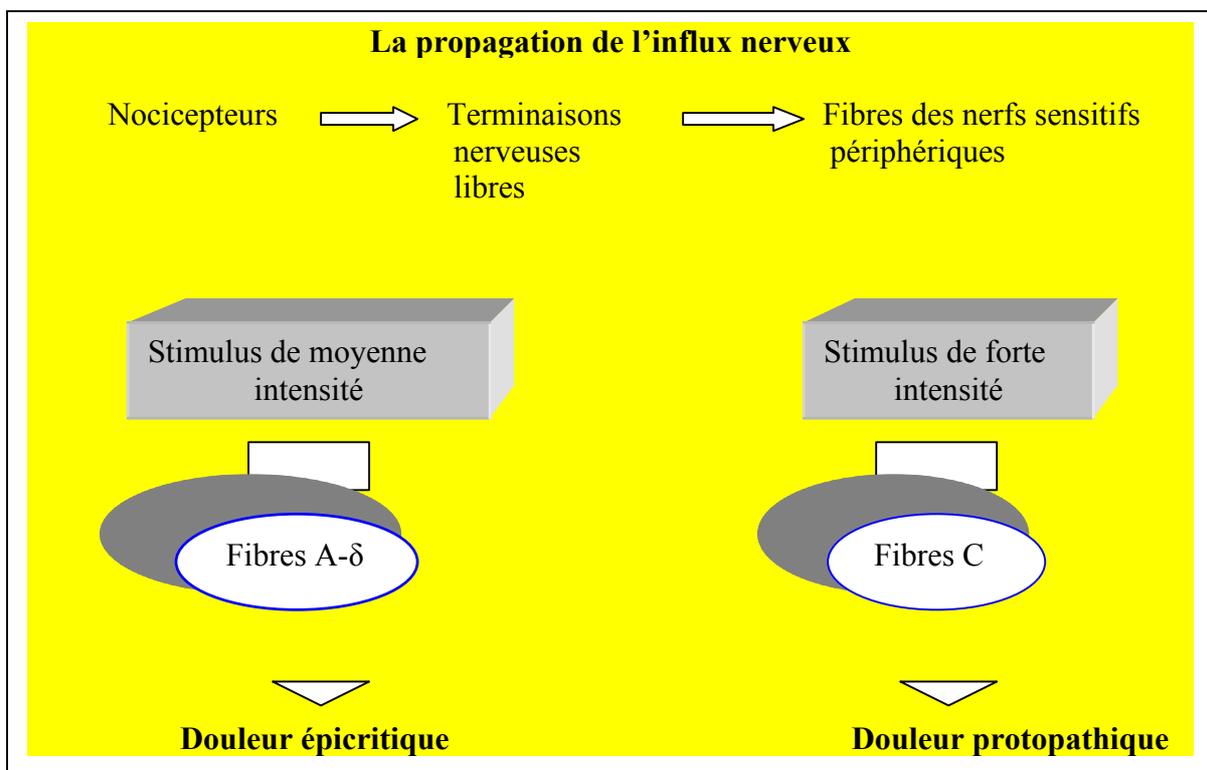


Figure 5: La propagation de l'influx nerveux

#### 4.4 Au niveau médullaire

Les afférences nociceptives gagnent la corne postérieure de la moelle en passant par la racine correspondante.

La corne postérieure est divisée en plusieurs couches :

- La couche de Waldeyer traversée par les fibres A- $\delta$  et C, qui sert de relais synaptique.
- Les couches 2 et 3 (substance gélatineuse de Rolando) constituent une zone de connections entre les petites fibres A- $\delta$  et les grosses fibres A- $\beta$ .
- Enfin, les couches 4, 5 et 6 sont un lieu de convergence et le support anatomique du contrôle central, où les fibres descendantes s'articulent avec les neurones métamériques<sup>3</sup>.

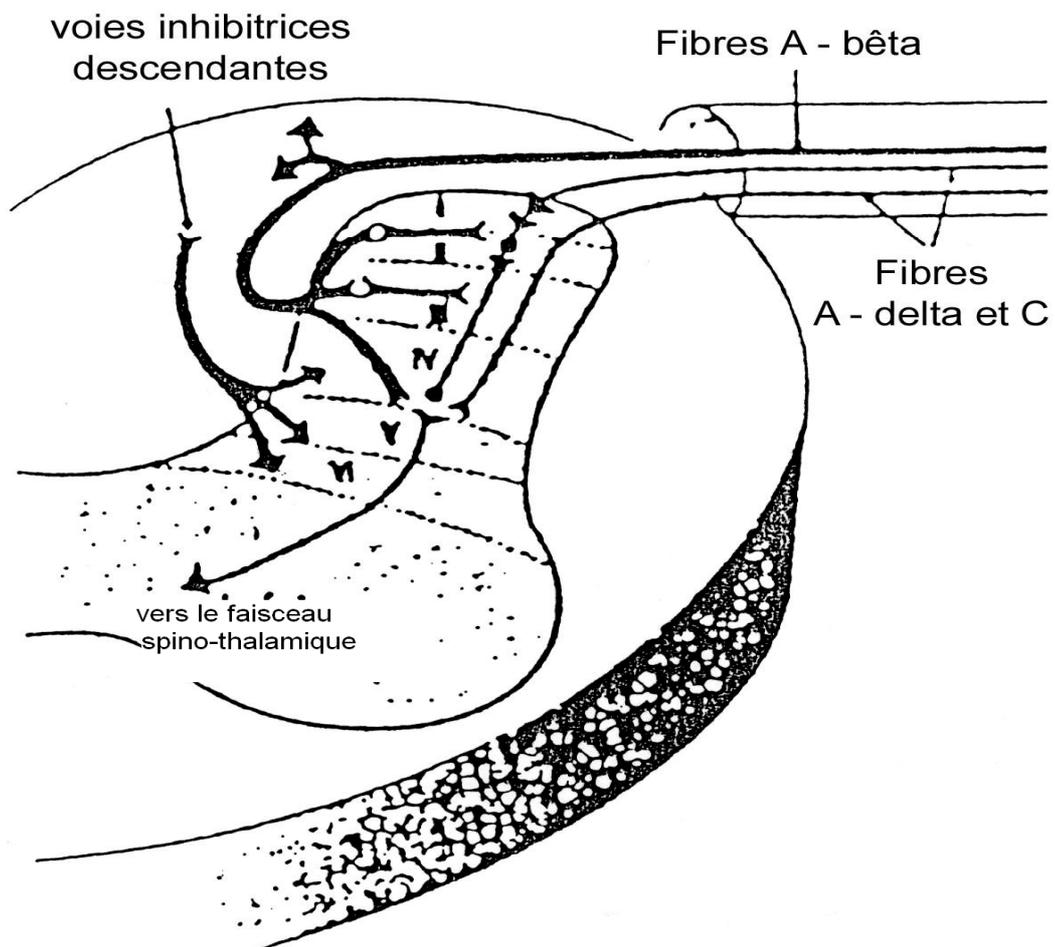


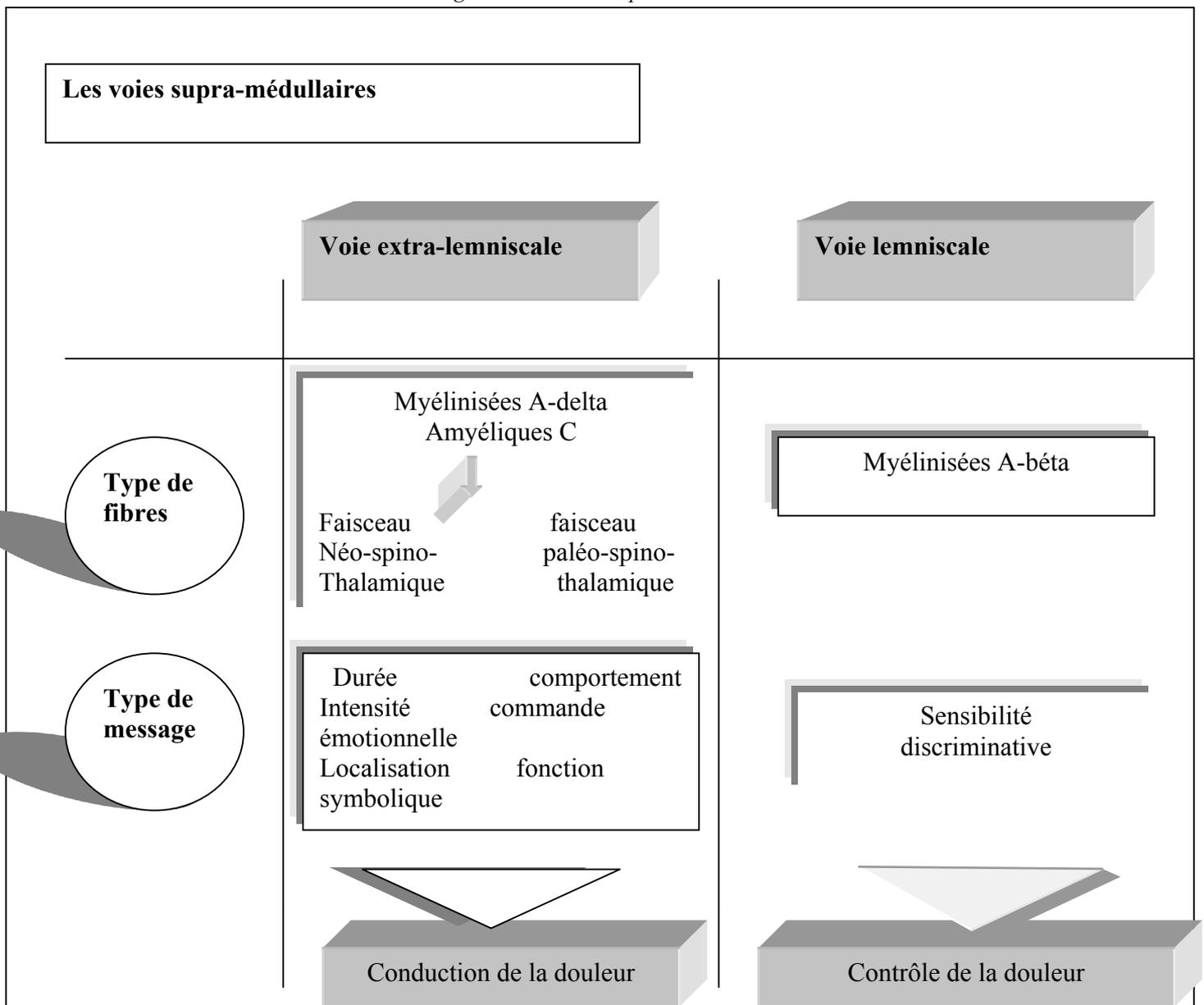
Figure 6: Au niveau médullaire

## 4.5 Les voies supra-médullaires

La voie extra-lemniscale constituée des fibres A- $\delta$  et C s'organise en deux faisceaux : le faisceau néo-spino-thalamique et le faisceau paléo-spino-thalamique. Le premier assure la perception du message algique en terme de durée, d'intensité et de localisation de la douleur. Le second joue un rôle fondamental dans l'intégration en matière d'expérience de la douleur et de comportement lié à celle-ci.

La voie lemniscale correspond à un système d'information rapide et précis qui est le support de la sensibilité discriminative. Elle assure le contrôle de la douleur.

Figure 7: Les voies supra-médullaires



#### 4.6 Schéma d'organisation des voies de la douleur

Le faisceau spino-réticulo-thalamique rejoint au niveau mésencéphalique les voies lemniscales, vectrices des sensibilités proprioceptives et tactiles et gagne le noyau ventro-postéro-latéral. Il se projette ensuite sur la pariétale ascendante et la berge operculaire pariéto-rolandique de la vallée sylvienne<sup>2</sup>.

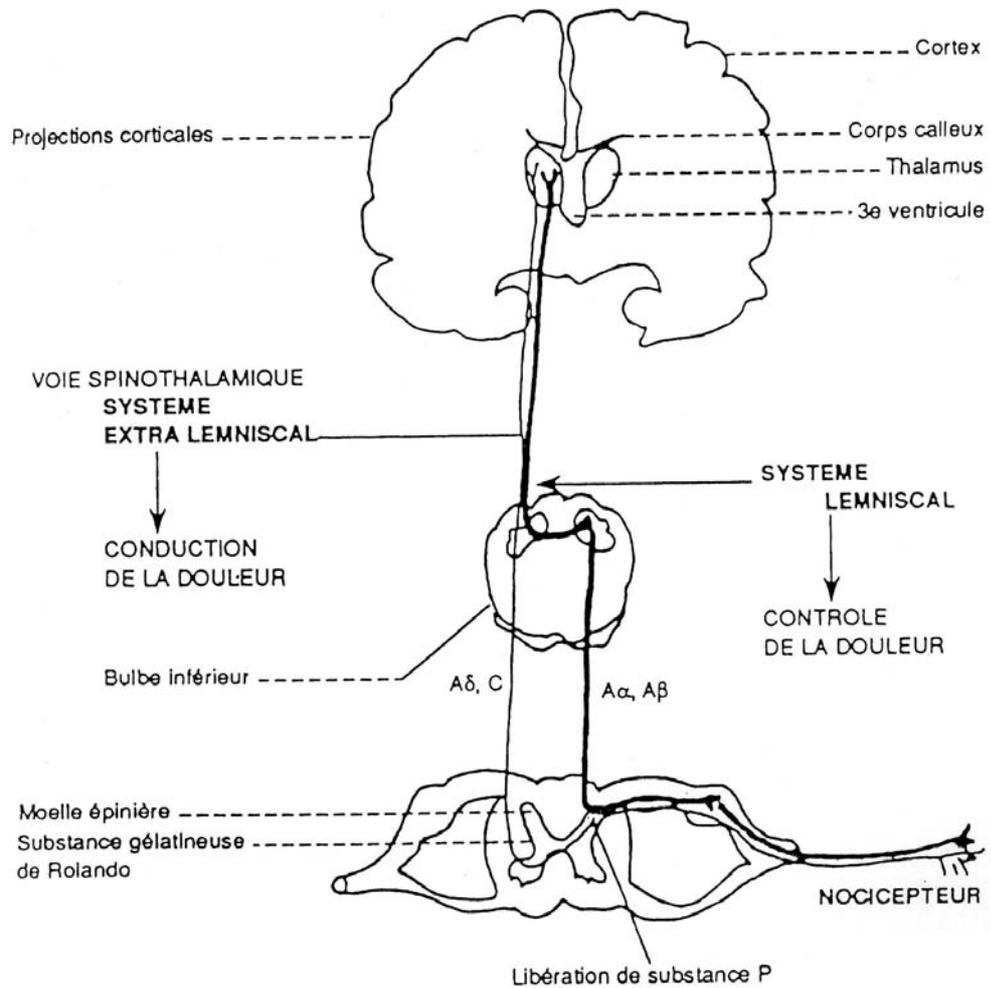


Figure 8 : Organisation des voies de la douleur

## 4.7 Le contrôle de la douleur

### 4.7.1 Au niveau médullaire

Un premier contrôle s'effectue au niveau médullaire. C'est la théorie du « gate control » de Melzack et Wall. Les afférences somesthésiques de gros calibre exercent un effet inhibiteur sur les fibres nociceptives de petit calibre. Selon cette hypothèse la douleur n'apparaît que lorsque le système est saturé. Lors d'une stimulation nociceptive, c'est-à-dire forte et prolongée, les fibres de petit calibre et les fibres de gros calibre sont mises en jeu conjointement. Il en résulte un conflit entre les grosses fibres qui tendent à l'ouvrir. Très rapidement les influx transmis par les fibres de gros fibres à adaptation rapide vont s'épuiser alors que ceux relayés par les fibres de petit calibre à adaptation lente vont l'emporter. La voie spino-réticulo-thalamique est mise en jeu et la sensation douloureuse apparaît.

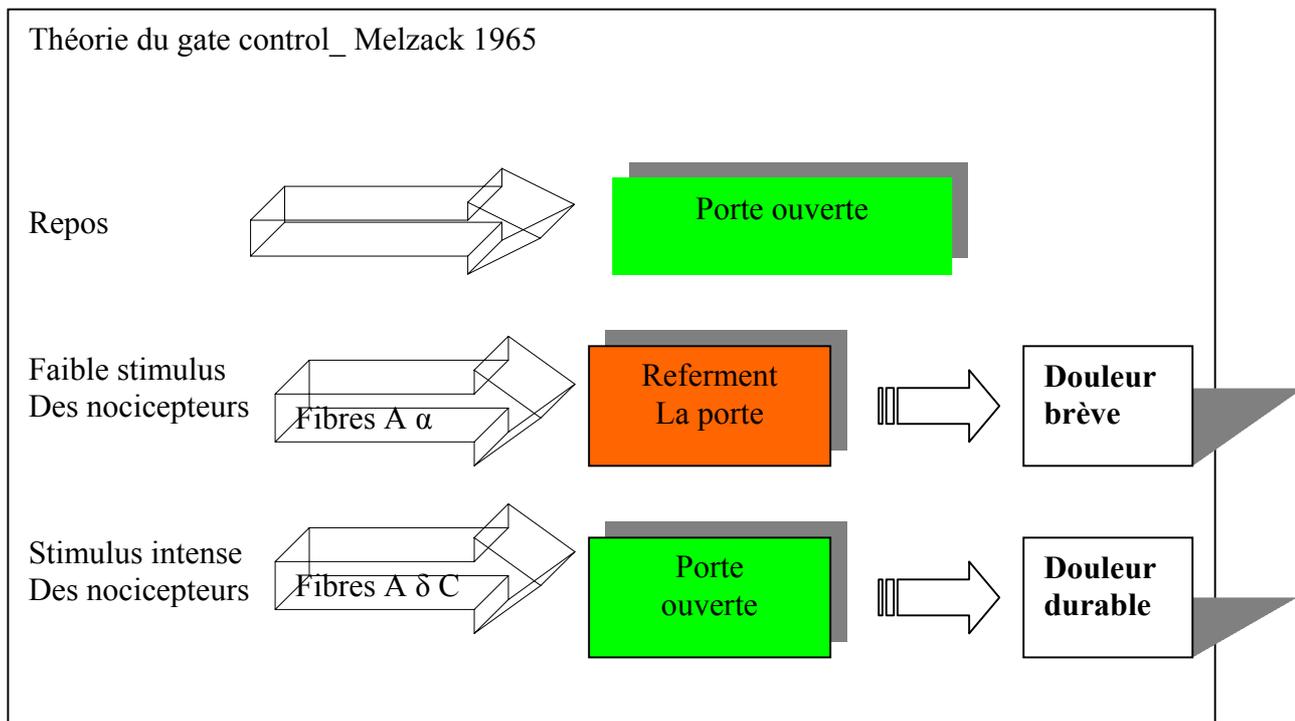


Figure 9 : Théorie du "gate control"

#### 4.7.2 Au niveau supra-médullaire

Au niveau supra-médullaire, le contrôle s'exerce par l'intermédiaire des voies descendantes inhibitrices :

- la voie sérotoninergique réticulo-spinale agit au niveau des neurones de la substance gélatineuse de Rolando de la moelle.
- La voie catécholaminergique issue du locus coeruleus du tronc cérébral va également inhiber les neurones spino-thalamiques <sup>2</sup>.

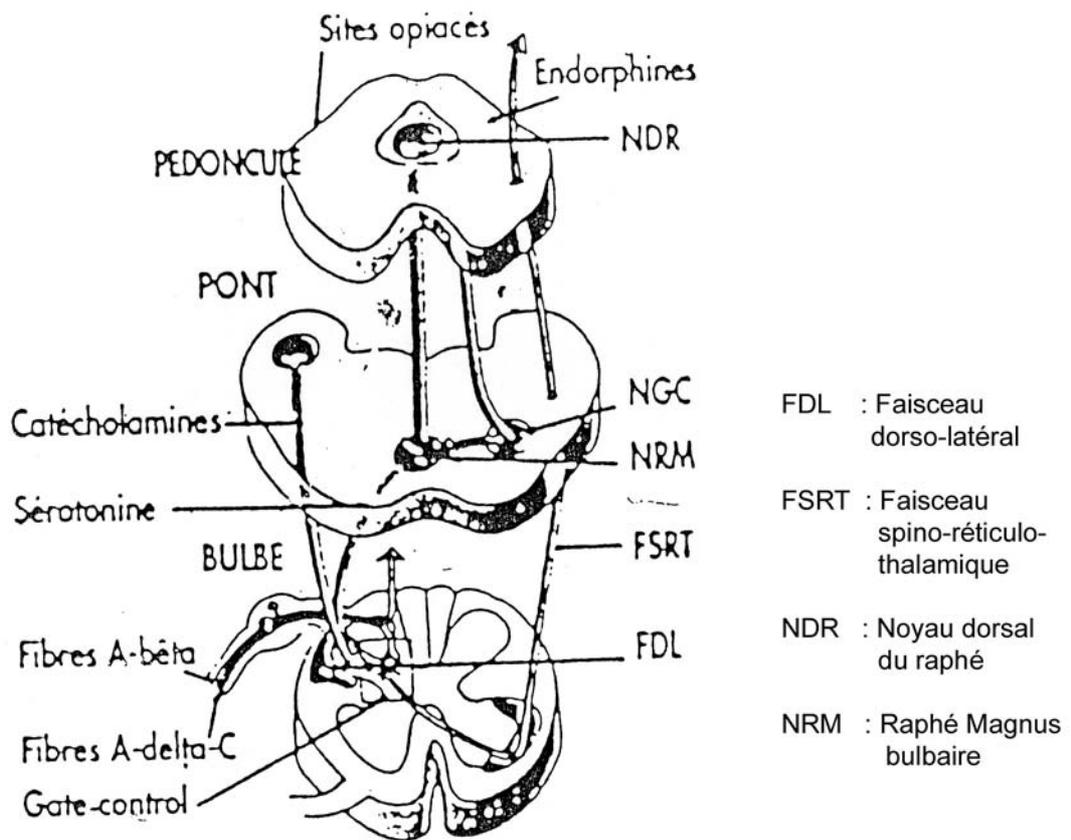


Figure 10 : Le contrôle de la douleur au niveau supra-médullaire

### 4.7.3 Les neurotransmetteurs

Au niveau de la corne postérieure de la moelle, les fibres véhiculant la douleur font relais avec des interneurones. La libération de la substance P, principal neuromédiateur des fibres afférentes primaires A- $\delta$  et C, est inhibée par des interneurones enképhalinergiques, eux-mêmes sous l'influence des neurones réticulo-spinaux sérotoninergiques. La morphine reproduit l'action des enképhalines.

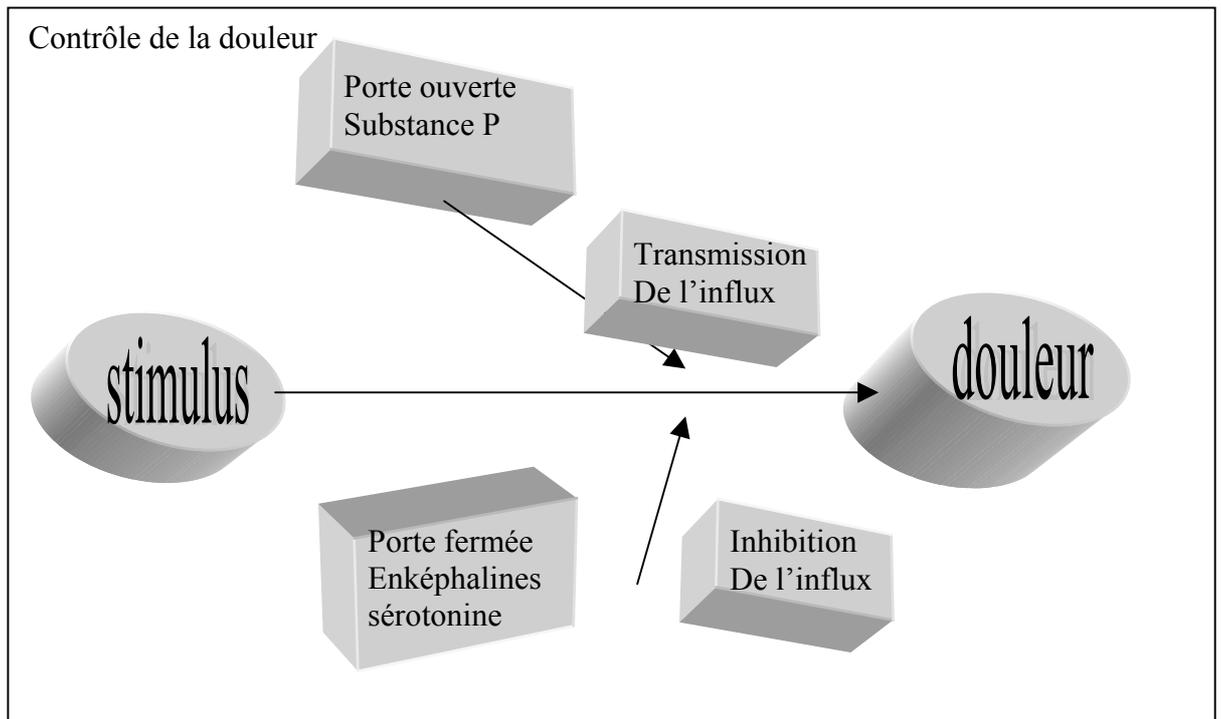


Figure 11 : Le rôle de la substance P

#### 4.7.4 Les opioïdes endogènes

Le faisceau spino-réticulo-thalamique stimule la substance réticulée du tronc cérébral. Cette formation conduit les stimulations nociceptives dans l'ensemble du cortex associatif et permet au niveau de la substance grise péri-aqueducule la libération d'endomorphines.

Ces dernières vont déclencher l'activation de la voie ascendante réticulo-spinale.

Les peptides opioïdes endogènes comprennent les enképhalines et les endorphines. Les enképhalines sont des peptides dérivant de propeptides qui siègent dans le système nerveux central, la médullo-surrénale et l'hypophyse postérieure.

Les endorphines, dont la principale est la bêta-endorphine, se retrouvent dans le système nerveux central, l'hypothalamus, l'hypophyse, le cortex olfactif et l'hippocampe. Les enképhalines et la bêta-endorphine ont une action analgésique puissante.

Les endomorphines peuvent être considérées comme des hormones puisque, en cas de stress, le bêta-endorphine est sécrétée avec l'ACTH par l'hypophyse antérieure et les enképhalines avec l'adrénaline par la médullo-surrénale.

Figure 12 : Les opioïdes endogènes

Le contrôle de la douleur Opioïdes endogènes				
Classe	Précurseurs	peptides	SNC	distribution Autres
Endomor- -phines	pro-opiocortines	A endorphine β endorphine endorphine		
enképhalines	pro-enképhalines	pentapeptides: met enképhaline leu enképhaline heptapeptide octapeptide	très large distribution : système limbique, amygdales, striatum, thalamus, moelle épinère	tube digestif système nerveux autonome surrénales
dynorphines	pro-dynorphines	dynorphine A dynorphine B α néoendorphine β néoendorphine	thalamus hypophyse moelle épinère	tube digestif

## 5. LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEUR

### 5.1 Comparaison douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë s'oppose sur de nombreux points à la douleur chronique. Celle-là correspond à un symptôme tandis que le caractère chronique de la douleur constitue un véritable syndrome. La douleur chronique ne correspond pas à un signal d'alarme et n'a aucune finalité biologique. Les conséquences au niveau du retentissement psychologique sont totalement différentes.

	<b>Douleur aiguë</b>	<b>Douleur chronique</b>
Finalité biologique	Utile Protectrice Signal d'alarme	Inutile Destructrice Maladie à part entière
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel
Réactions somatovégétatives	Réactionnelles	Habitude ou entretien
Composante affective	Anxiété	Dépression
Comportement	Réactionnel	Appris, renforcé
Modèles de compréhension	Médical classique	Pluri-dimensionnel Médico-psycho-social

Figure 13 : Douleur aiguë/ Douleur chronique

## 5.2 Comparaison des douleurs neurogènes et des douleurs par excès de nociception

a) **Les douleurs organiques** ont toujours un support anatomique:

- Les douleurs de désafférentation sont des douleurs neurologiques. Elles peuvent correspondre à des lésions des nerfs périphériques, des lésions des racines nerveuses, des lésions des nerfs périphériques, des lésions traumatiques ou vasculaires du système nerveux central. Elles se traduisent en général par un fond permanent à type de brûlure avec des accès paroxystiques dans le même territoire. **Les douleurs neurogènes sont très médiocrement sensibles aux antalgiques et relèvent d'autres stratégies thérapeutiques, incluant antidépresseurs et/ou anti-épileptiques.**
- Les douleurs par excès de nociception résultent d'une hyperstimulation des récepteurs nociceptifs. Elles surviennent lors d'altérations au niveau des viscères, des vaisseaux, de l'appareil locomoteur. Leur expression clinique est celle d'une douleur localisée, souvent irradiée et projetée. **Les douleurs par excès de nociception sont sensibles aux antalgiques, notamment aux opioïdes.**

b) **Les douleurs fonctionnelles** parfois appelées algies psychogéniques résultent d'un état psychotique sous-jacent, alors que les lésions somatiques sont banales, minimales ou même absentes.

Douleurs organiques	Douleurs fonctionnelles
Douleurs de désafférentation = dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central	
Douleur nociceptives = stimulation forte des récepteurs de la douleur, avec intégrité du système nerveux périphérique et central	= en rapport avec des lésions somatiques banales, minimales ou absentes (traduisent un état psychotique ou névrotique sous-jacent)

Figure 14: Douleur organique/ Douleur fonctionnelle

Comparaison des douleurs neurogènes et des douleurs par excès de nociception <sup>1 2 3 4</sup>

	Douleur par excès de nociception	Douleur neurogène
<b>Physiopathologie</b>	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
<b>Sémiologie</b>	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlure) Composante fulgurante, intermittente (décharges électriques) Dysesthésies (fourmillements, picotements)
<b>Topographie</b>	Régionale, sans topographie Neurologique systématisée	Compatible avec une origine neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (douleur hémicorporelle)
<b>Examen clinique</b>	Examen neurologique normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynie)

Figure 15: Douleur neurogène/ Douleur par excès de nociception

Actuellement on utilise souvent cette classification qui intègre les différents éléments vus précédemment.

Douleur somatique	Excès de stimulation nociceptive Participation musculaire Dysfonctionnement sympathique (algodystrophie)
Douleur neurogène	Compression radiculaire ou tronculaire Désafférentation Dysfonctionnement sympathique (causalgie)
Douleur psychogène	Douleur idiopathique Mémorisation centrale Troubles psychopathologiques

Figure 16: Tableau de synthèse

## 6. L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR <sup>5 6</sup>

Face à une douleur chronique, il est nécessaire de pouvoir évaluer l'intensité de la douleur de façon à pouvoir instaurer un traitement adéquat et disposer d'un outil permettant de suivre l'évolution de la symptomatologie.

On dispose d'échelles unidimensionnelles qui ont l'avantage d'être simples à utiliser et à comprendre par le patient, et d'échelles comportementales qui sont plus précises car elles prennent en compte les caractères multiples de la douleur, mais aussi plus complexes et plus longues à établir.

### 6.1 L'évaluation de la douleur chronique

Echelle	Dénomination	Qualité	Défaut
Uni Dimensionnelle	Echelle verbale Echelle visuelle analogique	Simplicité	Non prise en compte du caractère multidimensionnel de la douleur
comportementale	Echelle comportementale Echelle du comportement douloureux	Complète	Plus difficile à réaliser

Figure 17 : Evaluation de la douleur chronique

#### 6.1.1 Echelle verbale simple

La première échelle illustrée ci-dessous est l'échelle verbale simple. Le patient doit tout simplement caractériser l'intensité de la douleur par un chiffre selon les repères écrits : douleur absente, faible, modérée, intense ou extrême...

0 ---- douleur absente
1 ----
2-----douleur faible
3-----
4-----douleur modérée
5-----
6----- douleur intense
7-----
8----- douleur extrême

Figure 18 : Echelle verbale simple

### 6.1.2 Echelle visuelle analogique

Avec l'échelle visuelle analogique, le patient doit tracer un trait vertical sur une droite horizontale, d'une longueur de 100mm, de façon à situer l'intensité de sa douleur par rapport aux deux extrémités que sont, d'une part, l'absence de douleur et, d'autre part, la douleur maximale imaginable.

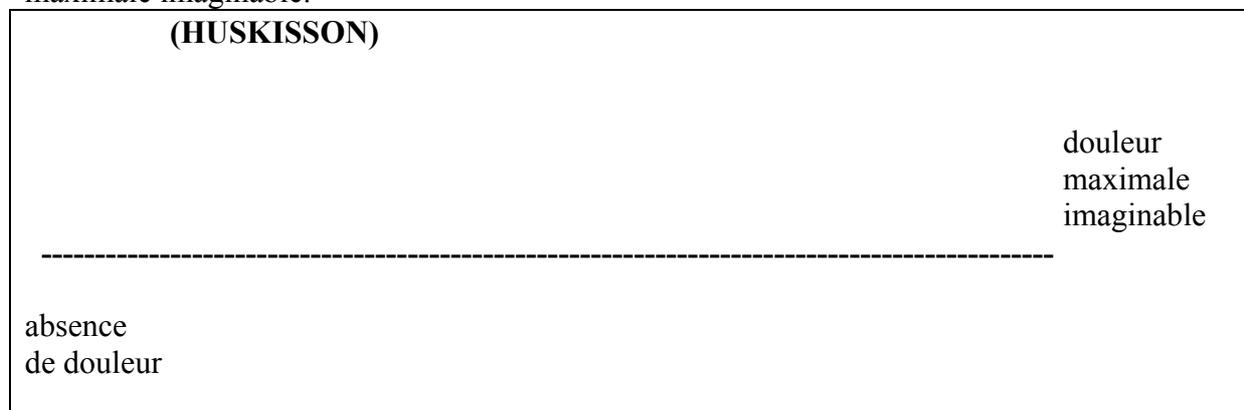


Figure 19 : échelle visuelle analogique

### 6.1.3 Echelle comportementale

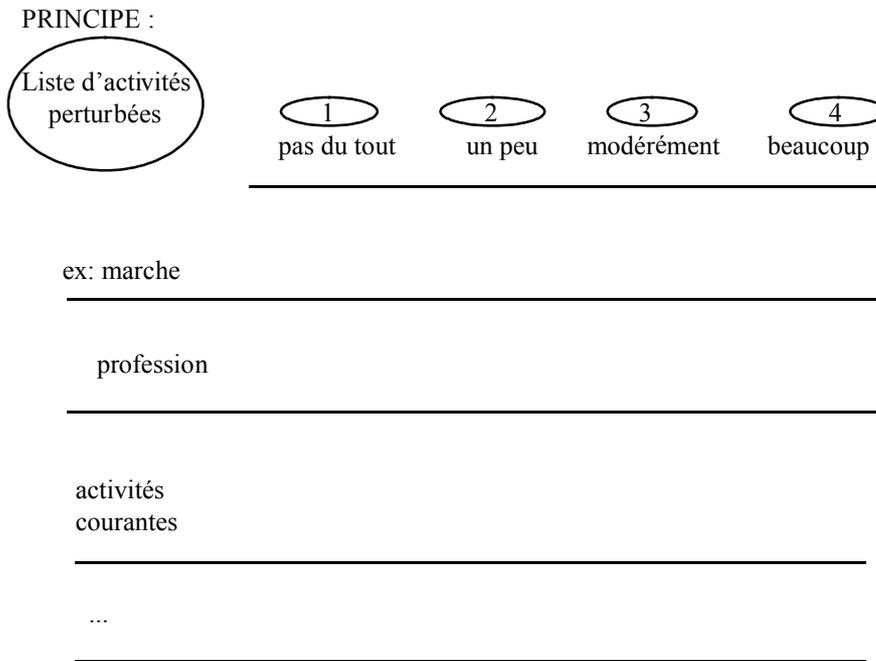
Dans ce type d'échelle un questionnaire complet est posé au patient. On s'attachera ici à évaluer le retentissement de sa souffrance sur son comportement quotidien : analyse de la place de la plainte dans son langage, retentissement de sa douleur sur ses activités quotidiennes, enfin consommation d'antalgiques.

Envahissement du langage par la plainte	Réduction des activités spontanées	Demande d'antalgiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas de plaintes, même à l'interrogatoire</li> </ul>	1-Activité normale : le sujet se rend au travail	1- Demande nulle
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plainte uniquement à l'interrogatoire</li> </ul>	2- activité extérieure partielle : le sujet abandonne certains travaux et distractions habituels	2-Demande < 3 fois/24h d'antalgique per os
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plainte spontanée, mais peu fréquente et s'adressant seulement à certaines personnes de l'entourage</li> </ul>	3- activité d'intérieur seule	3- Demande >3 fois/24h d'antalgique per os
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Envahissement partiel du langage ; le patient se plaint à tout le monde</li> </ul>	4- activité de chambre	4- Demande < 3fois/24h d'antalgique injectable
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Envahissement complet du langage par la plainte</li> </ul>	5- confinement au lit : malade grabataire	5- Demande > 3fois/24h d'antalgique injectable

Figure 20 : Echelle comportementale

### **6.1.4 Echelle du comportement douloureux**

Cette échelle est un autre exemple de questionnaire auquel le patient devra répondre et qui permettra de calculer un score en fonction de l'importance de la perturbation dans différentes activités. Ce score devra ainsi refléter l'intensité de la douleur.



*Figure 21 : Echelle du comportement douloureux*

### **6.2 Evaluation de la douleur chez l'enfant**

Si la douleur aiguë est facile à reconnaître chez l'enfant grâce aux pleurs qu'elle déclenche, le problème est beaucoup plus complexe pour une douleur chronique. Deux situations se présentent en fonction de l'âge de l'enfant. Après 6 ans le problème se rapproche de celui de l'adulte puisque l'enfant est alors capable d'auto évaluer sa douleur. Par contre, avant cet âge, il faut savoir diagnostiquer un enfant douloureux devant un comportement économe lors de ses activités. Ce type de comportement est caractéristique de l'atonie psychomotrice.

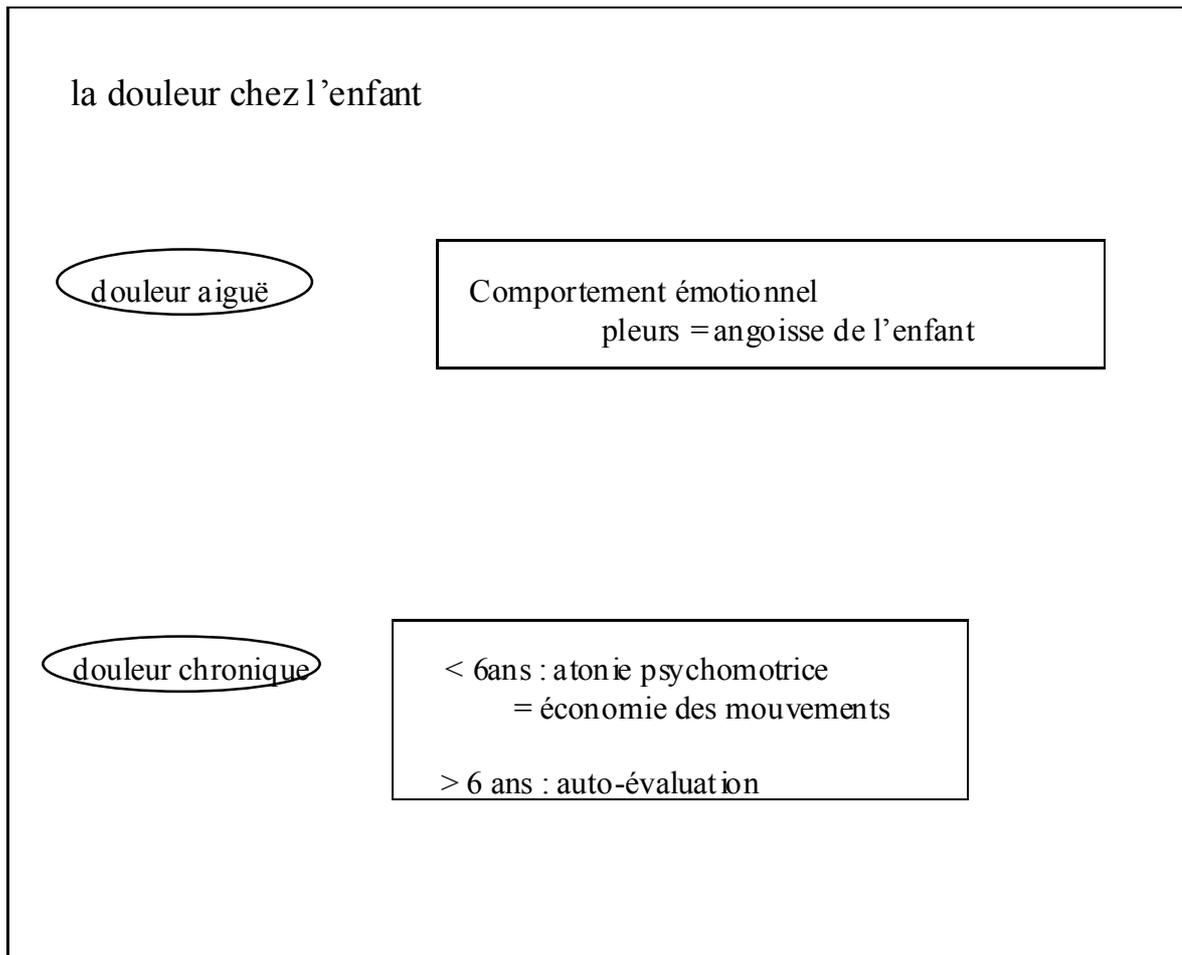
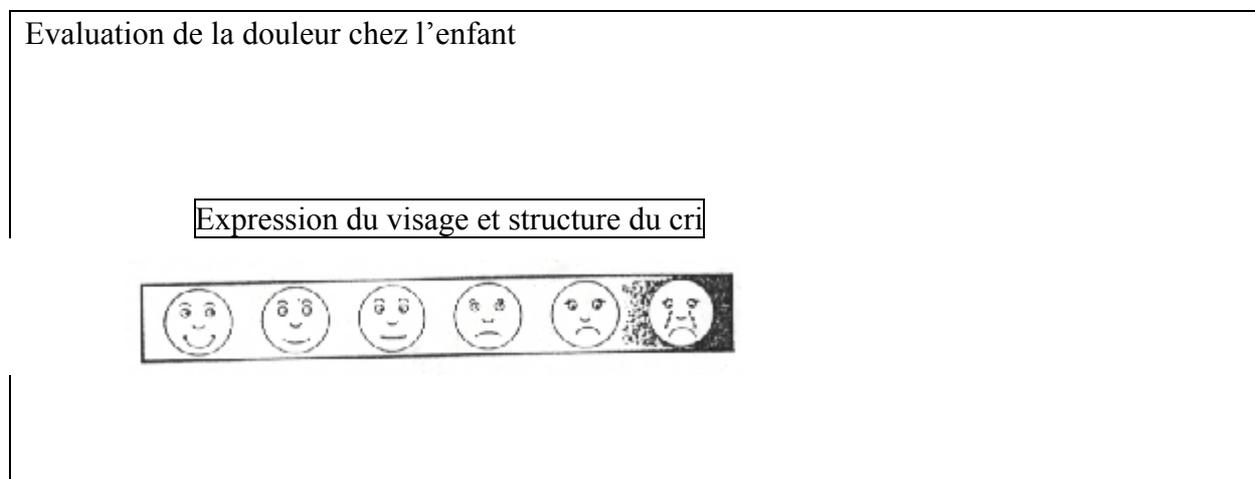


Figure 22 : Evaluation de la douleur chez l'enfant

La première échelle utilisable chez l'enfant est celle basée sur l'expression du visage. Tous les stades entre le sourire et les douleurs sont représentés et correspondent à une intensité particulière de sa souffrance.



Le deuxième exemple d'échelle pour l'enfant est celui appelé « échelle Douleur Enfant Gustave Roussy ». Elle analyse les gestes de l'enfant et son attitude. Les signes directs de la douleur sont ceux en rapport avec la prise d'une position antalgique de repos, une protection de la zone douloureuse,... La lenteur, le repli sur soi. Le désintéressement pour le monde extérieur font partie des composantes de l'atonie psychomotrice. Enfin, l'anxiété chez l'enfant va se traduire par une nervosité, de la mauvaise humeur,...

Signes directs de la douleur	<b>Signes d'atonie psychomotrice</b>	Signes d'anxiété
<input type="checkbox"/> Position antalgique au repos	<input type="checkbox"/> Lenteur et rareté des mouvements	<input type="checkbox"/> Nervosité
<input type="checkbox"/> Attitude antalgique lors des mouvements	<input type="checkbox"/> Désintérêt pour le monde extérieur	<input type="checkbox"/> Mauvaise humeur, irritabilité
<input type="checkbox"/> Protection spontanée des zones douloureuses	<input type="checkbox"/> Manque d'expressivité	<input type="checkbox"/> Facilité aux pleurs
<input type="checkbox"/> Plaintes somatiques	<input type="checkbox"/> Repli sur soi	<input type="checkbox"/> Exercice d'un contrôle par l'enfant lorsqu'on le mobilise
<input type="checkbox"/> Localisation des zones douloureuses par l'enfant	<input type="checkbox"/> Résignation	
<input type="checkbox"/> Réactions à l'examen des zones douloureuses		

Figure 23 : Echelle DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy)

## **7. LES MECANISMES DE DEFENSE**

Introduction :

### Abord relationnel

La plupart des cancéreux et des patients atteints d'une maladie grave ont une situation évoluée. Pour ces personnes, la crainte de l'aggravation inéluctable de la maladie et de la mort est constamment présente. E. Kübler-Ross a décrit le cheminement psychologique du malade dans une telle situation :

Déni, révolte, marchandage, dépression, acceptation<sup>7</sup>

Les patients ne passent pas tous nécessairement par ces stades, ni ne suivent nécessairement cet ordre. En fait, toute situation d'angoisse et d'impuissance tend à générer en chacun, qu'il soit malade ou soignant, *des mécanismes de défense*, c'est-à-dire un « ensemble d'opérations dont la finalité est de réduire, de supprimer, toute modification susceptible de mettre en danger l'intégrité et la constance de l'individu.<sup>8</sup> Ces mécanismes, inhérents à la personnalité de chacun, vont augmenter dans les situations de crise et d'appréhension extrême conduisant tous les acteurs à se protéger, chacun avec ses propres armes, contre la peur et l'angoisse de mort.

### **7.1 Les réactions de défense du malade, comprendre pour mieux réagir**

On peut considérer les mécanismes de défense du malade comme des mécanismes d'adaptation face à une réalité nouvelle, un traumatisme, ou un évènement stressant, l'individu développe une série de réactions qui lui permettent de faire face. ( coping ability des anglo-saxons)<sup>9</sup>

#### **7.1.1 Le déni**

En dépit de l'évidence et de la multiplication de preuves manifestes et flagrantes, le malade refuse de toutes ses forces de reconnaître la réalité, préférant refouler sa souffrance et enfouir, en le niant, ce savoir trop douloureux.

#### **7.1.2 Le déplacement**

Le malade focalise sa peur sur une autre réalité, en transférant l'angoisse liée à sa maladie sur un élément de substitution. (par exemple : il ne parle que de sa peur des effets secondaires du traitement, ou d'un symptôme mineur sans jamais évoquer son cancer...)

#### **7.1.3 Les rites obsessionnels**

Le malade, dans une tentative de maîtrise de la maladie, s'attache à certains rites, précis et obsessionnels. Il respecte scrupuleusement toutes les prescriptions et suit à la lettre l'évolution de sa maladie pour en appréhender les moindres détails, comme si cette surveillance sans relâche avait pour but un gage de guérison.

#### **7.1.4 La régression**

Le malade se replie sur lui-même et sur ses symptômes, demandant à être protégé et pris en charge sur un mode parental ; incapable de s'investir dans une lutte active contre la maladie, il se laisse porter par son entourage et par les soignants, auxquels il s'en remet complètement.

#### **7.1.5 La projection agressive**

Le malade réagit de façon agressive, attaquant ses proches et les soignants sur un mode paranoïaque et déversant son ressentiment. Cette agressivité exprimée au travers de l'incompétence des médecins et de l'inadéquation affective de ses proches constitue son unique système de défense pour se préserver encore de l'angoisse.

#### **7.1.6 Sublimation, combativité**

Le malade prend appui sur l'épreuve qu'il endure pour tenter de la dépasser et se dépasser lui-même, pour rendre constructif son rapport à l'adversité. Cette combativité peut engendrer une énergie surprenante. Ce désir de consolider sa propre fragilité par le don de soi restitue un sens à sa maladie, comme si l'intensité même du présent pouvait atténuer la souffrance à venir.

#### **7.1.7 Le clivage de soi**

Avec l'apparition de nouvelles douleurs, de rechutes, ces mécanismes de défense ne sont plus toujours opérants ; dès lors le « clivage de soi » peut apparaître : un espoir et un désespoir authentiques cohabitent chez le sujet. Tout en réclamant la vérité, le sujet paraît demander implicitement d'en être protégé. Même s'ils sont lucides et conscients de leur état, certains malades se remettent parfois à espérer, à réclamer un nouveau traitement curatif, à la faveur par exemple d'un bon contrôle de la douleur. Le malade va de surcroît moduler son comportement en fonction de l'interlocuteur, semant le doute et le désarroi dans son entourage, mettant ainsi les soignants dans une position difficile.

### **7.2 Les mécanismes de défense des soignants**

Face à la souffrance psychique du malade et à la difficulté à contrôler certains symptômes, les soignants vont mettre en place des mécanismes de défense pour se préserver d'une réalité trop douloureuse, et qui peut remettre en question leur identité de soignants. Si se protéger ne s'avère jamais répréhensible, il est indispensable que le soignant sache apprécier sa subjectivité et ses limites pour appréhender au mieux le patient.<sup>10</sup>

#### **7.2.1 Le mensonge**

Le mensonge est souvent le mécanisme de défense de l'urgence. Par son caractère entier et radical, il est probablement le plus dommageable à l'équilibre psychique du malade. Si la vérité dévoilée brutalement ou découverte fortuitement constitue toujours un traumatisme, le mensonge (évoquer par exemple une hépatite pour un cancer du foie) évite la montée de l'angoisse, ce qui empêche le malade de mettre en place ses mécanismes d'adaptation et donc de s'ajuster progressivement à la réalité. Une évolution défavorable de la maladie risque de compromettre toute relation de confiance.

### **7.2.2 La fuite en avant**

Surestimant la maturation psychique du patient, méconnaissant ses mécanismes d'adaptation, certains soignants devancent les questions et brûlent les étapes. Ils s'empressent de tout dire, opprésés par le poids d'un savoir trop lourd à porter, dont ils voudraient se libérer.

### **7.2.3 La fausse résonance**

En optimisant des résultats alors que le patient lui-même n'y croit plus, le soignant cherche à se protéger encore un peu en conservant la maîtrise de ce savoir sur lequel lui seul a encore prise ; il tente de retarder la confrontation à la réalité.

### **7.2.4 La rationalisation**

Par un discours très technique et totalement incompréhensible par le malade, le soignant se retranche derrière son savoir. Il apporte aux questions trop embarrassantes des réponses obscures qui ne peuvent qu'accroître le malaise et la détresse du malade et ainsi ne permet pas le dialogue.

### **7.2.5 L'évitement**

Le médecin peut craindre d'être mis en difficulté par les questions du malade, par sa quête d'espoir, par la confrontation à sa dégradation physique.

Il cherche alors à réduire au minimum le contact physique et psychique avec le malade :

- 1) en prenant comme interlocuteur quasi exclusif un tiers (famille, infirmière) ;
- 2) en limitant le temps de visite, d'écoute et d'examen ;
- 3) en se retranchant derrière les examens paracliniques, la tenue du dossier.

## **7.3 Les mécanismes de défense au sein de la famille**

Comme le malade et les soignants, l'entourage va développer des mécanismes de défense. Se constitue ainsi un système complexe, dans lequel les processus défensifs édifiés par chacun des protagonistes s'avèrent différents, en fonction de la personnalité des individus et aussi en fonction du mode sur lequel chacun perçoit l'autre, adaptant et modulant ses propres défenses selon celles de son interlocuteur ; ainsi, un membre de la famille peut dire des choses totalement différentes lorsqu'il est seul avec le médecin et lorsqu'il se retrouve en présence du malade.

La prise en compte des mécanismes de défense des différents protagonistes est essentielle lorsqu'il s'agit de donner des informations sur le diagnostic et le pronostic de la maladie. Actuellement, il est encore courant d'informer la famille sans informer le malade, ce qui peut générer une distorsion dramatique dans la communication intrafamiliale. De plus, il n'est pas exceptionnel que le malade, tout en étant fragilisé par sa maladie, soit l'élément fort au sein du groupe familial. En donnant davantage d'informations à la famille qu'au malade, on inverse les rôles de protecteur et de protégé, et on risque de porter atteinte à l'équilibre du groupe.

## **7.4 En pratique, comment éviter les pièges et améliorer son contact avec le patient**

On ne saurait envisager une standardisation des dires, ni des attitudes des professionnels de santé ; la prise en charge implique une adaptation de chacun aux fluctuations psychologiques du malade. Deux principes peuvent cependant s'appliquer à toutes les situations.

### **7.4.1 Prendre conscience de ses propres mécanismes de défense**

A la fin de l'entretien, le sentiment de ne pas avoir été « bon » dans la relation avec son patient doit pousser le soignant à s'interroger sur ses propres mécanismes défensifs. Cette prise de conscience, qui oblige à une remise en question, ne va pas de soi. Le partage et la réflexion avec des collègues de manière informelle, au sein de groupes de paroles<sup>11</sup>, ou avec l'aide d'un psychologue, peut alors permettre un certain assouplissement des mécanismes défensifs et une diminution de l'intensité de la culpabilité et de l'angoisse. En admettant de cheminer lui-même avec ses forces et ses failles, le soignant va aussi se révéler plus apte à reconnaître les mécanismes de défense du malade et de son entourage, qui pouvaient auparavant lui sembler imprévisibles et déconcertants.

### **7.4.2 S'appuyer sur les mécanismes d'adaptation du malade**

La reconnaissance des mécanismes d'adaptation du malade fait partie de la démarche clinique et a des conséquences précises dans la relation, telles que :

- ne pas devancer les questions ;
- évaluer ce que le malade a compris et pense de sa maladie ;
- prendre en compte minutieusement la plainte mise en avant par le malade, même si elle semble secondaire par rapport à la maladie ;
- informer de la manière la plus précise et détaillée possible un malade qui semble vouloir « tout contrôler »
- accepter qu'un patient régresse et soit dans une demande de type infantile envers le soignant ;
- encourager le patient qui exprime un projet même s'il semble irréaliste ;
- accompagner le patient dans ses oscillations entre intégration et déni de la réalité ;
- faire la distinction entre réalité médicale et réalité psychique ;
- ne pas confondre vérité médicale et authenticité de la relation.

Mais attention, si les mécanismes de défense sont à identifier et à respecter autant que possible, ils peuvent parfois constituer un obstacle à la prise en charge médicale : inobservance des prescriptions, refus de consulter, remplacement d'un traitement classique par une médecine « parallèle ». Ils peuvent aussi générer des difficultés de communication avec l'entourage : comment préparer « l'après » quand le patient est dans le déni ?

Malgré ces limites, il s'agit de suivre le malade à son rythme, en cherchant à se maintenir au plus près de sa vérité du moment, en repérant ses capacités d'intégration de la réalité, en répondant à ses questions sans les devancer. Cet accompagnement « pas à pas » favorise un travail psychique atténuant les défenses du malade, ce qui rend possible une relation plus authentique de tous les protagonistes (patient, famille et soignant)<sup>12</sup>.

### **7.4.3. Susciter des échanges avec la famille en dehors de la présence du malade**

Il s'agit de permettre à la famille de soulager sa détresse :

- en déposant ses peurs de la morphine, de l'agonie, de se trouver « avec un cadavre à la maison »... ;
- en exprimant des sentiments d'ambivalence : désir de garder le malade le plus longtemps possible en luttant contre la mort, et dans le même temps sentiment d'usure et souhait de le voir partir ;
- en lui permettant d'envisager l'après et d'anticiper sa souffrance (comment faire avec l'absence de l'autre ?)

### **7.4.4. Donner du sens au présent**

Pour que le malade et sa famille puissent donner du sens au présent, il faut d'abord que la douleur et les autres symptômes soient contrôlés au mieux.

Dans la vie quotidienne, il faut encourager les activités que l'entourage « sent » le mieux pour accompagner le malade et que celui-ci apprécie. A l'inverse, il faut répéter ce que l'entourage ne souhaite pas faire ou ce que le malade ne peut pas supporter. Ainsi, l'implication d'un proche dans les soins corporels sera vécue positivement ou négativement suivant les familles.

Il est possible de susciter des projets grâce à des questions très simples telles que : « qu'est-ce qui vous ferait plaisir, de quoi auriez-vous envie ? »<sup>13</sup>. Des projets, même à court terme, peuvent alors s'esquisser : une fête familiale, des retrouvailles, un voyage...

Le médecin peut contribuer à rendre certains de ces projets possible même chez des patients à un stade très avancé de la maladie : par exemple, un projet de départ en vacances peut être soutenu en trouvant une équipe soignante pour prendre le relais sur le lieu de vacances, en rassurant la famille sur la continuité des soins, en demandant une prise en charge pour un transport médicalisé.

## 8. LES MEDICAMENTS DE LA DOULEUR

### 8.1 Les différents opioïdes

Les opioïdes sont habituellement classés en 3 catégories : agonistes purs, agonistes partiels, agonistes-antagonistes. Les agonistes purs n'ont pas d'effet plafond et ne réduisent pas les effets d'autres agonistes purs donnés simultanément. Font partie des agonistes purs : morphine, hydromorphone, péthidine, codéine, dihydrocodéine, méthadone, fentanyl, dextropropoxyphène. Les agonistes partiels (buprénorphine) et les agonistes-antagonistes (pentazocine, nalbuphine) ont un effet plafond et diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément.

Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes majeurs et mineurs.

	AGONISTES PURS	AGONISTES PARTIELS	AGONISTES - ANTAGONISTES
<b>Majeurs</b>	Morphine Dextromoramide Méthadone <sup>1</sup> Péthidine <sup>2</sup> Fentanyl <sup>3</sup> Hydromorphone <sup>4</sup>	Buprénorphine <sup>5</sup>	Pentazocine <sup>6</sup> Nalbuphine <sup>6</sup>
<b>Mineurs</b>	Codéine Dextropropoxyphène		

Figure 24 : Les différents opioïdes

1 N'a pas d'AMM dans la douleur.

2 Disponible sous forme injectable uniquement.

3 dispositif transdermique : DUROGESIC®

4 SOPHIDONE®

5 Effet plafond.

6 Effet plafond.

Les opioïdes majeurs autres que la morphine ont des indications limitées :

La buprénorphine est un agoniste partiel inefficace par voie orale : elle est administrée exclusivement par voie sublinguale (glossettes de 0,2 mg). Elle est prescrite à la dose de 3 à 12 glossettes par 24 heures, en trois prises. L'effet plafond limite son utilisation en cancérologie : au-delà d'une certaine dose (classiquement 1 mg par prise), l'effet antalgique n'augmente plus.

***Ce médicament ne doit jamais être associé à la morphine, ni administré à un patient récemment traité par la morphine car les effets résultants sont imprévisibles (synergie ou antagonisme).***

## **8.2 Agoniste pur et complet : la morphine**

La morphine orale est le médicament fondamental du traitement symptomatique des douleurs cancéreuses quel que soit le stade évolutif de la maladie<sup>14 15 16</sup>.

Ce chapitre a pour but d'étudier les diverses questions quant à sa prescription et à sa bonne délivrance.

- Mécanisme d'action

**La morphine** est un antalgique opioïde à effet central possédant une action supraspinale et spinale. Au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, la morphine a une action pré et post synaptique du fait de son agonisme préférentiel pour les récepteurs  $\mu$  qui sont nombreux dans cette structure. En présynaptique (au niveau de la terminaison des fibres afférentes primaires A $\delta$  et C), cette propriété aboutit à une diminution de la libération des médiateurs impliqués dans la transmission du message nociceptif (substance P) et de la mise en mémoire de ce message (implication des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, NMDA). En post synaptique, au niveau des neurones nociceptifs ascendants, la morphine entraîne une diminution d'activité de ces neurones par hyperpolarisation, réduisant ainsi le message nociceptif.

**Au niveau central**, en particulier au niveau du tronc cérébral (noyau raphé magnus, substance grise péri-aqueducale), la morphine est capable d'activer les voies bulbo-spinales inhibitrices qui se projettent au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière et qui sont capables de réduire le message nociceptif à ce niveau.

**Egalement impliqué** dans la genèse de l'analgésie médiée par la morphine, on peut citer son effet psychodysléptique, susceptible d'entraîner un état d'indifférence à la douleur et son effet toxicomonogène.

- Pharmacocinétique

**La morphine** peut être administrée par voie orale malgré une biodisponibilité faible de l'ordre de 20 à 40% (effet de premier passage hépatique important). Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 35%. La morphine est glycuconjuguée au niveau du foie (avec cycle entérohépatique), l'élimination est urinaire (90% en 24 heures). La demi-vie d'élimination est de 4 heures, nécessitant un délai de 4 heures entre les prises afin de garantir une concentration plasmatique stable.

### **8.2.1 A quel moment prescrire la morphine ?**

**C'est l'intensité de la douleur et l'échec d'éventuels traitements antalgiques antérieurs qui doivent guider le moment de la prescription**, quels que soient le mode de début de la maladie, sa localisation, son degré d'évolution, son pronostic et les traitements en cours. Des douleurs très intenses justifient d'emblée le recours à la morphine <sup>12</sup>.

En ce qui concerne les douleurs cancéreuses, ces dernières répondent bien à la morphine, à l'exception de certaines douleurs neurogènes, en particulier séquellaires, et des douleurs psychogènes <sup>17 18</sup>.

L'utilisation de la morphine orale peut être précoce dans la douleur cancéreuse. Il ne faut pas perdre de temps à appliquer des thérapeutiques timorées et insuffisantes.

### **8.2.2 Quelle forme de morphine choisir ?**

L'utilisation par voie orale est toujours préférable.

La morphine peut être prescrite soit en solution de chlorhydrate de morphine, soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP) ou à libération immédiate.

La solution nécessite une prise toutes les 4 heures (6 prises par 24 heures). Chez le malade dont la douleur est bien contrôlée depuis plusieurs jours, il est possible de doubler la dose de la dernière prise du soir afin d'éviter le réveil pour la prise nocturne <sup>12 15 19</sup>.

Avec les formes LP, deux prises par 24 heures suffisent. Il faut avaler les comprimés sans les croquer, ni les piler, ni les sucer, pour préserver leur effet retard. **Les gélules peuvent être ouvertes car elles contiennent des granules à libération prolongée.**

*En théorie, la solution devrait être utilisée pour débiter le traitement : elle permet une adaptation plus rapide de la posologie en fonction de la réponse clinique. Lorsque la douleur est contrôlée, le relais est pris par une forme LP <sup>20</sup>. Cependant, les contraintes liées à la prescription de la solution font que le sulfate de morphine LP est souvent utilisé dès le début du traitement <sup>21 22 23</sup>.*

### **8.2.3 La posologie initiale de la morphine**

- Avec la morphine LP, la posologie initiale chez l'adulte est habituellement de **30 mg toutes les 12 heures (60 mg/24 h)**. (SKENAN®-MOSCONTIN® et KAPANOL® (une seule prise par jour))
- La dose est diminuée de **50%** chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal soit **20 à 30 mg par 24 heures**.
- Avec la solution de morphine, elle est d'au moins **10 mg toutes les 4 heures (60 mg/24 h)** <sup>12 24</sup>.

Il convient cependant d'évaluer au plus juste la posologie :

- Chez un patient non soulagé par un traitement précédent avec un autre opioïde, la dose initiale peut être supérieure
- Par prudence, elle doit être inférieure dans certains cas : une attention particulière doit être portée à l'insuffisance rénale organique ou fonctionnelle (déshydratation, hypercalcémie, médicaments néphrotoxiques associés, etc...).

**Il est indispensable d'évaluer l'efficacité du traitement dans les 12 à 24 heures et d'adapter la posologie selon l'intensité de la douleur et les effets secondaires.**

### **8.2.4 L'adaptation de la posologie**

Classiquement <sup>12</sup>, si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses d'environ 50% :

*Exemple : pour un patient dont la douleur n'est pas contrôlée par 60 mg de morphine LP toutes les 12 heures, il est recommandé de passer à 90 mg toutes les 12 heures.*

Actuellement <sup>25</sup>, on tend à prescrire des doses supplémentaires de morphine à libération immédiate ( ACTISKENAN®, SEVREDOL®) à la demande entre les prises à horaire fixe de solution ou de morphine LP. Une dose supplémentaire correspond à environ 1/6e de la dose de 24 heures.

Cette méthode a un double intérêt:

1) D'une part, elle permet une équilibration plus rapide du traitement, en faisant jouer un rôle actif au malade. Il suffit de comptabiliser les doses supplémentaires qui ont été nécessaires pour contrôler les douleurs pendant 24 heures et d'augmenter d'autant la dose de base quotidienne.

2) D'autre part, les doses supplémentaires sont très utiles en cas de douleur instable. Elles sont alors prises, soit pour prévenir une douleur prévisible (en cas de mobilisation ou soins par exemple), soit pour contrôler rapidement toute nouvelle douleur.

Si le nombre de doses supplémentaires devient trop important, on les comptabilise et on les intègre dans la dose de base quotidienne.

Si le nombre de doses supplémentaires est limité à une ou deux par jour, on poursuit la prescription associant une dose de base et des doses supplémentaires à la demande.

**La législation s'appliquant à la délivrance des stupéfiants est un obstacle compliqué à la prescription de doses supplémentaires à la demande. Le prescripteur, qui souhaite utiliser cette méthode, essentielle pour équilibrer rapidement le traitement et contrôler les douleurs instables, doit estimer le nombre de doses supplémentaires dont pourrait avoir besoin le malade et les intégrer dans la prescription sur l'ordonnance sécurisée .**

La plupart des patients sont soulagés par des doses inférieures à 200 mg par 24 heures <sup>17</sup>.

Cependant, **il n'y a pas de limite supérieure aux doses de morphine tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés** <sup>17</sup>. Certains patients peuvent nécessiter des doses de plusieurs grammes de morphine par jour. Si le patient est totalement soulagé mais au prix d'effets indésirables trop gênants, on peut réduire les doses de morphine <sup>1</sup>.

### **8.2.5 Comment passer à la morphine chez un patient déjà traité par un autre opioïde ?**

Comme une même dose d'un opioïde peut produire des effets variables d'un patient à l'autre, il est difficile de prévoir précisément quelle sera la dose de morphine correspondante à l'opioïde administré antérieurement. En outre, le passage à la morphine s'effectuant généralement lorsque la douleur n'est pas suffisamment soulagée, l'objectif du prescripteur sera de déterminer une dose de morphine dont l'effet antalgique sera supérieur à celui du traitement précédent. Les coefficients de conversion diffèrent considérablement d'une publication à l'autre <sup>12 23 26</sup>. Ceux qui figurent dans le tableau ci-dessous sont donnés à titre indicatif et ils ne permettent de déterminer que très approximativement la dose de morphine équivalente à celle de l'opioïde précédemment utilisé.

L'ajustement des doses s'appuiera sur l'évaluation clinique à intervalles rapprochés.

Dextropropoxyphène (associé à un antalgique non opioïde)	1/10	100 mg de dextroprop. = 10 mg de morphine
Codéine (associée à un antalgique non opioïde)	1/10	100 mg de codéine = 10 mg de morphine
Morphine	1	
Dextromoramide	2 à 3	5 mg de dextromoramide = 10 à 15 mg de morphine
Hydromorphone	8	8 mg d'hydromorphone = 64 mg de morphine
Buprénorphine	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine
Méthadone	2	5 mg de méthadone = 10 mg de morphine

Figure 25: Coefficient de conversion des différents opioïdes par voie orale

*La Méthadone® n'a pas d'indication comme antalgique*

Exemples :

- Pour un patient recevant 8 comprimés par jour de l'association codéine/paracétamol dosée à 30 mg de codéine et 500 mg de paracétamol par comprimé, la dose équiantalgique quotidienne de morphine est environ de 24 mg (240 x 1/10). Si le patient n'était pas soulagé par l'association codéine/paracétamol, il faudra lui prescrire environ 40 mg de morphine plus du paracétamol, ou plus simplement 60 mg de morphine <sup>23</sup>.

- Pour un patient recevant 1,8 mg de buprénorphine (9 comprimés) par jour, la dose équianalgésique quotidienne de morphine est de 1,8 mg x 30 = 54 mg. Si le patient n'est pas

soulagé par 1,8 mg de buprénorphine, il faudra lui prescrire au moins 60 mg de morphine orale par jour, voire 80 à 100 mg<sup>23</sup>.

### **8.2.6 Comment arrêter un traitement de morphine ?**

Dans certains cas, le patient n'a plus besoin de morphine, soit parce que la cause de la douleur a disparu, soit parce qu'un traitement a atténué le phénomène douloureux. Pour éviter un état de manque, l'arrêt de la morphine doit se faire progressivement, par paliers de deux jours, en réduisant les doses de 30 % par rapport au palier précédent. Pendant toute la période de diminution des doses, une évaluation clinique régulière est indispensable pour vérifier que la douleur reste contrôlée.

### **8.2.7 Effets indésirables**

**Ils sont tous transitoires sauf la constipation.**

#### ***a) La constipation***

**Son meilleur traitement en est la prévention dès le premier jour de prescription des opioïdes<sup>24</sup>.** La constipation est retrouvée chez presque tous les patients sous opioïde<sup>27</sup>. La constipation induite par la morphine est dose dépendante, mais son intensité varie considérablement d'un individu à l'autre. Un traitement laxatif sera prescrit pendant toute la durée du traitement opioïde<sup>28</sup>, sauf chez certains patients pour qui l'effet constipant de la morphine peut être bénéfique (notamment pour ceux qui souffrent de diarrhée chronique au cours du sida).

L'impact de la morphine sur le tractus gastro-intestinal et le système nerveux au niveau médullaire aboutit à une diminution de la sécrétion intestinale et du péristaltisme, ainsi qu'à un renforcement de la contraction de certains sphincters (pylore) entraînant une diminution de la vitesse de vidange gastrique<sup>29 30</sup>.

En l'absence de mesures préventives, il peut en résulter un syndrome digestif d'origine opioïde (nausées, vomissements, distension abdominale, constipation, fausses diarrhées, obstruction fonctionnelle colique)<sup>31</sup>.

D'autres causes de constipation doivent être systématiquement recherchées<sup>26</sup> :

- agents médicamenteux : anticholinergiques, diurétiques, antiacides, psychotropes ;
- causes anatomiques : progression tumorale, brides, conséquences de la radiothérapie ;
- troubles métaboliques : hypercalcémie, hypokaliémie, insuffisance rénale ;
- autres affections : diabète, hypothyroïdie, fissure anale, hémorroïdes.

La surveillance clinique à l'aide du toucher rectal est fondamentale pour rechercher un fécalome.

L'absence totale de selles est anormale, même chez un patient qui ne s'alimente pas. En cas de diarrhée, il faut réévaluer la posologie des laxatifs mais également suspecter une fausse diarrhée due à une constipation insuffisamment traitée.

Le traitement préventif associe des mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être mises en œuvre systématiquement, et des laxatifs. Il n'y a pas d'étude contrôlée permettant de définir la meilleure stratégie d'utilisation des laxatifs dans la constipation induite par la morphine.

Cependant, la connaissance des modes d'action des différents laxatifs et la surveillance clinique doivent permettre d'adapter de manière raisonnée le traitement à chaque situation <sup>29</sup>

### Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont :

- . encouragement au maintien d'une activité physique ;
- . augmentation des apports liquidiens ;
- . apport alimentaire équilibré ;
- . conditions confortables et respect de l'intimité du malade pour aller à la selle.

Dans la constipation liée à la morphine, l'intérêt de l'apport supplémentaire de fibres (son de blé) est discuté. Les fibres doivent être évitées chez les patients qui ont un risque d'obstruction intestinale tumorale ou due à des brides.

### Les laxatifs par voie orale

Les laxatifs ont souvent plusieurs modes d'action associés. Leur effet prépondérant est soit de ramollir les selles, soit de stimuler le péristaltisme. Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des différentes catégories de laxatifs oraux.

CATEGORIE	MECANISME D'ACTION	DOSE INITIALE	DELAI D'ACTION	INCOVENIENTS POSSIBLES
Lubrifiants : huile de paraffine	Ramolissement et lubrifiant les selles, facilitant leur passage	10 ml/j	1 à 3 j	-Suitement et irritation périanale -En cas de prise au long cours : malabsorption des vitamines liposolubles
Tensioactifs : docusate de sodium	Favorisent la pénétration de l'eau et des graisses dans la masse fécale, contribuant à la ramollir et à augmenter le volume	100 à 300 mg/j	1 à 3 j	-Augmentation de l'absorption d'autres principes actifs administrés simultanément -Hypokaliémie
Laxatifs de lest : ispaghul, psyllium, sterculia	Augmentent le volume des selles et leur hydratation par formation d'un gel colloïdal hydrophile	3 à 9 g/j	2 à 4 j	-Aggravation d'une obstruction intestinale -Granulés mal acceptés par certains patients -Nécessité d'une grande quantité de liquide par prise
Laxatifs osmotiques : Lactulose, mannitol, sorbitol, PEG	Non absorbés par l'intestin, ils augmentent l'osmolarité de son contenu, retenant l'eau dans la lumière de l'intestin	15 ml 2 fois/j	1 à 2 j	-Ballonnements, selles semi-liquides
Laxatifs stimulants : anthracéniques (cascara, danthron, séné); bisacodyl	Stimulent directement la motricité colique et modifient les échanges hydroélectriques intestinaux	Dépend du principe actif	6 à 24 h	-Douleurs abdominales, diarrée -Hypokaliémie
Laxatifs par action péristaltigène parasymphomimétique : pyridostigmine	Prolongation et augmentation des contractions des fibres musculaires lisses (effet muscarinique)	60 mg 2 fois/J	2 h	-Crampes abdominales, nausées, vomissements

Figure 26 : principaux laxatifs

C'est l'expérience et la surveillance clinique (consistance des selles) qui guideront, en fonction du confort ou de l'inconfort du patient, la nature des principes actifs à utiliser, ainsi que l'adaptation progressive des doses. Des associations de principes actifs de catégories différentes peuvent être envisagées en cas d'inefficacité d'une monothérapie.

### L'utilisation des laxatifs par voie rectale

Ils s'administrent sous la forme de suppositoires, de lavements ou de "micro-lavements". La nécessité de leur utilisation résulte généralement d'une insuffisance du traitement laxatif par voie orale.

L'introduction d'un suppositoire, quel qu'il soit, dans le rectum peut provoquer l'exonération par stimulation réflexe. Certains principes actifs, ayant un mode d'action plus spécifique, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

CATEGORIE	EFFET
Osmotiques : glycérine également lubrifiant), Mannitol, sorbitol	Ramollissement des selles
Stimulant : bisacodyl	Stimulation du péristaltisme colique
Tensioactifs : laurylsulfoacétate de Na, docusate de Na	Ramolissement des selles
Tartrate acide de K et bicarbonate de Na associés	Libération de gaz carbonique dans le rectum, augmentation de la pression intrarectale et stimulation du réflexe exonérateur

Figure 27: Laxatifs par voie rectale

Les présentations de laxatifs par voie rectale associent souvent deux ou plusieurs principes actifs.

L'usage prolongé de laxatifs par voie rectale peut provoquer des brûlures anales.

Le choix du laxatif par voie rectale est orienté par le toucher rectal. Si le rectum contient des selles dures, voire un fécalome, on choisit des laxatifs de type osmotique ou tensioactif.

En cas d'échec, il peut être nécessaire d'administrer un lavement à l'huile d'olive ou d'arachide, à garder quelques heures, avant de procéder à l'évacuation digitale du rectum.

Une augmentation de la dose d'antalgiques peut être justifiée avant cette manœuvre. Si le rectum contient des selles molles, on peut prescrire un laxatif augmentant la pression intrarectale.

Si l'ampoule rectale est vide, il n'y a pas d'indication à un laxatif par voie rectale.

Les laxatifs par voie rectale viennent toujours "en deuxième ligne" après les laxatifs oraux.

## ***b) Nausées et vomissements***

Ils surviennent chez environ 40 % des patients <sup>25</sup>, essentiellement en début de traitement et disparaissent quelques jours après.

Pour certains auteurs, les faibles doses d'opioïde semblent être paradoxalement plus émétisantes que les posologies courantes <sup>32</sup>. Nausées et vomissements peuvent être induits ou aggravés par une constipation sévère.

En cas de nausées ou de vomissements, un traitement antiémétique sera prescrit pendant quelques jours.

Les mécanismes des vomissements sont multiples et parfois intriqués, expliquant ainsi les possibilités d'emploi de médicaments de mode d'action différent <sup>33</sup> : antihistaminiques, anticholinergiques (scopolamine, commercialisée sous forme de dispositifs transdermiques, avec l'indication "mal des transports"), neuroleptiques utilisés pour leur action centrale (halopéridol, chlorpromazine), neuroleptiques utilisés pour leur action gastrokinétique (métoclopramide, dompéridone).

Il n'y a pas d'essai thérapeutique contrôlé permettant de définir un médicament de première intention. Le choix dépendra du mécanisme supposé être à l'origine des symptômes. Les associations sont possibles, mais il faut éviter d'associer deux médicaments de même mode d'action.

Chez certains patients, l'administration par voie rectale (suppositoires) peut remplacer la prise du médicament per os.

En présence de vomissements, il faut bien évidemment penser à une origine opioïde, mais également à d'autres causes (métabolique, tumorale, psychogène, etc...).

<b>PRINCIPE ACTIF</b>	<b>POSOLOGIE*</b>
Halopéridol	1,5 à 5 mg / 6 à 8 h per os
Chlorpromazine	25 à 100 mg / 6 à 8 h per os
Métoclopramide	10 à 20 mg / 6 H per os ou par voie rectale (suppositoires)
Dompéridone	10 à 20 mg / 6H per os

\* Adaptation progressive de la posologie, en commençant par des doses faibles.

*Figure 28 : Principaux antiémétiques utilisés*

### ***c) Accoutumance, assuétude***

L'accoutumance aux opioïdes (*opioid tolerance* des anglo-saxons) caractérise le fait que, lors d'une utilisation répétée, il est nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir le même effet.

Cependant chez le malade cancéreux, la principale raison de l'augmentation des doses de morphine n'est pas l'accoutumance mais la progression de la maladie cancéreuse elle-même<sup>34</sup>  
<sup>35</sup>.

La dépendance physique se traduit par l'obligation de poursuivre les prises pour éviter les troubles qui se manifestent quand la drogue a cessé d'agir.

Si la morphine est arrêtée brusquement, un état de manque peut survenir, entraînant notamment anxiété, irritabilité, frissons, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, arthralgies. Un état de manque peut aussi être provoqué par l'association à la morphine d'un opioïde agoniste-antagoniste.

L'assuétude (dépendance psychologique, *addiction* des anglo-saxons) correspond au développement d'un comportement de type toxicomaniaque, avec besoin impérieux du produit, souci obsessionnel de se le procurer, utilisation compulsive, comportement manipulatoire à l'égard des médecins pour obtenir des doses supplémentaires<sup>36 37</sup>.

L'accoutumance et la dépendance physique ne posent pas de problème particulier chez les patients traités par morphine pour une douleur cancéreuse, à condition d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter l'administration d'un antagoniste<sup>35</sup>.

**L'assuétude est absolument exceptionnelle chez les patients cancéreux traités par des opioïdes<sup>38</sup>.**

### ***d) La somnolence***

Cet effet indésirable survient essentiellement lors de la phase d'adaptation du traitement et disparaît en quelques jours<sup>25</sup>. La somnolence peut également survenir chez les patients dont la douleur avait entraîné une "dette de sommeil".

Elle a alors valeur de sommeil récupérateur.

Sa réapparition ou sa persistance au-delà de quelques jours doit faire rechercher une insuffisance rénale, une potentialisation par des traitements associés (psychotropes et en particulier benzodiazépines, alcool) ou une cause organique. Une adaptation de la posologie opioïde doit alors être discutée.

### ***e) Hallucinations, confusions, cauchemars, vertiges ....***

Ces effets surviennent plus rarement, disparaissent 3 à 5 jours après l'initialisation ou l'adaptation du traitement<sup>39 40</sup>.

Les soubresauts et les myoclonies peuvent être traités par une benzodiazépine telle que le clonazépam.

### ***f) Rétention urinaire***

Elle semble plus fréquente chez la personne âgée. Il faut y penser systématiquement chez tout patient présentant des troubles récents de la miction, un état d'agitation inexpliqué, un traitement associé pouvant provoquer des troubles mictionnels, en particulier les antidépresseurs tricycliques<sup>41</sup>.

Un globe vésical doit être systématiquement recherché. Un sondage urinaire, la diminution de la posologie opioïde si le contrôle de la douleur l'autorise, permettent généralement de régler le problème.

### ***g) Sueurs***

Elles peuvent poser un problème diagnostique. Lorsqu'elles sont dues à la morphine, elles apparaissent pour des posologies très variables.

La diminution des doses, si elle est possible sur le plan antalgique, fait le plus souvent rétrocéder cet effet. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes ont été utilisés ; cependant ces médicaments n'ont pas d'AMM dans cette indication et les doses nécessaires ne sont pas documentées.

### ***h) Prurit***

Le plus souvent, le prurit est limité à la face (ailes du nez) et au torse. Le traitement par les antihistaminiques a été proposé<sup>39</sup>.

### ***i) Troubles respiratoires***

La morphine a un effet histamino-libérateur, assèche les sécrétions broncho-pulmonaires, et inhibe le réflexe de toux. Ces effets sont à prendre en compte chez le patient asthmatique et insuffisant respiratoire mais ne contre-indiquent pas la prescription des opioïdes.

Il peuvent même être recherchés chez certains patients ayant une toux pénible.

### ***j) Dépression respiratoire***

La douleur reste un "antagoniste naturel" de bon nombre des effets de la morphine. Ainsi, chez un patient cancéreux douloureux régulièrement réévalué, et traité de façon continue, le risque de dépression respiratoire est pratiquement inexistant<sup>38</sup>.

En cas de survenue d'une dépression respiratoire, son traitement fera appel à l'utilisation de la naloxone. La cause devra être identifiée (erreur de dosage, insuffisance rénale, hypercalcémie, hypertension intracrânienne, association médicamenteuse).

### ***k) Myosis***

Le myosis serré aréactif est un signe de surdosage.

### ***l) Autres***

La bouche sèche, les myoclonies, ... sont possibles mais plus rares. <sup>42</sup>

## **8.3 Autres médicaments agonistes**

### **8.3.1 La morphine à libération immédiate (Actiskenan®, Sevredol®)**

Durant la titration ou pour calmer les accès de douleur aiguës paroxystiques, on utilise une forme galénique de morphine qui a une action rapide et une durée relativement courte pour permettre d'obtenir l'état d'équilibre aussi rapidement que possible. Les préparations à libération immédiate remplissent ces exigences.

Le pic de concentration plasmatique est en général obtenu durant la première heure après administration par voie orale <sup>43</sup>, avec un délai d'efficacité acceptable qui durera pendant environ 4 heures.

### **8.3.2 La SophidoneLP® (Hydromorphone).**

Ce produit, qui existe aux Etats-Unis depuis plusieurs années, a obtenu l'AMM en 2000 dans l'indication suivante : "traitement de deuxième intention des douleurs cancéreuses si résistance ou intolérance à la morphine".

**Il se présente sous forme de gélules à forme retard de 12 heures.** Il s'agit d'un agoniste des récepteurs opiacés mu avec une puissance 5 à 7,5 fois supérieure à celle de la morphine. Son indication officielle s'inscrit dans le principe de la rotation des morphiniques qui consiste à proposer une alternative thérapeutique lorsque le patient est confronté :

- soit à une diminution de l'efficacité antalgique d'un autre opioïde malgré des doses adaptées,
- soit à l'apparition d'effets secondaires trop gênants pour pouvoir poursuivre le traitement en cours <sup>44</sup>.

### **8.3.3 Le KapanolLP® (sulfate de morphine)**

Le *Kapanol*<sup>®</sup> est un sulfate de morphine à libération prolongée qui, selon les études cinétiques, semble assurer une stabilité des taux pendant 24h après administration d'une gélule contenant des microgranules. Comme pour toutes les formes à libération prolongée, les adaptations galéniques permettent de palier à la vitesse d'élimination rapide de la morphine.

L'oxycodone est équivalent à la morphine en terme d'efficacité et d'effets indésirables. En raison de sa meilleure biodisponibilité par voie systémique (de 60% à 90%), le rapport d'équianalgésie de l'oxycodone par voie orale est entre la moitié et les deux tiers de la morphine orale <sup>45</sup>.

### **8.3.4 Durogésic® ( fentanyl percutané)**

Le Fentanyl est un opioïde antalgique majeur, agoniste morphinique pur et son mode d'action , ses effets secondaires, précautions d'emploi sont ceux de la morphine.

Il a surtout été utilisé par voie intraveineuse en anesthésie. Il est environ 80 fois plus puissant que la morphine par voie parentérale.

**DUROGESIC ® 25, 50, 75, 100** est un dispositif transdermique ( patch) diffusant du Fentanyl de manière continue sur 72 heures. (boîtes de 5 patchs)

Il existe 4 tailles de dispositif transdermique délivrant 25, 50, 75, et 100 microgrammes de fentanyl par heure.

#### Indication

Douleurs chroniques stables, intenses résistantes aux autres antalgiques et d'origine cancéreuse ( douleur nociceptive).

DUROGESIC est réservé à l'adulte, il peut être utilisé en première intention (patient naïf de morphine) ou en remplacement de la morphine (60 mg/j de morphine = DUROGESIC 25, au delà prendre le relais par DUROGESIC 50.

Son délai d'action est de 24 à 72 heures . Aussi son initiation nécessite souvent une coprescription d'un antalgique d'action rapide durant les premiers jours de traitement.

#### Le Durogesic® en pratique

Les équivalences officielles sont inadaptées :

L'AMM indique un rapport fentanyl transdermique (FTD) / morphine per os (MPO) de 1:150. Ce rapport, s'il permet d'éviter un surdosage lors du passage de la MPO au FTD s'avère inadapté en pratique. On retrouve dans la littérature des ratios de 1:100 voir 1:75 <sup>46</sup>. En pratique, et en fonction du ratio choisi, il existe des différences importantes dans les doses à utiliser.

Concrètement, le rapport 1:100 est utilisé sans problèmes particuliers dans tous les cas de figure possible : passage de la MPO au FTD, calcul des doses de secours de MPO, basé sur 1/6 de l'équivalent en MPO du patch utilisé, retour du FTD à la morphine ou à l'hydromorphone.

#### **La prescription de doses de secours de MPO doit être systématique :**

La dose de secours (DS) est calculée sur la base de 1/6 de la dose équianalgésique quotidienne de morphine per os (soit une DS de 10 mg pour un patch à 25 µg/h).

Nous utilisons soit les MLI commercialisées (Sévrédol<sup>®</sup> 10 ou 20 mg, ActiSkénan<sup>®</sup> 5,10, 20 ou 30 mg), soit pour des dosages plus importants (DS > 60 mg, FTD > 150 µg/h) de la potion de morphine (à des dilutions pouvant aller jusqu'à 50 mg/ml).

#### **Le patch doit-il remplacer systématiquement les morphines à libération prolongée ?**

Conformément aux différentes recommandations<sup>47 48</sup> la réponse est non. Dans l'attente de nouvelles recommandations, la voie transdermique devrait être réservée à une intolérance aux morphiniques per os (morphine et/ou hydromorphone). En pratique, le FTD est utilisé pour des patients déjà correctement titrés sur le plan des besoins antalgiques et présentant des troubles (digestifs notamment) sous morphine ou hydromorphone per os ou chez qui des problèmes digestifs peuvent être anticipés (carcinose péritonéale, etc.). Des études spécifiques mériteraient d'être entreprises pour évaluer l'intérêt éventuel du FTD utilisé systématiquement en première intention.

### **Les variations interindividuelles ont une réalité clinique :**

Le patch est efficace pendant 2 jours chez environ 10 % des patients. Il est important de bien faire la différence entre une posologie insuffisante (nécessité de prendre de nombreuses DS et augmenter le patch) et une durée de vie réduite (prise de DS surtout à J3 et changer le patch tous les 2 jours).

Les problèmes liés à l'augmentation de la température cutanée, les problèmes d'adhésion du patch peuvent également induire des variations individuelles d'efficacité.

### **Modalités des relais après le patch :**

Le retour à une MPO, le passage à un autre morphinique (hydromorphone) ou la mise en route d'une pompe PCA pose le problème du relargage du fentanyl plusieurs heures après l'ablation du dispositif.

Un relargage dure au moins 12 heures après l'ablation du dispositif transdermique et le ratio d'équivalence est de 1:100 entre FTD et MPO.

Sous réserve d'une bonne connaissance des problèmes pouvant accompagner son utilisation, le patch de fentanyl s'avère un outil intéressant pour le traitement de la douleur cancéreuse en soins palliatifs<sup>49 50</sup>

Il convient toutefois d'insister fortement auprès des prescripteurs sur l'importance de la détermination préalable de la quantité de morphinique nécessaire au patient (titration) et à l'administration correcte de doses de secours (calculées et adaptées en fonction de la dose totale de fentanyl administrée).

### **8.3.5 Fentanyl oral transmuqueux (Actiq®)**

Actiq® permet la délivrance du médicament au travers de la muqueuse buccale. ACTIQ est constitué d'un comprimé fixé sur un dispositif buccal.

Il existe six dosages différents d'ACTIQ : 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg de fentanyl, par unité thérapeutique.

#### **Indications thérapeutiques**<sup>51</sup>

Traitement des accès douloureux paroxystiques, en complément d'un traitement opioïde de

fond, stabilisé depuis au moins 3 semaines, chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Actiq® n'est pas un traitement de fond de la douleur.

### Mode d'administration

L'unité d'Actiq® doit être consommée en l'espace de 15 minutes. S'il apparaît pendant la prise des signes indiquant des effets opioïdes excessifs, Actiq® doit être immédiatement retiré de la bouche du patient et les doses ultérieures doivent être réduites.

Afin d'optimiser le passage du fentanyl par voie transmuqueuse, les patients doivent placer le comprimé avec dispositif pour application buccale d'Actiq® dans la bouche, à l'aide du dispositif pour application buccale, entre la joue et la gencive, en déplaçant de temps en temps le comprimé d'un côté à l'autre de la bouche, à l'aide du dispositif. Il faut laisser fondre le comprimé et ne pas le croquer ni le sucer ni avaler la salive car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale. Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent boire un peu d'eau avant d'utiliser Actiq® pour humidifier la muqueuse buccale.

### Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl après l'utilisation de la forme buccale transmuqueuse comprend une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption prolongée du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal. La courbe des taux sanguins du fentanyl de même que la biodisponibilité du fentanyl dépendent de la fraction de la dose qui est résorbée par la muqueuse buccale et de la fraction qui est déglutie. Normalement, environ 25% de la dose totale d'Actiq® sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale et deviennent disponibles sur le plan systémique. Le reste de la dose totale (soit 75%) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25% de la dose totale) échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

**Autrement dit, la biodisponibilité d'Actiq® généralement observée (50%) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.**

La suppression de la douleur est donc rapide (5 minutes) et la durée d'action de l'Actiq® est comprise entre 2 heures et 3,5 heures.

### Adaptation posologique

#### a) Initiation du traitement

Les patients justifiant d'un traitement par Actiq® doivent recevoir de façon concomitante un traitement opioïde de fond stabilisé depuis au moins 3 semaines, assurant ainsi un contrôle de la douleur chronique à un niveau d'intensité faible à modéré.

Sous un traitement opioïde de fond bien conduit, les patients ne doivent pas **présenter plus de 4 accès paroxystiques par jour**. Dans le cas contraire, il est nécessaire de réévaluer la dose du traitement opioïde de fond.

- La **dose initiale d'Actiq® est de 200 µg**, quelle que soit la dose du traitement opioïde de fond.

- Si l'analgésie est insuffisante avec Actiq® 200 µg, le prescripteur doit augmenter la dose par palier, en passant au dosage immédiatement supérieur jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace sans effet secondaire inacceptable avec une seule dose d'Actiq® par accès douloureux paroxystique. Cette dose est définie comme étant la **dose efficace**.

- Tant que la dose efficace n'est pas atteinte, les patients peuvent éprouver le besoin d'utiliser une deuxième unité d'Actiq® au cours du même accès douloureux paroxystique. Ils doivent alors commencer à utiliser la deuxième unité 15 minutes après la fin de l'utilisation de la première (c'est-à-dire 30 minutes après le début de l'utilisation de la première unité). Pour chaque accès douloureux paroxystique, les patients ne doivent en aucun cas utiliser plus de deux unités d'Actiq®.

- Si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs exige **plus d'une unité d'Actiq® par accès**, il faut envisager de passer au dosage immédiatement supérieur.

- Si Actiq®, à la dose à laquelle il est utilisé efficacement est mal toléré, il n'y a pas lieu de modifier le traitement de fond. Dans ce contexte, il faut utiliser des doses d'Actiq® inférieures jusqu'à l'obtention d'une efficacité éventuellement grevée d'effets secondaires acceptables.

#### b) Traitement d'entretien

Une fois que la **dose efficace a été déterminée** (c'est-à-dire qu'un accès douloureux paroxystique est traité par une seule unité d'Actiq®), les patients doivent utiliser cette dose sans dépasser 4 unités par jour.

#### c) Réajustement de la dose

Si les patients présentent plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de 4 jours consécutifs, il est nécessaire de réévaluer la posologie du traitement opioïde de fond. Dès que le traitement de fond est à nouveau stabilisé, la dose d'Actiq® nécessaire pour le traitement des accès douloureux paroxystiques peut être réajustée, en débutant par une dose initiale d'Actiq® de 200 µg et en augmentant progressivement les doses par palier.

#### d) Arrêt de l'administration d'Actiq®

Le traitement par Actiq® peut être immédiatement arrêté lorsqu'il n'est plus nécessaire, chez des patients continuant leur traitement analgésique opioïde de fond.

En revanche, en cas de suspension de la totalité du traitement opioïde, il doit être tenu compte de la posologie d'Actiq® dans le protocole d'arrêt progressif des opioïdes afin d'éviter l'apparition des symptômes d'un sevrage brutal.

#### **8.4 Agonistes partiels**

A l'inverse de la morphine, ils exposent à l'effet plafond (à partir d'un seuil, l'analgésie n'augmente plus avec l'augmentation des doses) et l'administration d'agonistes-antagonistes (encore appelés agonistes mixtes) peut provoquer un syndrome de sevrage chez des patients préalablement traités par morphine.

· Agoniste partiel : la buprénorphine

**La buprénorphine** est plus puissante que la morphine mais son efficacité thérapeutique est moindre en raison du caractère partiel de l'agonisme  $\mu$ .

Cependant la liaison de la buprénorphine aux récepteurs  $\mu$  est si forte que la naloxone, en cas de surdosage, est peu efficace.

**L'effet de premier passage hépatique** est important ce qui explique que la buprénorphine se présente sous forme de comprimés sublinguaux dosés à 0,2 mg ou sous forme d'ampoules injectables (1 ml = 0,3 mg). La durée d'action de la buprénorphine est de 6 à 8 heures. Il existe un dosage fort réservé à la prise en charge thérapeutique des sevrages chez les toxicomanes (Subutex® 0,4, 2 et 8 mg). Le Subutex® comme le Temgésic® restent sur la liste I, avec prescription limitée à 28 jours sur carnet à souche.

#### **8.5 Les agonistes-antagonistes**

**La pentazocine (Fortal) et la nalbuphine (Nubain)**, formes injectables uniquement, sont des agonistes-antagonistes. Ils sont agonistes des récepteurs kappa et antagonistes des récepteurs  $\mu$ . Ces propriétés pharmacologiques imposent donc de respecter un intervalle libre entre l'administration de ces produits et celle des agonistes complets afin d'éviter tout phénomène de compétition. L'association avec des agonistes complets est illogique et à proscrire et est contre indiquée avec les morphiniques.

**Ces médicaments** agissent rapidement mais ont une durée d'action trop courte pour être utilisés dans les douleurs chroniques.

#### **8.6 Antagonistes purs**

**La naloxone (Narcan®)** est le type même de l'antagoniste pur spécifique et compétitif des opiacés. Elle ne possède aucune propriété agoniste et son indication préférentielle est le traitement des intoxications aiguës par les opiacés (sauf en cas d'intoxication par la buprénorphine où on lui préfère le doxapram, Dopram®; effet stimulant respiratoire) : 0,4 mg par voie intraveineuse puis 0,1 mg par voie intraveineuse jusqu'à la reprise d'une ventilation efficace. Elle est utilisée également dans le diagnostic différentiel de certains comas toxiques.



## 8.7 Médicaments co-antalgiques

### 8.7.1 Les corticoïdes

Ce sont des médicaments qui sont très utilisés tout au long du contrôle de la douleur. On les utilise notamment en cancérologie pour leur action carcinostatique. Mais le plus souvent ils interviennent dans de nombreux domaines en raison de leur puissante action anti-inflammatoire et anti-oedémateuse mais aussi comme antiémétiques, orexigènes et hypocalcémiants. A la différence des AINS, une activité antalgique intrinsèque, indépendante de l'activité anti-inflammatoire, n'est pas aujourd'hui démontrée chez l'Homme pour les corticoïdes<sup>52</sup>.

#### Principales indications des corticoïdes dans le traitement de la douleur<sup>53</sup>

- lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, myélome, tumeur du sein, de la prostate ...
- hypertension intracrânienne
- dysphagie par cancer des voies aérodigestives supérieures
- ténésme
- paralysie et douleur par compression périmédullaire ou nerveuse périphérique
- douleur par métastases osseuses
- amélioration de l'appétit
- fibroses pulmonaires post-radique et post-chimiothérapique
- œdème par compression vasculaire.

#### Effets secondaires :

**Le risque majeur évoqué lors d'un traitement par ces médicaments est l'ulcère gastroduodéal. A noter toutefois que ce risque est peut être trop surestimé : une méta-analyse, portant sur 5961 malades, a montré une relation corticoïdes-ulcère avec une fréquence de 1.8%.<sup>54</sup>**

Il convient d'effectuer une surveillance accrue dans les cas suivants<sup>55</sup>

- antécédents d'ulcère
- risque d'ulcère de stress
- cancer avancé
- AINS associés
- corticothérapie à haute dose (supérieure à 1g/j de prednisone ou équivalent)

Les autres effets indésirables sont : la rétention hydrosodée , les candidoses digestives et la myopathie cortisonique (touche essentiellement les muscles proximaux des membres inférieurs).

### 8.7.2 Les antidépresseurs (ADs)

**Deux méta-analyses ont été réalisées à ce sujet <sup>56</sup> qui ont respectivement inclus 1740 et 886 patients aboutissent aux mêmes conclusions : les ADs sont efficaces dans le traitement des douleurs chroniques bénignes mais cet effet reste partiel ; les douleurs neuropathiques représentent le contexte pathologique le plus sensible à leurs effets ; les effets analgésiques sont observés indépendamment de l'effet thymoanaleptique.**

De plus les Ads tricycliques (TCs), inhibiteurs mixtes du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, sont plus efficaces que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (IRSS).

#### Mécanisme d'action:

De nombreuses études ont montré que les ADs ont un effet analgésique propre et donc indépendant de leur action sur l'amélioration de la dépression. Leur propriété et leur efficacité sur la douleur neuropathique, insensible aux analgésiques périphériques, suggère un effet central.<sup>57</sup>

Leur action centrale pourrait passer par une inhibition du recaptage des monoamines libérées par les voies ascendantes inhibitrices de la transmission médullaire du message nociceptif.

La meilleure efficacité des ADs mixtes pourrait s'expliquer par les interactions entre sérotonine et noradrénaline dans la modulation de la douleur.

D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet antalgique des TCs : un effet sédatif ; un effet quinidine-like, par inhibition des canaux sodiques ; une interaction entre ADs et système opioïdérique ; une inhibition de la capture de calcium ; une interaction avec le monoxyde d'azote, voire de l'adénosine.

Les produits de référence dans la prise en charge des douleurs chroniques sont les ADs imipraminiques : Tofranil®;(amitryptiline),Laroxyl®; (clomipramine),Anafranil® ;(desipramine),Pertofran®.

Ces médicaments présentent des effets indésirables communs, de type anticholinergique ( constipation, sécheresse buccale, dysurie voire rétention urinaire, troubles de l'accommodation, ...) ainsi qu'une cardiotoxicité en cas de surdosage.

L'avènement des inhibiteurs spécifiques du recapture de la sérotonine (Floxyfral® ; Prozac ; Seropram® ; Zoloft® ...) représente un progrès. Hélas ces médicaments sont moins efficaces que les tricycliques même si une évaluation complémentaire est nécessaire. Enfin la mise sur le marché de produits, non imipraminiques, à action monoaminergique mixte et mieux tolérés (Effexor®, Ixel®,...) pourrait constituer un progrès à condition qu'ils manifestent une vraie action antalgique.

### 8.7.3 Les antiépileptiques

**Les antiépileptiques sont souvent utilisés dans les douleurs neurogènes, en association avec les antidépresseurs. Depuis que Blom a utilisé la carbamazépine dans la névralgie du trijumeau, ils ont pour indications principales : les élancements et les sensations de décharges électriques.**<sup>58</sup>

#### Mécanisme d'action :

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie des douleurs neurogènes permettent de suspecter l'existence de décharges électriques spontanées le long des fibres nerveuses périphériques altérées, dans les zones de compression d'un nerf et dans le ganglion spinal .

Cette hyperexcitabilité périphérique conduit secondairement à une sensibilisation centrale qui participe à l'entretien de la douleur. Ces phénomènes semblent liés à la surexpression de canaux sodiques.

Les antiépileptiques préviennent la génération de décharges spontanées ; plusieurs d'entre-eux, stabilisants de membrane, bloquent le fonctionnement de canaux ioniques et particulièrement des canaux sodiques. Il semble donc qu'il y ait là un mécanisme d'action privilégié qui cependant n'exclut pas d'autres cibles potentielles et particulièrement au niveau de la corne postérieure de la moelle.

#### Effets indésirables :

**La toxicité de l'ensemble de ces produits est souvent corrélée à de fortes concentrations sanguines. La toxicité hématologique réversible qui peut être associée à la carbamazépine nécessite une utilisation prudente chez les malades cancéreux soumis à d'autres thérapeutiques hématotoxiques. Il est important de noter aussi que bon nombre de ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques et qu'il convient d'en tenir compte en cas d' association.**<sup>59 60</sup>

Récemment des antiépileptiques nouveaux ont montré une efficacité dans les douleurs neuropathiques ; il s'agit par exemple de la gabapentine (Neurontin®), dont la tolérance est satisfaisante ; de la lamotrigine (lamictal®) qui présente le risque d'induire des syndromes de Lyell.

#### Principaux anticonvulsivants utilisés comme antalgiques :

NOM	DOSE INITIALE PAR 24H	DOSE MAXIMALE PAR 24H
carbamazépine	200 mg	1600 mg
Clonazepam	0.5 mg	6 mg
Phénytoïne	300 mg	600 mg
Valproate de sodium	400 mg	2500 mg
Gabapentine	600 mg	1200 mg

Figure 29: Principaux antiépileptiques utilisés dans le traitement de la douleur<sup>20</sup>

#### **8.7.4 Les neuroleptiques et les benzodiazépines**

Les neuroleptiques sont parfois utilisés comme co-antalgiques. La lévomépromazine, Nozinan® ( 5-100 mg/j per os) et l'halopéridol, Haldol®(0.5-30 mg/j per os) sont les principaux produits étudiés.

##### **Mécanisme d'action :**

Les actions antipsychotique, antispastique, antagoniste des récepteurs dopaminergiques et une structure chimique proche des opioïdes sont autant d'hypothèses d'action. Les preuves d'efficacité sont basées sur des essais anciens dont la méthodologie est souvent discutable, et la véritable efficacité des neuroleptiques est remise en cause .<sup>61</sup>

La chlorpromazine, (Largactil®); la lévomepromazine, (Nozinan®); et l'halopéridol, (Haldol®) ont par contre une action anti-nauséuse et anxiolytique qui vont être utiles surtout en cancérologie. Leur utilisation dans les ténésmes pelviens est classique.

Leurs autres utilisations comme co-antalgique sont à considérer comme anecdotique aujourd'hui et réservées à certaines douleurs rebelles.

Somnolence et hypotension sont les principaux effets secondaires.

Les benzodiazépines pourraient aider à réduire la douleur aiguë ou l'agitation des malades en fin de vie <sup>62</sup>.

#### **8.7.5 Les antispasmodiques**

Les antispasmodiques sont de type anticholinergique ou musculotrope. Les premiers inhibent l'action de l'acétylcholine principalement au niveau des récepteurs muscariniques. Les seconds sont nombreux et bien mieux tolérés car non muscariniques : papavérine, phloroglucinol, trimébutine, mébévérine, etc... Le tiémonium a une action mixte.

Leur utilité dans les douleurs viscérales d'origine cancéreuse n'est pas prouvée. Ils exposent à la polymédication, mais leur relative innocuité peut les faire envisager dans les douleurs viscérales spasmodiques modérées.

## **9. SCHEMA THERAPEUTIQUE**

### **9.1 Les modalités générales de prescription des antalgiques**

1. Privilégier la voie orale <sup>63</sup>.
2. Les voies parentérales (intraveineuse, sous-cutanée ; la voie intramusculaire n'ayant pas d'indication) sont indiquées :
  1. en alternative au traitement oral lorsque celui-ci n'est plus (ou d'emblée n'est pas) possible, quelles qu'en soient les raisons (douleurs postopératoires immédiates, effets secondaires des traitements, évolution de la maladie ou de l'état général) ;
  2. l'urgence et/ou les traitements « d'attaque » de courte durée, suivis par un relais par voie buccale.
3. Prescription des prises médicamenteuses à horaires réguliers, en fonction des seules caractéristiques pharmacologiques du médicament, et des spécificités métaboliques de chaque malade <sup>63</sup>.
4. Rejeter les traitements « à la demande » pour une douleur persistante ou chronique.
5. Surveiller et prévenir les effets secondaires inhérents à un traitement et respecter les contre-indications.
6. Prendre garde aux interactions médicamenteuses.
7. Réévaluation rapide de l'efficacité du traitement antalgique entrepris (selon la rapidité de l'action des molécules utilisées et de l'intensité de la douleur au départ).
8. En cas d'échec thérapeutique, modification rapide de la prescription (ajustement de la posologie, changement de la molécule et/ou parfois, remise en cause du diagnostic (étiologique, physiopathologique) de la douleur <sup>64</sup>.

### **9.2 Le schéma thérapeutique préconisé par l'O.M.S. <sup>65</sup>**

En effet, quel que soit le cadre où sont utilisés ces antalgiques, cette classification peut rester en mémoire car est elle constituée par trois paliers comprenant des analgésiques de puissance progressive (voir ci-dessous).

- Le passage d'un niveau à l'autre est conditionné par l'inefficacité des médicaments du niveau précédent correctement prescrits et administrés (horaires, doses).
- L'association de médicaments de même puissance et/ou de même mécanisme d'action est inutile pour améliorer une douleur donnée.

#### **Antalgiques non morphiniques, douleurs faibles (palier I)**

Paracétamol et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

### **Antalgiques morphiniques faibles, douleurs modérées (palier II)**

Opioides de faible puissance qui agissent, tout comme la morphine, via les récepteurs des opioïdes à un niveau périphérique et central. Ce sont : le dextropropoxyphène, la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol. Le dextropropoxyphène existe sous forme pure (Antalvic®) ou en association avec la caféine et le paracétamol (Propofan®) ou le paracétamol seul (Diantalvic®). La codéine est souvent associée à des antalgiques mineurs qui potentialisent son effet (Efferalgan codéine®...). Seule la dihydrocodéine (Dicodin®) est disponible sous forme pure (non associée aux antalgiques mineurs) et à libération prolongée. Le tramadol (Topalgic®) a un double mécanisme d'action, d'une part opioïdérique (plus faible que les précédentes molécules citées) et d'autre part monoaminergique.

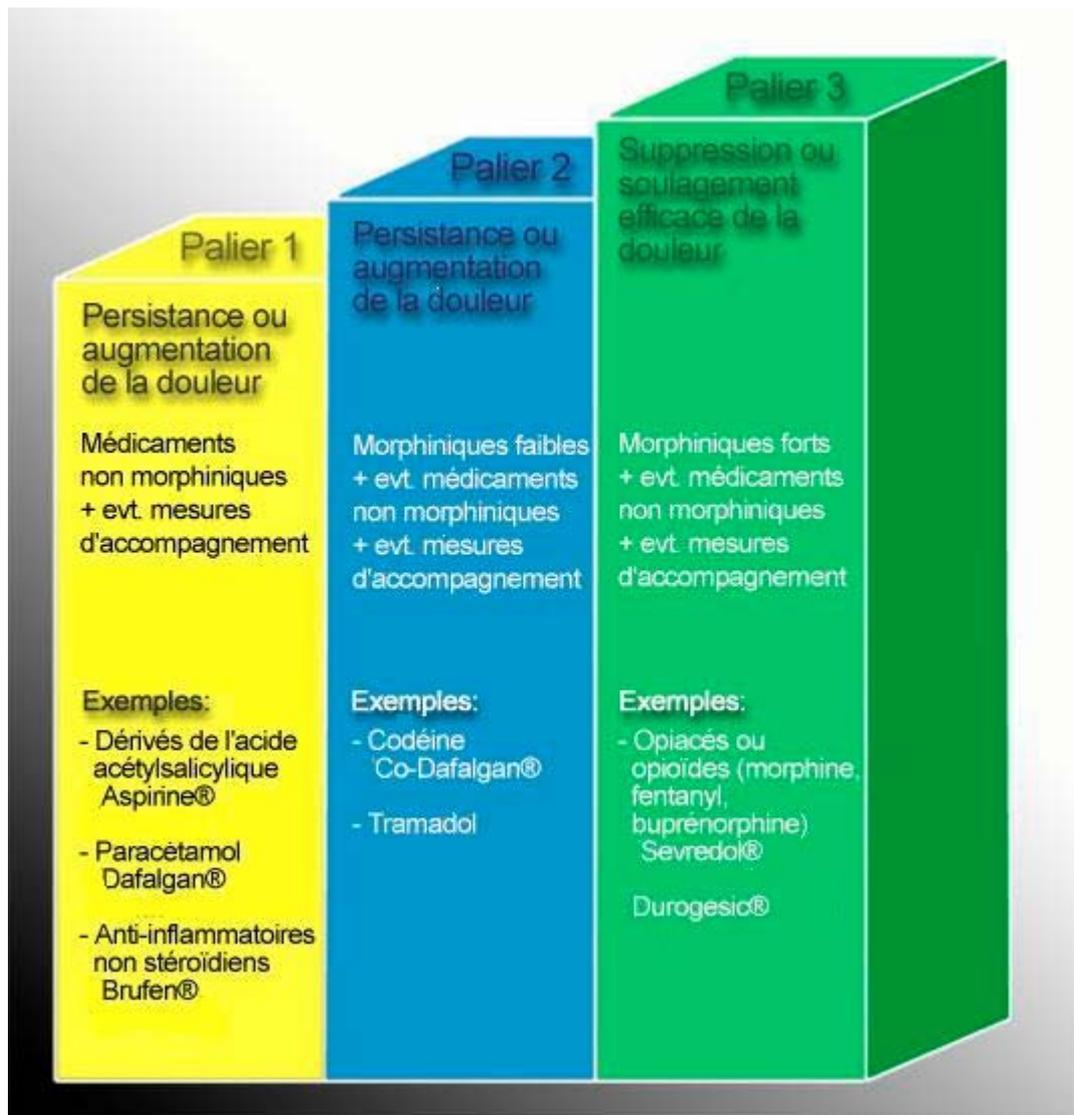
Leur posologie est : Dextropropoxyphène + paracétamol, 1 à 2 gélules toutes les 4 h ;  
2) codéine + paracétamol, 30 à 60 mg de codéine toutes les 4 heures.

La dihydrocodéine est prescrite à 1 cp toutes les 12 h. Le tramadol est utilisable de 1 à 2 comprimés toutes les quatre à six heures (maximum huit comprimés/jour).

### **Antalgiques morphiniques forts (palier III)**

Il existe 2 catégories d'antalgiques morphiniques forts :

1. **agonistes/antagonistes et agonistes partiels** : nalbuphine (Nubain®), buprénorphine (Temgésic®). Parmi ces molécules, seule la buprénorphine (glossettes sublinguales à 0,2 mg) est utilisable dans le traitement d'une douleur chronique, la nalbuphine n'existant que sous forme injectable.
2. **agonistes purs** : morphine (chlorhydrate, sulfate [Kapanol®, Moscontin®, Skénan®], fentanyl (Durogésic®, Actiq®), péthidine (Dolosal®). En réalité seules les deux premières molécules sont indiquées dans le traitement tant de la douleur aiguë et postopératoire que des douleurs chroniques.



### 9.3 Indications des morphiniques

Les morphiniques sont indiqués dans le traitement des douleurs nociceptives intenses non calmées (ou insuffisamment) par les médicaments du palier II liées à une pathologie chronique grave (cancer, Sida ...) quels que soient le stade et le pronostic de la maladie et/ou à une douleur postopératoire.

L'indication des morphiniques forts dans les douleurs chroniques associées à des pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital doit être liée à une décision d'équipe (voire d'équipe spécialisée). Dans tous les cas, le traitement pharmacologique quel qu'il soit (morphiniques compris) n'est pas une panacée mais s'inscrit obligatoirement dans une approche globale résultant notamment d'une évaluation somatique et psychologique de la plainte du patient.

**Il n'existe pas de dose standard, ni de limite, pour traiter une douleur chronique par un morphinique : il faut donc équilibrer le traitement en fonction de l'intensité de la douleur et bien gérer les effets secondaires <sup>65</sup>.**

L'efficacité d'un traitement morphinique, s'évalue, classiquement, après 3 « demi-vies », soit 12 h pour le chlorhydrate de morphine et 36 h ou 72 h pour les formes retards. Les formes

retards ne sont donc pas un traitement des douleurs très intenses à équilibrer rapidement, ni des douleurs aiguës ce d'autant qu'elles mettent 1h 30-2h pour agir.

**En cas d'efficacité insuffisante d'un morphinique, les doses doivent être augmentées de la moitié ou du tiers de la dose précédente selon les patients, et ce jusqu'à obtention de l'analgésie souhaitée <sup>65</sup>. Connaître les différentes formes galéniques de la morphine et leurs règles d'utilisation générales.**

Per os, deux sels de morphine sont disponibles :

**le chlorhydrate de morphine**

sous forme d'ampoules ou solution qui agit en 30 min environ (pic d'efficacité à 1 h) et durant 4 heures,

**le sulfate de morphine à libération prolongée (LP)**

sur 24 heures pour le Kapanol® ou sur 12 heures pour le Moscontin® et le Skénan®. Ces formes à libération prolongée agissent au bout d'une heure et demi à deux heures. Pour préserver leur action retard, les comprimés de Moscontin® ne doivent pas être sucés ou croqués, ni écrasés, ce qui exclut leur emploi en cas d'impossibilité de la voie orale (sonde...). En revanche, le contenu des gélules de Skénan® ou de Kapanol® peut être dissous dans de l'eau ce qui permet, si besoin, son administration par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique.

**Savoir que seul le chlorhydrate de morphine peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée (continue ou discontinue).**

Le coefficient d'équi-antalgie entre les voies orale et sous-cutanée est de 0,5. Il est d'environ 0,3 entre les voies orale et intraveineuse. Ce mode d'administration est bien sûr à privilégier lorsque la voie orale est impossible (certaines localisations cancéreuses, vomissements, fin de vie ...).

**Savoir qu'une interdose de chlorhydrate de morphine correspond, quelles que soient les modalités d'administration, au sixième de la dose des 24 heures.** Elle se prescrit à la demande sur une dose continue (sur 24 h) de morphine (chlorhydrate ou sulfate).

**Savoir mettre en place un traitement par la morphine :**

**Douleurs stables partiellement soulagées par les antalgiques du palier II**

Deux possibilités :

1. Le sulfate de morphine à libération prolongée peut être employé d'emblée dans la majorité des cas. Les doses initiales sont de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/24h, soit généralement de 30 mg/12h. Les doses nécessaires pour obtenir finalement un état antalgique satisfaisant et stable sont variables d'un malade à l'autre, la dose efficace doit être recherchée au cas par cas toutes les 24-48 heures en augmentant la dose des 24h de 30 à 50 %.
2. Parallèlement à l'initiation du traitement par le sulfate de morphine : utiliser des formes à libération immédiate à la demande en fonction des douleurs résiduelles. Au bout de 24 h comptabiliser les interdosages qui ont été nécessaires pour contrôler les

douleurs et augmenter la dose quotidienne de sulfate de morphine à libération prolongée d'autant.

**Douleurs instables partiellement soulagées par les antalgiques du palier II**

Dès l'initiation du traitement par le sulfate de morphine (0,5 à 1 mg/kg) : donner des interdoses de chlorhydrate de morphine lors des accès douloureux et/ou en prévision de gestes douloureux. Au bout de 24 h augmenter la dose quotidienne de sulfate de morphine si nécessaire. Les interdoses peuvent rester nécessaires pour les pics douloureux.

### **Douleurs intenses voire intolérables (aiguës et/ou chroniques)**

Chlorhydrate de morphine par voie injectable, sous cutanée (sur un mode discontinu toutes les 4 h ou en continu sur 24 h) ou intraveineuse (en continu sur 24 h) selon les possibilités (existence d'une voie d'abord), lieu du traitement et possibilités de surveillance (hôpital, domicile ...). La dose initiale sera de 5 ou 10 mg et l'évaluation de la réponse sera faite par le médecin 2 heures après. En fonction de la réponse, les doses seront modifiées (ou non) jusqu'à l'obtention d'une efficacité satisfaisante. Cette titration, rapide, ne s'envisage qu'avec une surveillance médicale étroite. En cas d'impossibilité de la voie parentérale, la voie orale peut être utilisée de la même façon.

# ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER III

## **1. MATERIEL ET METHODE**

Cette partie de la thèse présente et commente l'enquête réalisée par le réseau ville hôpital Officiel, auprès de pharmaciens d'officine de Loire-Atlantique et de Vendée sur la prescription et la dispensation des antalgiques de palier III.

### **1.1 Pourquoi cette enquête ?**

Les objectifs de ce questionnaire sont les suivants : avoir une représentation la plus fidèle possible en matière de dispensation des morphiniques en officine de ville, en évaluant le nombre de prescriptions retrouvées, la rotation du stock, la connaissance de la pathologie par le pharmacien, les conseils éventuellement dispensés lors de la délivrance, les difficultés administratives lors d'un tel acte, les réticences possibles face à de tels médicaments de la part du personnel de l'officine.

Ce questionnaire permet aussi de dresser un bilan sur l'évolution de la législation des morphiniques, car depuis le 01/09/1999 un ensemble de procédures visant à faciliter la prescription et la délivrance des antalgiques de palier III a été mis en oeuvre.

Y a-t-il eu une réelle simplification ?

A t-on assisté à une montée en nombre des prescriptions de morphiniques ?

La morphine serait-elle devenue un médicament comme les autres ?

Enfin l'enquête devra faire ressortir les points négatifs et positifs afin de mieux cerner ce qui a déjà été entrepris et tout ce qui reste à faire tant en matière de législation que de conseils pour qu'un jour tout le corps médical soit à l'unisson sur le traitement de la douleur.

## **1.2 Composition et déroulement pratique du questionnaire**

Le questionnaire comporte 20 questions à réponse ouverte ou fermée.

Il est organisé en 4 parties : -patient  
-prescription  
-traitement associé  
-conduite du traitement

Les 55 étudiants de 6ème année de pharmacie en stage en officine ont reçu plusieurs questionnaires à renseigner pendant la période de leur stage ( Novembre 2000-Avril 2001) lors de la prise en charge des patients recevant des antalgiques de palier III.

Une réunion de formation sur la douleur ainsi qu'une présentation du questionnaire a été dispensée à la faculté de Pharmacie de Nantes pour les étudiants et les pharmaciens maîtres de stage.

## **1.3 Analyse des résultats des questionnaires**

La première étape a été de regrouper et de classer tous les questionnaires car certains concernaient un même patient.

Les questionnaires ont été saisis à l'aide du logiciel Excel 2000 puis analysés.

Le questionnaire est présenté en Annexe.

## 2. RESULTATS

### 1. Le patient

#### 1.1 Taux de réponse

Sur les 55 officines communautaires concernées seulement 22 officines ont participé à l'enquête, avec au total **67 dossiers recueillis** correspondant à 60 patients.

#### 1.2 Répartition géographique

Cette enquête s'est déroulée dans les départements de Loire-atlantique (90 %) et de Vendée (10%) (observé d'après le cachet de l'officine).

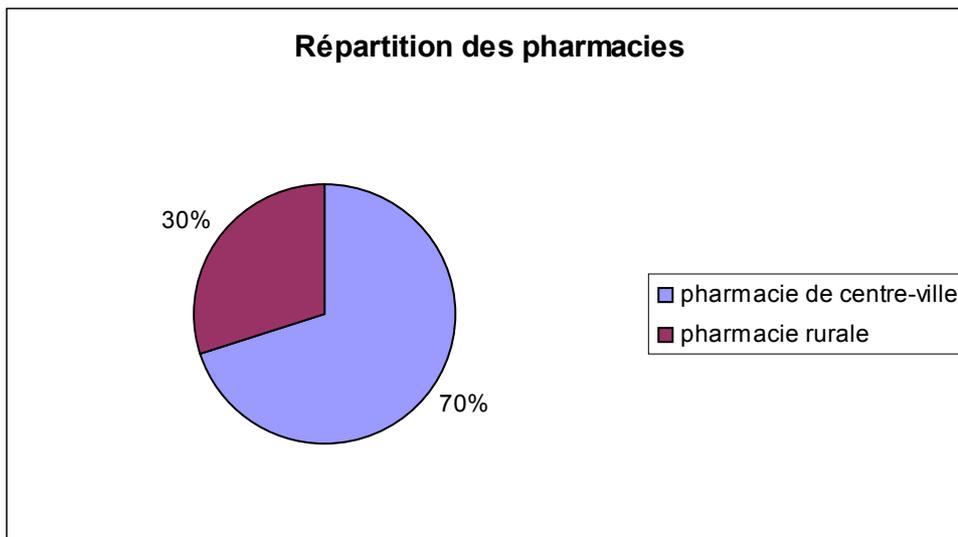


Figure 30 : Répartition des pharmacies

Il s'agit essentiellement d'officines de ville (68% des questionnaires ont été recueillis à Nantes).

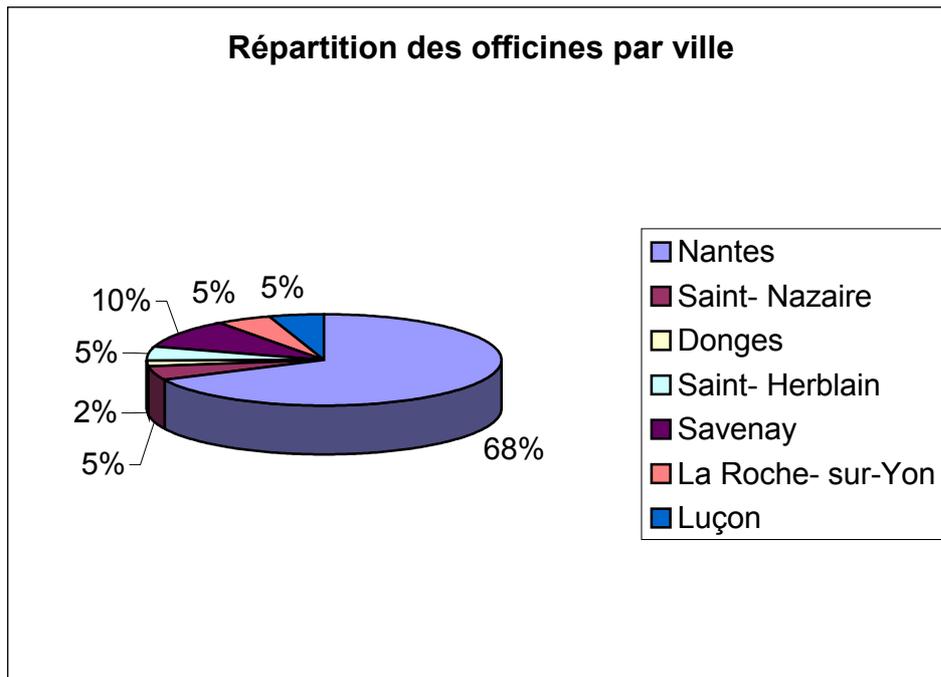


Figure 31 : Répartition des officines par ville

### 1.3 Population étudiée (questions 1 et 2)

Le nombre total des patients est de 60 car, sur les 67 dossiers recueillis, certains concernaient une même personne.

Le tableau ci-dessous montre la répartition des patients en fonction de leur âge.

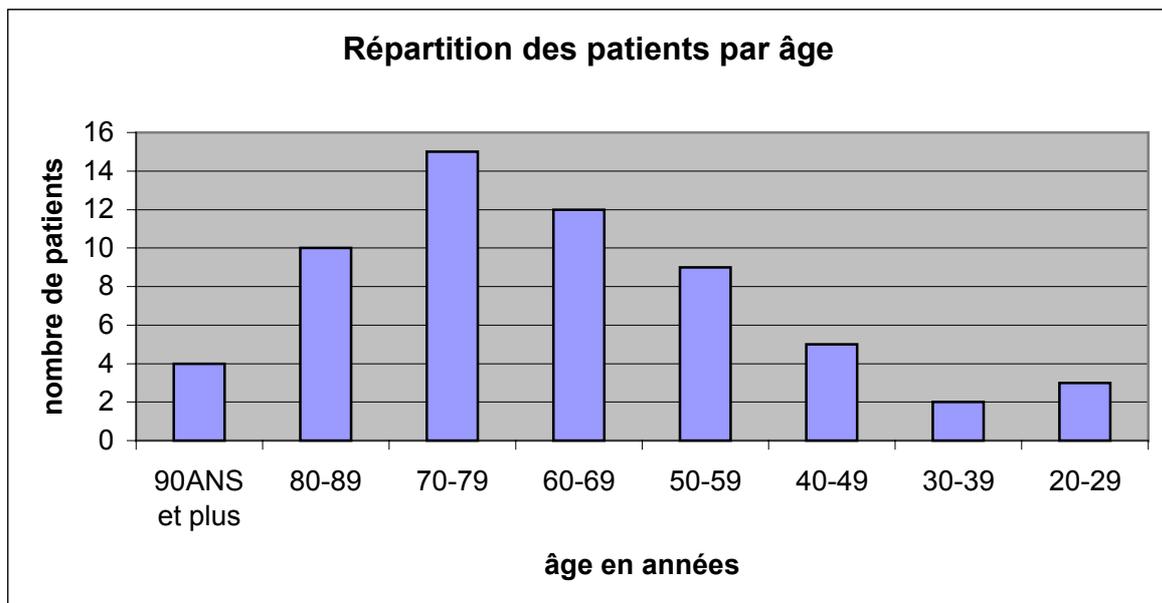


Figure 32 : Répartition des patients par âge

L'âge moyen des patients est de **59.9 années** [ 21 ans-94 ans ].

Cette population est composée de **62% de femmes**.

### 1.4 Le pharmacien connaît-il la pathologie concernée ? (question 3)

La figure ci-dessous présente les indications du traitement antalgique

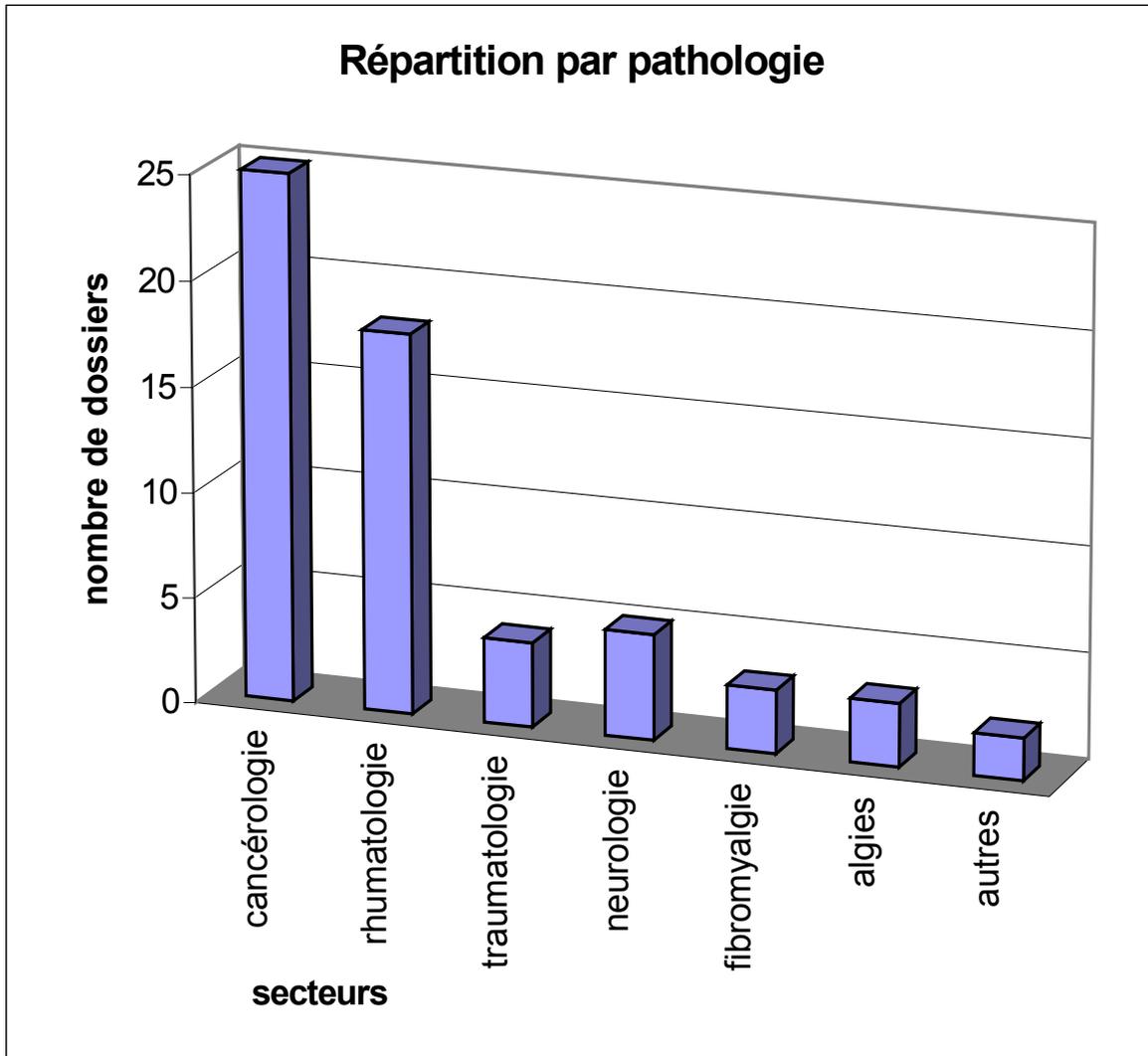


Figure 33: Répartition par pathologie

Le pharmacien connaît la pathologie concernée pour la prescription d'antalgiques de palier III dans 76,5% des cas.

La cancérologie représente 41% des patients (25/60), la rhumatologie, 28%, la neurologie, 8%, la traumatologie, 7% et la fibromyalgie 5%.

## 2. La prescription (questions 4 à 10)

### 2.1. Délai de carence entre la date de prescription et la date de délivrance (questions 4 et 5) :

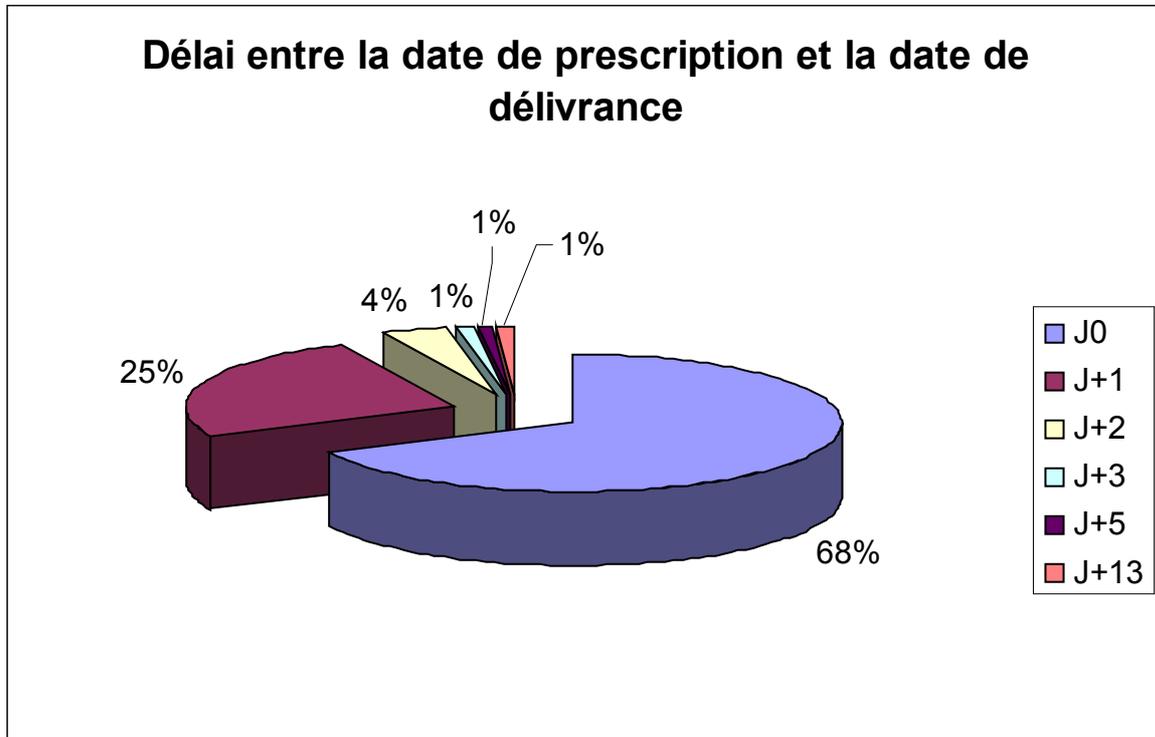


Figure 34 : Délai entre la date de prescription et la date de délivrance

93% des ordonnances traitées dans cette enquête ont été dispensées le jour même ou le lendemain (68% délivrées à jour J0 et 25% à jour J+1) de la prescription.

Rappelons que passé un délai de 24 heures, il faut ajuster la quantité totale à délivrer.

Quelques ordonnances ont été dispensées tardivement, leur répartition est la suivante : 4% délivrées à J+2 ; 1% délivrées à J+3, J+5 et J+13.

## 2.2 La prescription est-elle conforme à la législation ? (question 6)

La figure suivante résume les différents motifs de non-conformité des prescriptions.

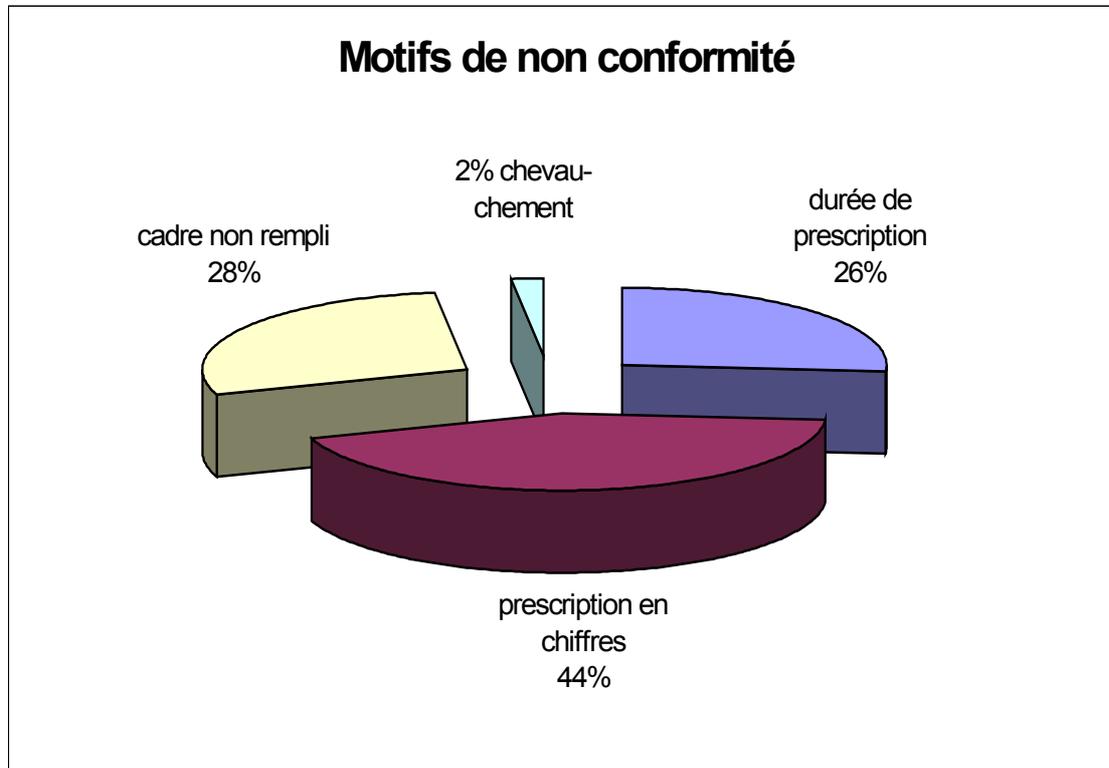


Figure 35 : Motifs de non conformité

1) La première cause (44% des cas) de non respect de la législation est la prescription en chiffres.

2) On retrouve ensuite à part égale, 26% et 28%, des erreurs ou oublis tels que le cadre de l'ordonnance sécurisée non rempli et la durée de prescription mal ou non renseignée. Concernant cette dernière on observe assez fréquemment une prescription de 1 mois et plus, rarement, une durée totale non renseignée ou floue.

3) Enfin un très faible nombre d'ordonnances se chevauchant a été relevé au cours de cette enquête (2%) .

### 2.3 Le prescripteur (question 7)

La plupart des prescripteurs sont des médecins généralistes (78%) avec seulement 21% de spécialistes ( 1% non précisé) . On observe donc une majorité d'ordonnances de ville (69%) et seulement 31 % provenant de l'hôpital.

L'enquête ne permet de savoir si la prescription de ville est une prescription initiale ou découle d'une prescription initiale hospitalière.

### 2.4 Médicament(s) antalgique(s) de palier III prescrit(s) sur l'ordonnance (question 8)

Quels sont les médicaments prescrits et avec quelle fréquence ?

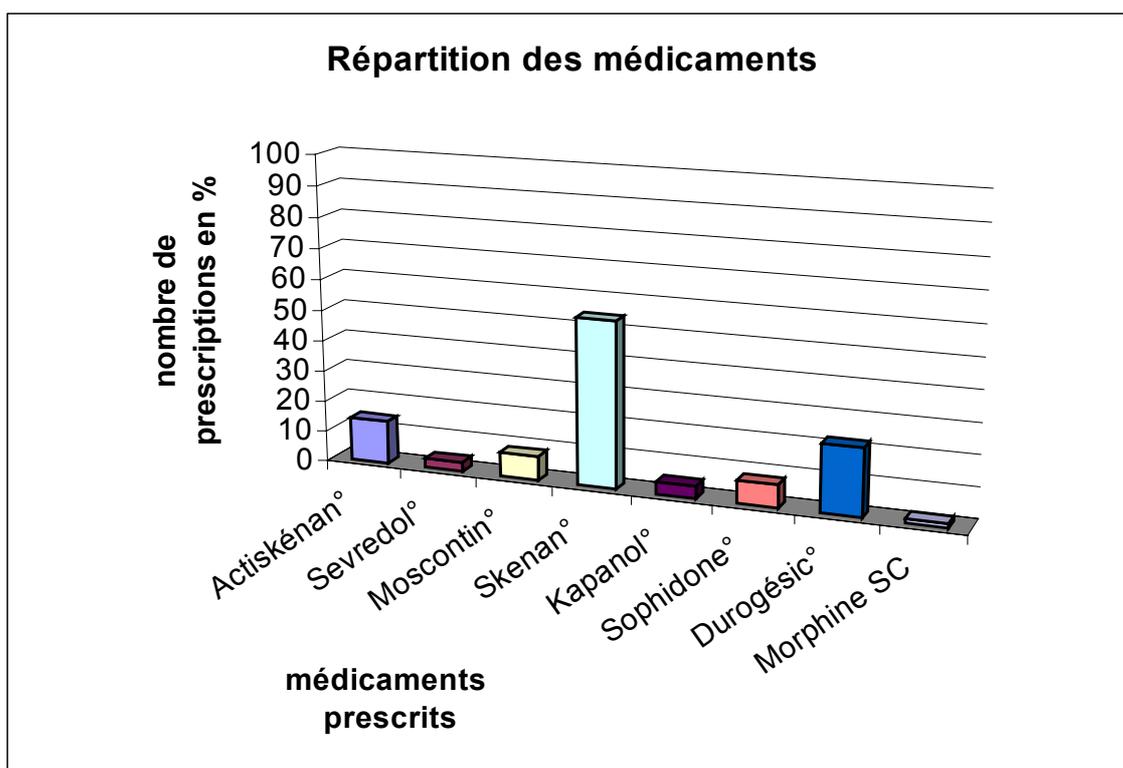


Figure 36: répartition des médicaments suivant leur fréquence de prescription

De ce graphique, on retiendra principalement la nette prédominance du SKENAN® (60 % pour le 30mg, 10% pour le dosage 10mg, 20% pour 60mg et 10% pour le 100mg) et de l'ACTISKENAN® en nombre de prescriptions puisque à eux deux ils totalisent les  $\frac{3}{4}$  des médicaments délivrés. Parmi les autres on note aussi l'intérêt porté au DUROGESIC® (5% pour le dosage 100 microgrammes, 35 % pour le dosage 75 microgrammes, 40% pour le dosage 50µg et 20% pour le dosage 25µg).

L'étude des ordonnances a mis en évidence 20 % de cas où les patients recevaient plusieurs molécules antalgiques de palier III en interdoses.  
Le tableau suivant montre la répartition des ordonnances de l'enquête comportant un antalgique de palier III et des interdoses d'antalgiques de palier III :

ANTALGIQUES DE PALIER 3	(1) conversion en mg de sulfate Morphine/j	INTER-DOSE	% interdose/ Dose totale
Posologie de SOPHIDONE®		Posologie de l'ACTISKENAN®	
8mg*2/j	120 mg	20mg*3/j	50%
8mg*2/j	120 mg	5mg*2/j	8%
8mg*2/j	120 mg	10mg*1/j	8%
Posologie du SKENAN®		ACTISKENAN®	
50mg*2/j	100 mg	20mg*1/j : dose d'actiskénan®	20%
30mg*2/J 10mg*4/j	100 mg	10mg*1à2/j	10%
10mg*2/j	20 mg	5mg*2/j	50%
60mg*2/j	120 mg	10mg max 4/j : prescription dans laquelle la posologie de l'actiskenan® n'est pas indiquée clairement et fixée à horaires fixes	25% (si 2 prises/24h)
100mg		10mg*3/j	30%
SKENAN®		SEVREDOL®	
30mg*2/j	60 mg	10mg 1à6/j : posologie non fixée à horaire fixe	15-100%
DUROGESIC®		ACTISKENAN®	
100microg*tous les 3 jours	400 mg	40mg*6/j	60%
100*3jours		30mg si besoin, delai20mns entre 2 prises	15%

Figure 37: confrontation antalgiques de palier III et interdoses

### **2.5 L'antalgique de palier III est-il toujours le même depuis le début du traitement ? (question 9)**

A la question : « le traitement a-t-il été modifié depuis le début », la réponse est positive dans 52% des cas, négative dans 35% des cas . Dans 13% des cas, la réponse n'est pas précisée.

Le changement le plus fréquent est le passage du Skénan® au Durogésic® (80%), du Skénan® à la Sophidone (5%). Il est non précisé dans 15% des cas.

### **2.6 La posologie est-elle la même depuis le début du traitement ?(question 10)**

Pour 44.6% des patients concernés, la posologie a été modifiée (souvent lors du passage de l'hôpital à la ville). Le sens de la variation de posologie est la suivante : 8 cas ont vu leur posologie décroître contre 26 qui ont eu une augmentation de doses.

Pour approfondir cette question étudions la posologie du SKENAN® car cette dernière est la plus importante en terme de fréquence de délivrance, ce qui est illustré dans la figure ci-dessous :

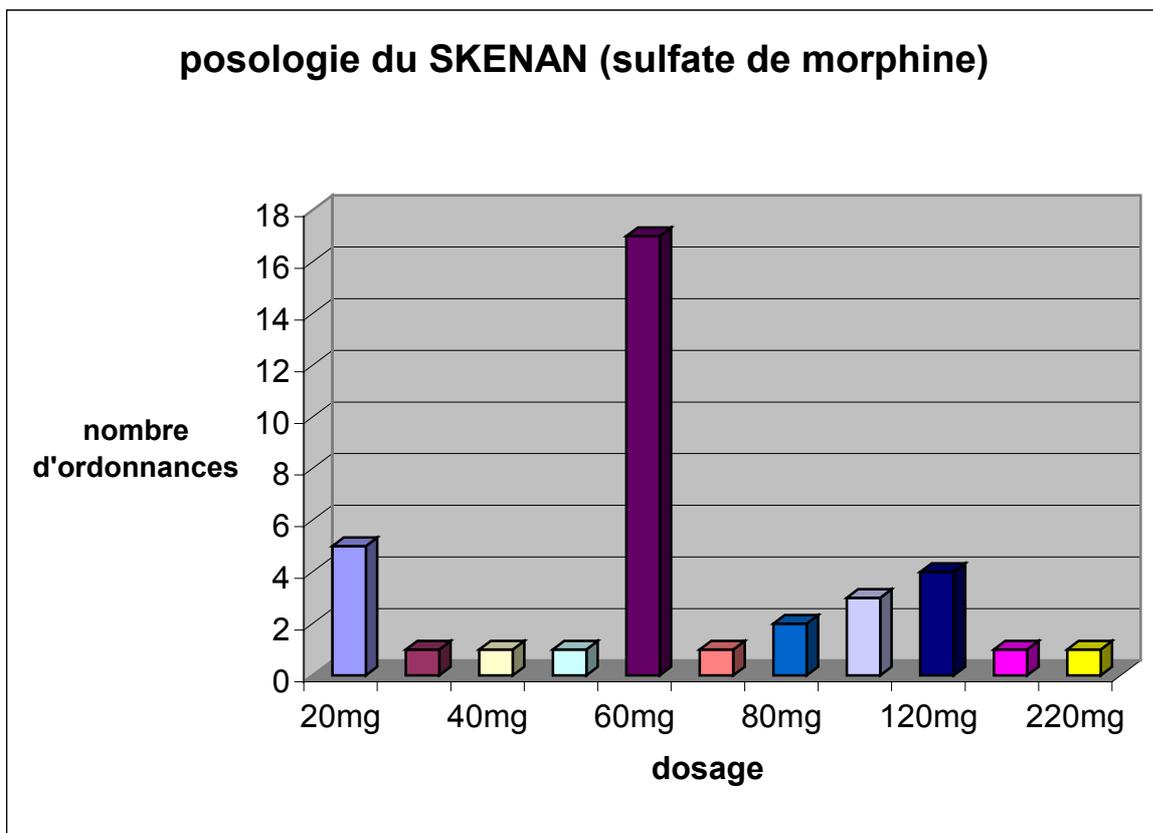


Figure 38 : Posologie moyenne du SKENAN®

On peut dès lors en conclure que la dose moyenne est de **71 mg/24h** [ 20 mg/24h - 220 mg/24h ].

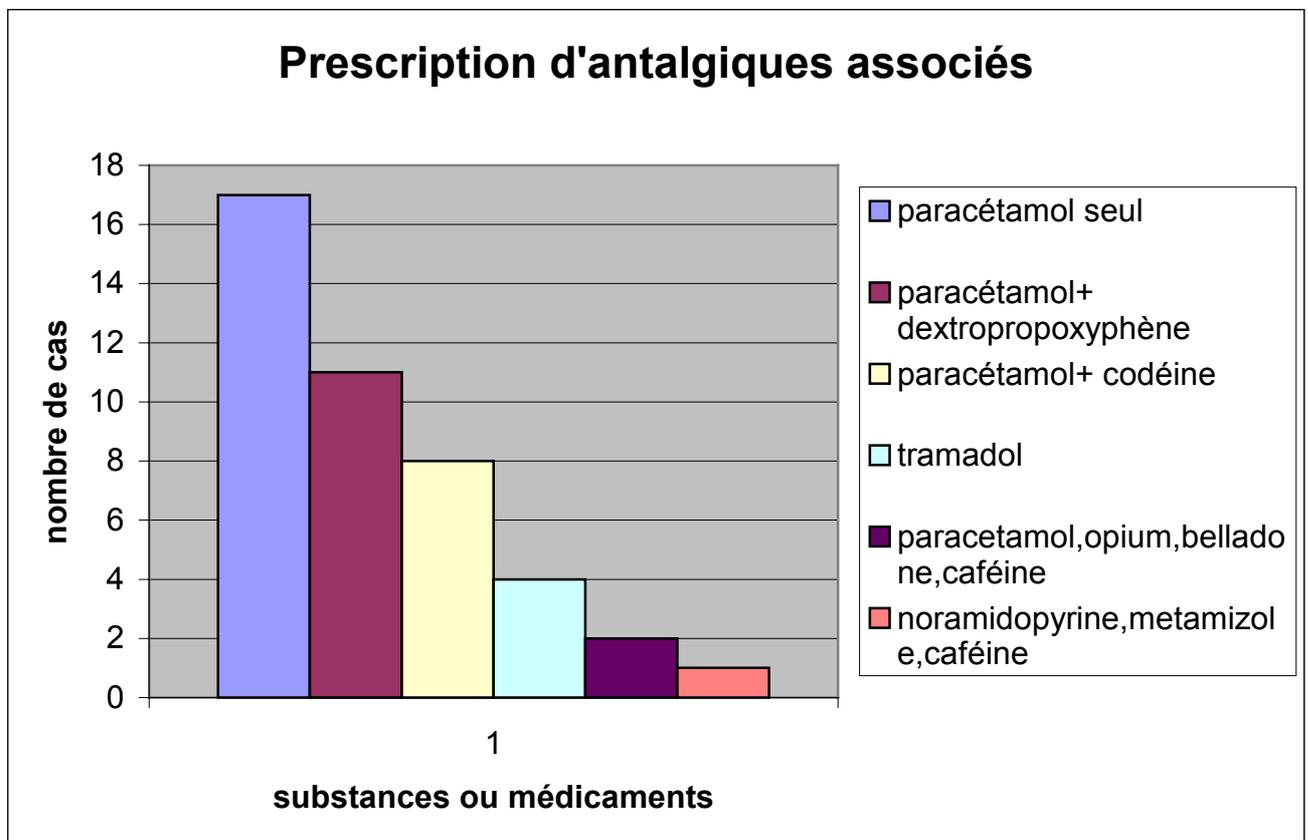
La dose la plus fréquente (45%) est de 60 mg/24h soit 30 mg deux fois par jour.

### **3. Traitements associés (questions 11 à 13)**

#### **3.1 Prescription d'antalgique associé (question 11)**

Des médicaments sont co-prescrits, soit pour augmenter un effet antalgique soit pour palier un effet indésirable dû aux morphiniques.

Les résultats sont présentés sur la figure ci-dessous.



*Figure 39: prescription d'antalgiques associés*

Dans 70% des cas un antalgique de palier I ou II est associé à un antalgique de palier III.

Le paracétamol, seul, est retrouvé dans 28% des associations.

De plus le paracétamol est souvent associé à la codéine (13%) ou au dextropropoxyphène(18%).

Les 2  
Durogé

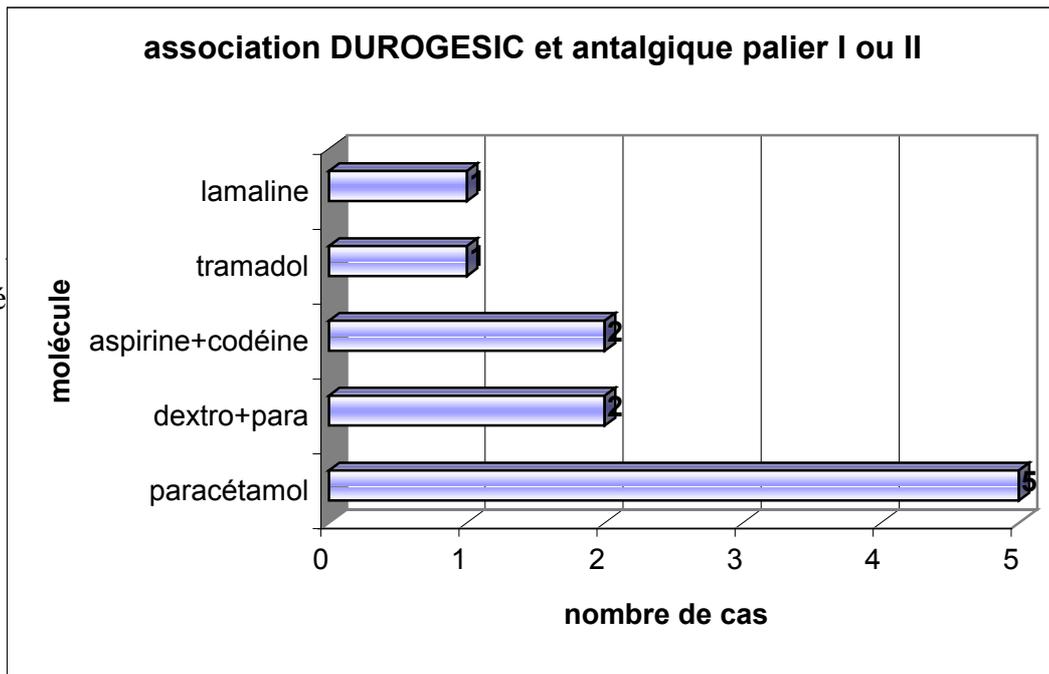
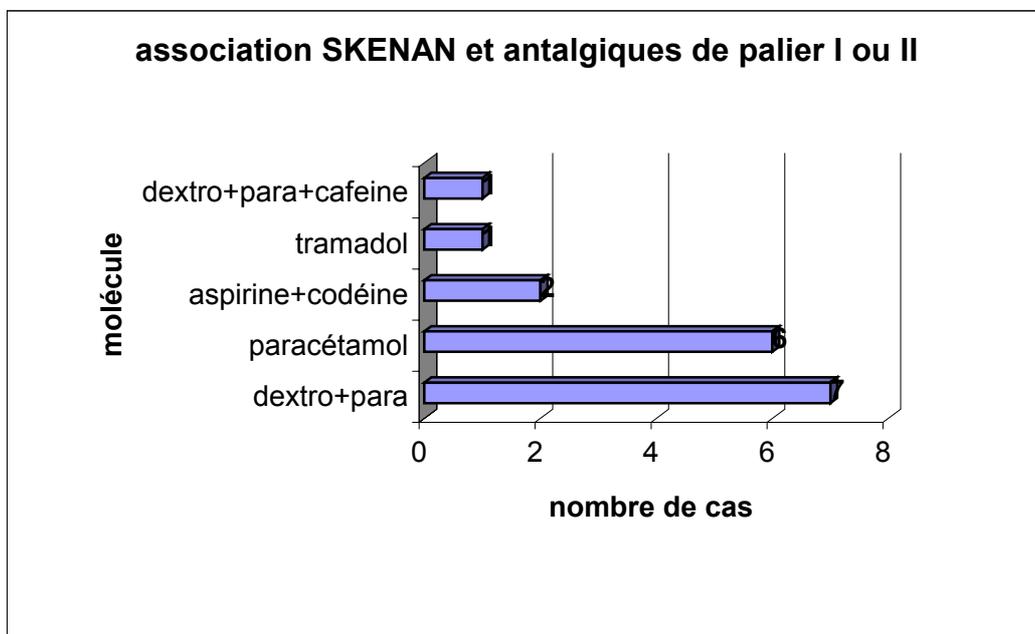


Figure40: Association durogesic® et médicaments de palier I ou II



### 3.2 Prescription de co-analgésiques (question 12)

Avec les différents antalgiques associés on retrouve dans de nombreux cas des co-analgésiques.

En effet, sur les ordonnances qui ont été traitées, 65% comportaient un ou plusieurs co-analgésiques.

Les résultats sont les suivants :

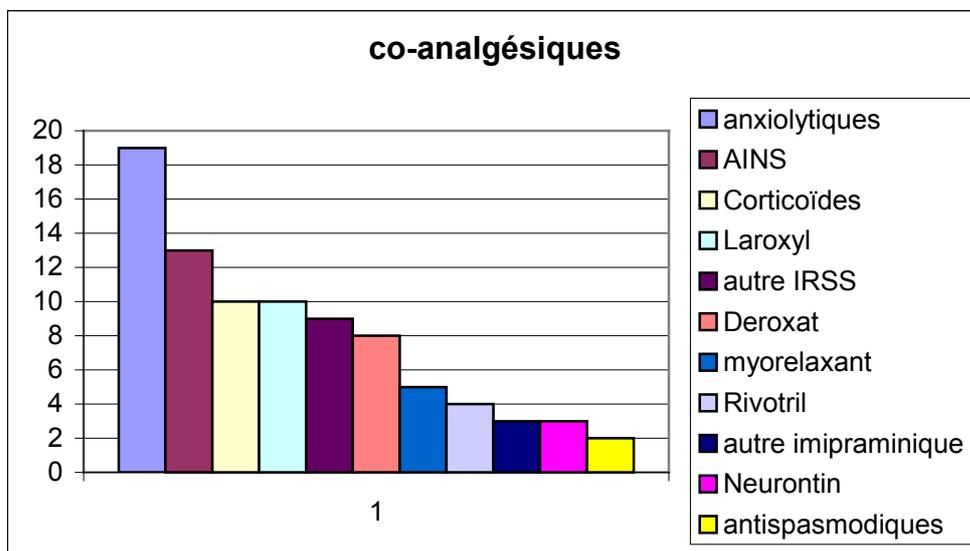


Figure 42: Résumé des différents co-analgésiques prescrits dans le traitement de la douleur

Répartition des co-analgésiques entre-eux sur une même ordonnance :

- ✓ Anxiolytiques et AINS 15%
- ✓ Anxiolytiques et Corticoïdes 7%
- ✓ AINS et autres IRS 6%
- ✓ Corticoïdes et autres IRS 3%
- ✓ Anxiolytiques et autres IRS 5%

### **3.3 Traitement symptomatique associé (laxatif, antiémétique, ...) (question 13)**

La prescription d'antalgiques de palier III entraîne certains effets indésirables qu'il convient de corriger pour une meilleure tolérance et une meilleure prise en charge.

Aussi retrouve-t-on souvent des médicaments co-prescrits qui ont pour but de réduire ces effets néfastes.

Les patients reçoivent un traitement associé dans 60% des cas .

10% ont une prescription simultanée de laxatif et d'antiémétique.

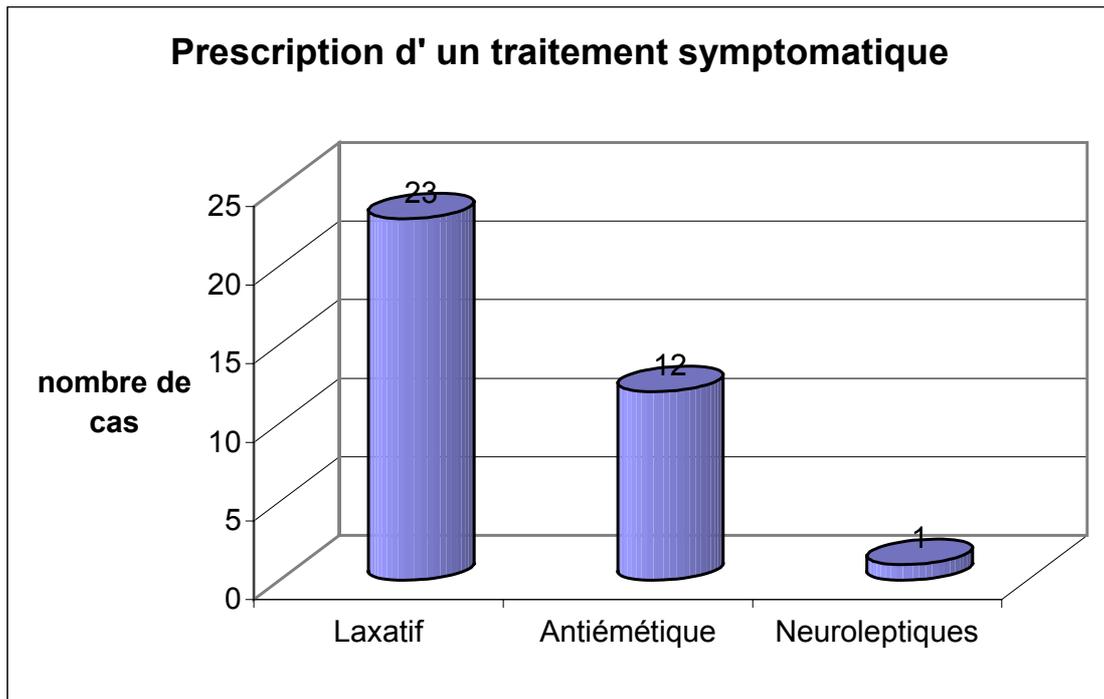
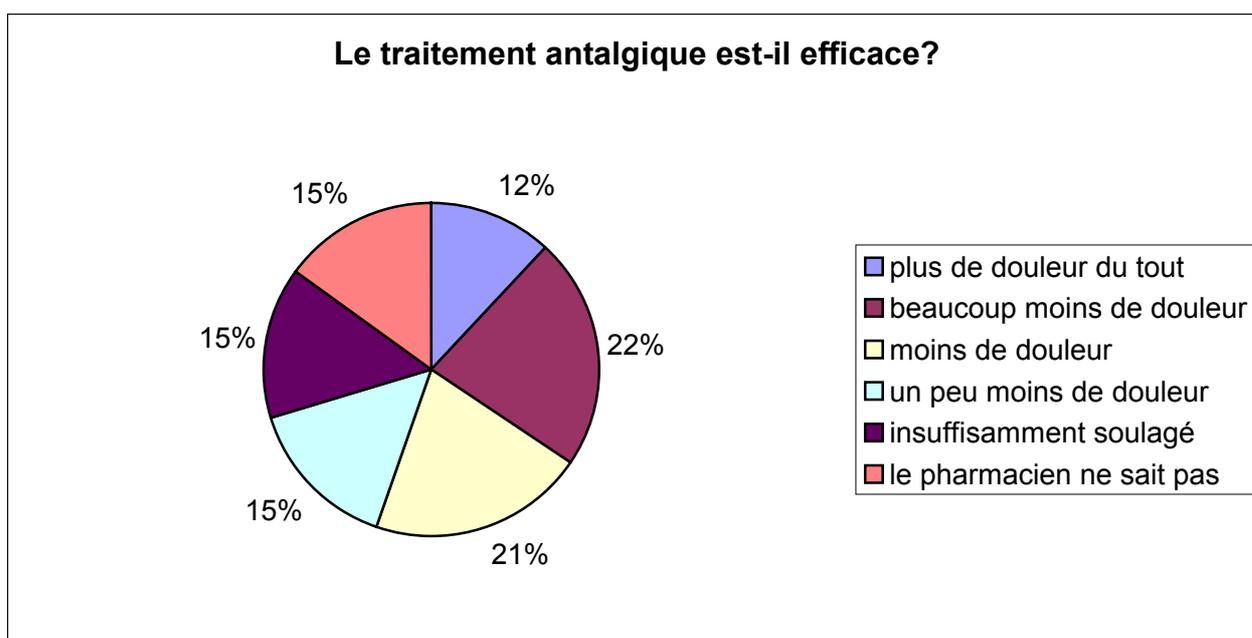


Figure 43 : Prescription d'un traitement symptomatique

#### 4. Conduite du traitement (questions 14 à 20)

##### 4.1 Perception de l'efficacité du traitement antalgique par le patient (question 14)

L'étude du questionnaire nous permet de dresser la figure suivante :



*figure 44 : Le traitement antalgique est-il efficace ?*

55% des patients disent être soulagés.

15% sont insuffisamment soulagés.

Enfin seulement 12% des patients sont complètement soulagés.

#### 4.2 Les douleurs résiduelles (question 15)

Pour les patients non complètement soulagés, on peut se demander à quel(s) moment(s) de la journée une douleur résiduelle apparaît.

S'il existe des douleurs résiduelles, à quel(s) moment(s) de la journée et/ou de la nuit apparaissent-elles ?

La question précédente nous a permis de dresser la courbe suivante :

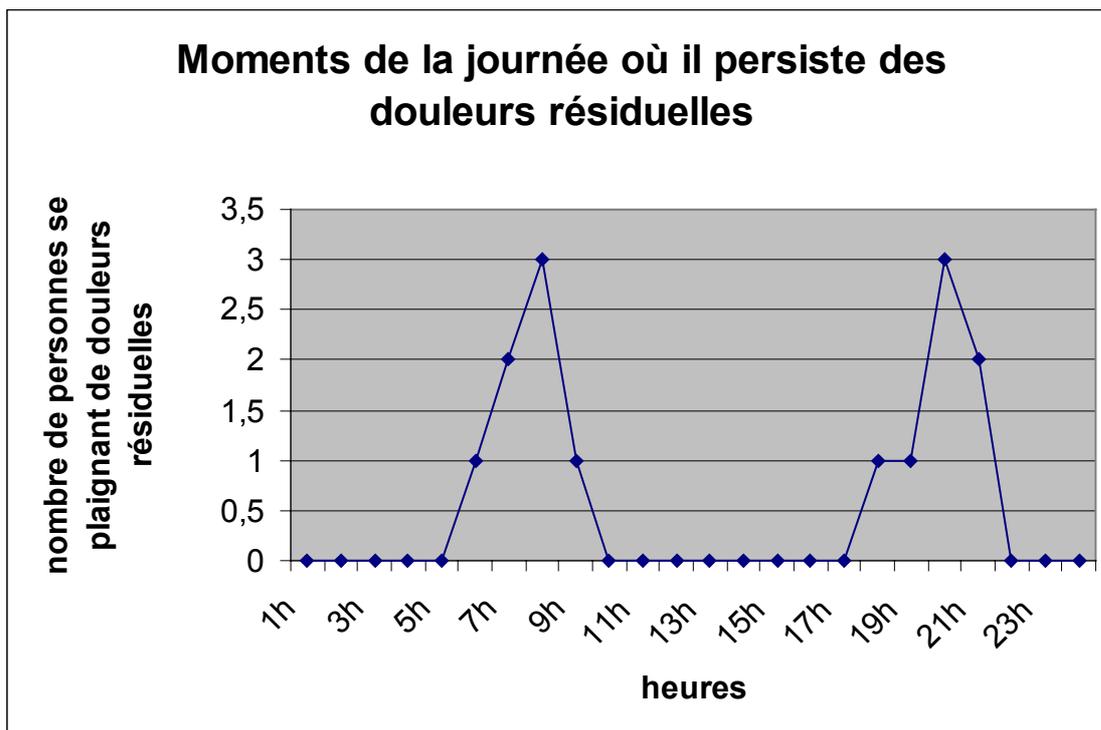


Figure 45 : Douleurs résiduelles

On observe 2 pics de douleurs résiduelles : vers 8h et vers 20h.

14 plaintes, soit 23% des patients, ont été recensées dont la répartition est la suivante : 7 le matin et 7 l'après-midi.

4 personnes ont à la fois exprimé des plaintes le matin et en début de soirée.

#### **4.3 Le patient en parle-t-il au médecin ?(question 16)**

Dans 66% des cas, le patient parle à son médecin de la persistance de douleurs résiduelles.  
Dans 31% des cas, le patient se réfère à quelqu'un autre ou ne fait rien.

#### **4.4 Quelle attitude adopte le patient si la douleur réapparaît ?(question 17)**

Enfin le questionnaire s'interroge sur l'attitude des patients en cas d'apparition de douleur résiduelle.

Les résultats sont exprimés dans la figure 46

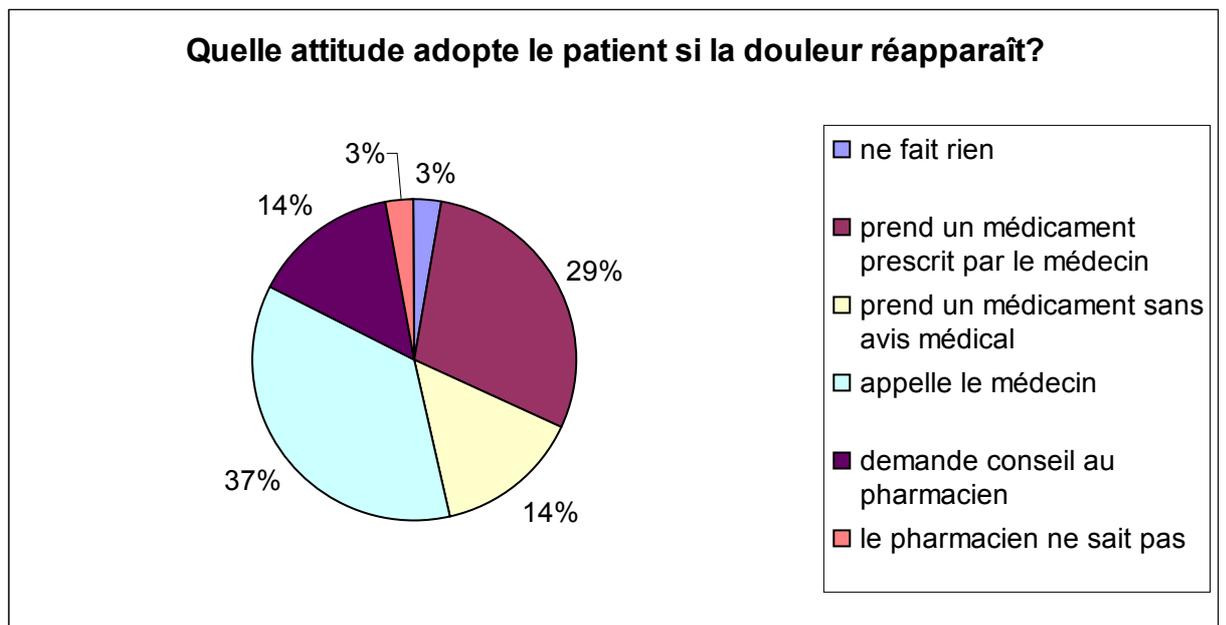


Figure 46 : Quelle attitude adopte le patient si la douleur réapparaît ?

66% des patients ont recours au médecin et 14% au pharmacien.

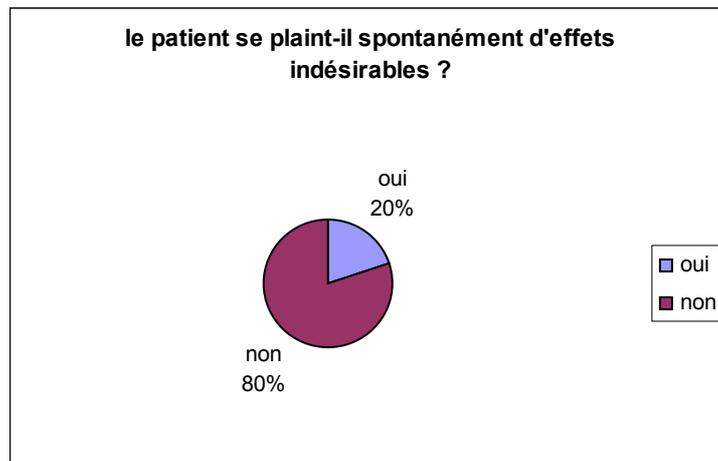
#### **4.5 Les craintes spontanées des patients face à leur traitement (question 18)**

Dans la grande majorité (92%), les patients n'expriment pas de craintes par rapport à la prise d'antalgiques de palier III.

Pour les 8% restant, les craintes sont : peur d'une toxicomanie (2%), risque d'accoutumance (2%), apparition d'une confusion (1%), vision de la morphine associée à la fin de vie (1%), risque d'une dépression respiratoire (1%) et enfin risque d'occlusion (1%).

#### **4.6 Le patient se plaint-il spontanément d'effets indésirables ? (question 19)**

Figure 47 : Les effets indésirables



Les effets indésirables sont présentés ci-dessous

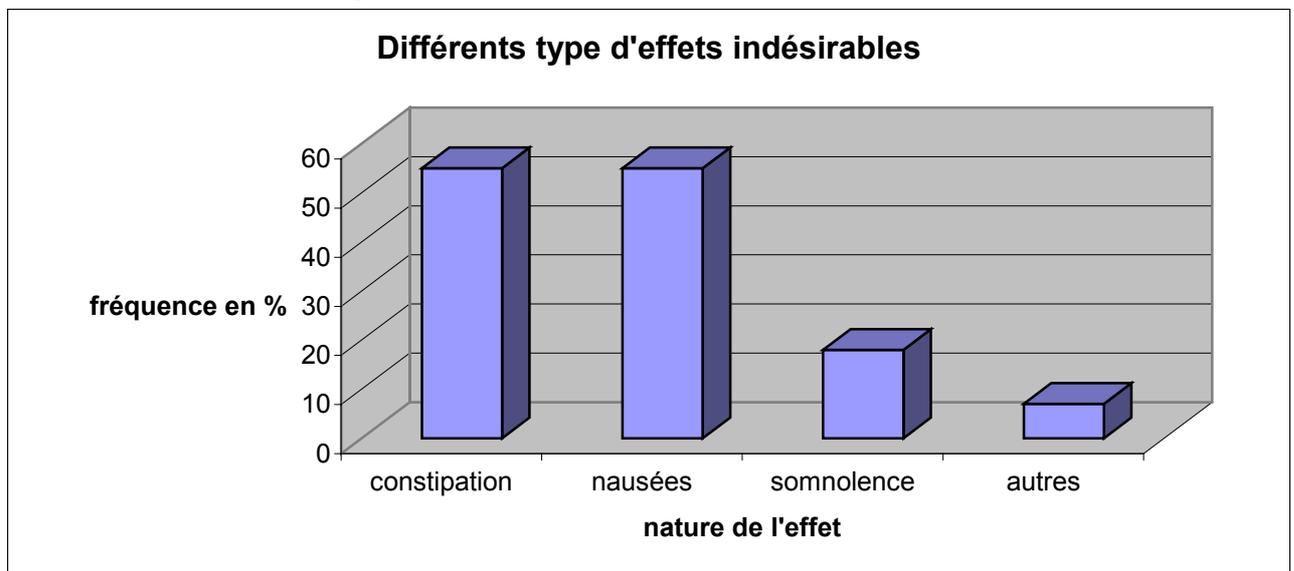


Figure48: différents type d'effets indésirables

La constipation ( 40%) et les nausées et/ou vomissements (34%) sont les principaux effets néfastes ressentis par les patients ; à noter enfin 22% des personnes ayant décrit une somnolence.

#### 4.7 Le pharmacien est-il confronté à des difficultés lors de la délivrance d'antalgiques de palier III ? (question 20)

Les résultats sont regroupés sur la figure ci-dessous. Ils montrent que dans 39% des cas, le pharmacien rencontre un problème lors de la dispensation d'antalgiques de palier III.

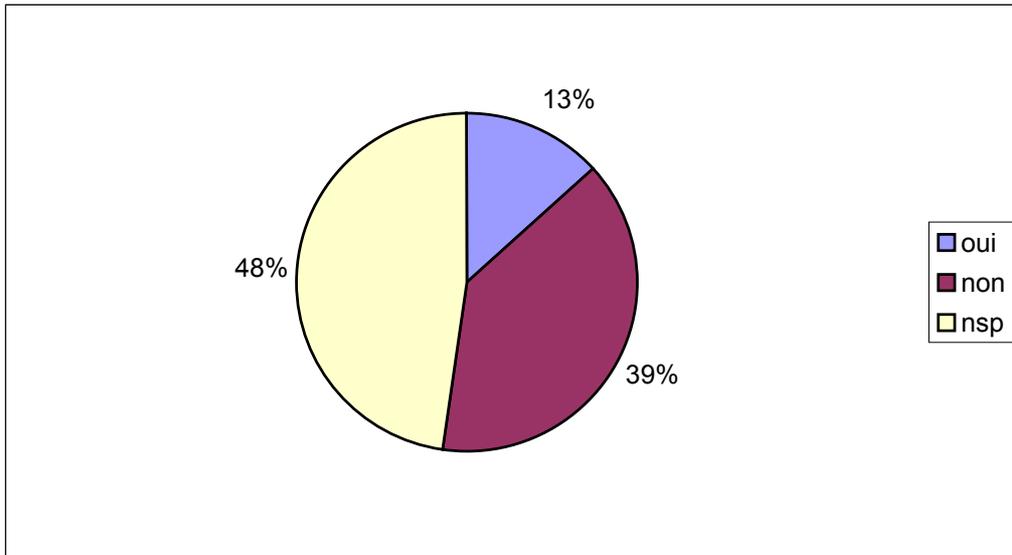


Figure 49 : les difficultés de délivrance

Les difficultés sont :

- des ordonnances non conformes à la législation (51%)
- un stock insuffisant de morphiniques pour honorer une prescription le jour même (30%)
- une contrainte réglementaire (10%)
- une mauvaise connaissance sur le maniement des antalgiques (5%)
- une difficulté relationnelle avec ces patients (méconnaissance de leur historique, de leurs attentes en terme de conseil) (4%)

#### 4.8 A qui la prescription a-t-elle été délivrée ?

Pour 28 patients, soit 46% des patients, la dispensation des médicaments a été faite à un tiers : souvent un membre de la famille ou plus rarement un voisin. Ces chiffres intéressent essentiellement les personnes âgées (plus de 70 ans ici) pour des raisons évidentes de mobilité et de fatigue.

Pour ce qui est de la délivrance au patient lui-même (18%), on note une forte proportion de personnes jeunes et souvent affectées de pathologies moins graves que celles touchant la catégorie des personnes âgées.

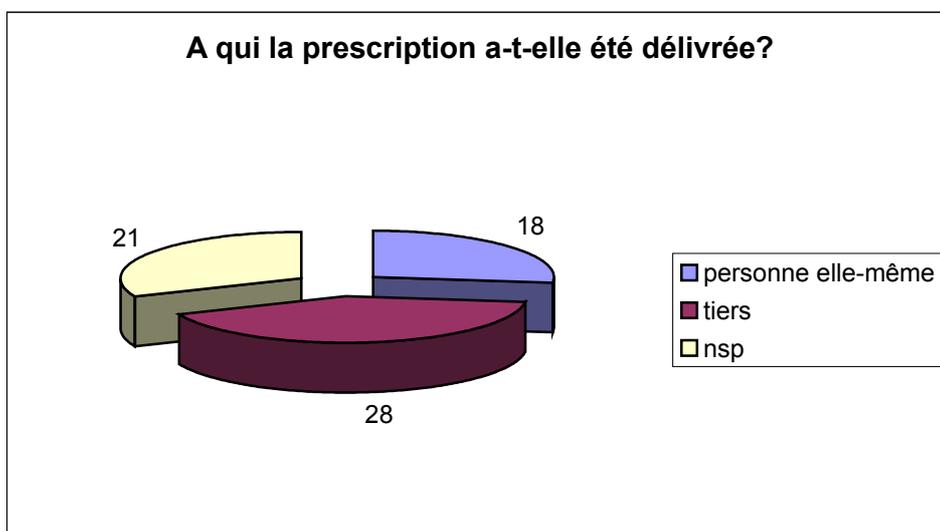


Figure 50 : A qui la prescription a-t-elle été délivrée ?

### **3. DISCUSSION**

#### **1. Taux de réponse sur l'enquête**

Le taux de réponse est très faible ; en effet on était en droit d'attendre environ 275 dossiers; soit 5 dossiers par pharmacie. Si on prend en compte ce nombre de 275, le taux de participation à l'enquête a été seulement de 24.5%.(67 dossiers recueillis)

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce taux faible :

- étudiants et/ou pharmaciens peu motivés
- questions difficiles à poser au malade ou à son entourage
- manque de temps pour s'y consacrer
- manque d'espace de confidentialité dans certaines officines

De plus, le déroulement de l'enquête ne précise pas si l'étudiant remplit le questionnaire devant le patient (ou son entourage) ou s'il le remplit *a posteriori*.

Les résultats du questionnaire ne permettent pas de conclure sur la proportion de pharmaciens par rapport aux étudiants ayant participé à cette étude.

#### **2. Le Patient**

##### **2.1 La pathologie concernée**

En étudiant la figure 34 : "répartition par pathologie", on remarque que les pathologies non cancéreuses représentent 49% des prescriptions d'antalgiques de palier 3. On note ainsi une évolution dans la prise en charge de la douleur en France par rapport à ces dernières années (conférence de consensus, prise de conscience de la souffrance des patients, élargissement des morphiniques à d'autres pathologies que le cancer).<sup>66 67 68</sup>

**On peut dès lors se poser la question suivante : Qu'en est-il de la place des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) face aux échecs des thérapeutiques usuelles ?**

Conformément aux préconisations de l’OMS, il y a lieu de considérer l’efficacité des opioïdes forts dans les deux principales variétés de DCNC que sont les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques.

### **2.1.1 Douleur par hyper-nociception**

Le premier essai randomisé a été effectué par MOULIN<sup>69</sup>. Cette étude compare un opioïde fort, la morphine à la benztrapine, un atropinique employé comme « placebo actif », car dépourvu d’activité antalgique mais reproduisant certains effets indésirables des opiacés.

**Les patients, au nombre de 61, souffrent de douleurs « myofaciales » ou « musculo-squelettiques » mal soulagées par les AINS, les antidépresseurs tricycliques et la codéine.**

Au bout de 9 semaines de traitement, seuls 46 malades restent dans les critères de l’essai. Les résultats sont les suivants : **la morphine à la posologie moyenne de 83.5 mg/j se révèle significativement plus efficace (la différence n’est pas chiffrée de manière exacte) que le placebo sur la douleur, mais pas sur le handicap fonctionnel, ni sur la qualité de vie.**

Finalement, 19 sujets (41.3%) préfèrent la morphine contre 13 (28.3%) au placebo alors que 14 d’entre-eux (30.4%) n’ont aucune préférence pour l’une ou l’autre substance.

Par rapport à l’effectif initial, moins du tiers des patients a tiré bénéfice de la prise de la morphine, résultat fort décevant au regard du taux de satisfaction avec ce médicament dans la douleur chronique cancéreuse, en règle supérieur à 70%<sup>70</sup>.

Une seconde étude confronte **une forme à libération prolongée d’oxycodone, opioïde équi-analgésique à la morphine, à la dose de 20 à 40 mg à un placebo pendant 2 semaines dans le traitement de la douleur liée à l’arthrose.**<sup>71</sup>

L’oxycodone améliora plus nettement la douleur, l’humeur, le sommeil et le plaisir de vivre que le placebo, mais non le handicap fonctionnel. Deux autres essais comparatifs ont été conduits avec l’oxycodone, dans la lombalgie chronique et dans l’arthrose, **concluant à une supériorité antalgique de l’oxycodone sur le placebo.** Cependant leurs carences méthodologiques invalident leurs résultats.

## 2.1.2 Douleurs neuropathiques

Longtemps, les douleurs neuropathiques furent considérées comme réfractaires aux opioïdes. Cependant de nouvelles données ont remis en question ce dogme. A cet égard, deux essais randomisés, en double insu, versus placebo, ont attesté l'efficacité de la morphine tant sur la douleur continue spontanée et les décharges paroxystiques que sur l'allodynie des névralgies post-zostériennes.<sup>72</sup>

Dans cette indication, l'oxycodone à la posologie moyenne de 45 mg/j aurait une activité proche de celle des antidépresseurs tricycliques et au moins égale à celle de la gabapentine. Mais ces conclusions reposent sur les résultats d'une seule étude où 30% des malades poursuivaient un traitement préalable par un dérivé imipraminique.

En conclusion, ces quelques essais démontrent l'efficacité des opioïdes forts sur la composante algique de certaines DCNC rebelles plutôt que sur le handicap fonctionnel. Cet avantage est souvent limité par la survenue de nombreux effets indésirables liés aux morphiniques.

Ce qu'il faut retenir de la place des opioïdes forts dans le traitement des DCNC, c'est :

- les fréquents échecs de ces molécules dans des états douloureux chroniques mal définis ou la participation psychogène est importante, telles certaines céphalées et douleurs faciales<sup>73</sup>.
- on observe le même résultat avec de nombreuses lombalgies chroniques et dans la fibromyalgie.
- les douleurs sévères liées à un processus inflammatoire répondent à des faibles doses de glucocorticoïdes mais pas aux opiacés, quand les AINS sont inefficaces<sup>74</sup>. Citons notamment le cas de la polyarthrite rhumatoïde et de la pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- à l'inverse, on note chez certains patients une nette amélioration en terme de qualité de vie et sur le plan algofonctionnel après qu'on leur ait prescrit un opioïde fort après échec de la thérapeutique recommandée.<sup>66 67 68</sup>  
C'est par exemple le cas pour un patient souffrant d'une arthrose sévère et en attente d'une chirurgie mais dont l'état précaire interdit cette intervention.
- il en va de même dans les douleurs neuropathiques où les antidépresseurs, les antiépileptiques, voire les opioïdes faibles dont le tramadol, sont insuffisamment efficaces ou mal tolérés.

**Les opioïdes forts ne sont pas la solution aux douleurs chroniques non cancéreuses réfractaires aux autres modalités thérapeutiques, mais ils sont parfois une solution pour des malades sélectionnés, informés des avantages et des risques potentiels de ces médicaments et acceptant une surveillance régulière.**

## 2.2 Les craintes des patients

92% des patients n'expriment pas de craintes par rapport à la prise d'antalgiques de palier III. Ce résultat positif témoigne d'une meilleure information donnée au patient et l'on voit moins la peur du morphinique associée souvent à une maladie grave ou une fin de vie imminente. Afin d'améliorer ce résultat et donc de répondre aux craintes de certains patients (8%), une liste de questions/réponses les plus fréquemment posées à l'officine est présentée ci-dessous.

### *2.2.1 La morphine entraîne-t-elle une toxicomanie ?*

Des études tendent à montrer que la prescription de morphiniques (en particulier la forme retard per os) conduit rarement à une dépendance alors qu'un abus médicamenteux n'est pas exceptionnel avec les morphiniques faibles (codéine) et les benzodiazépines (**4 cas de dépendance sur 12000 patients pour les benzodiazépines**).

**La dépendance physique existe chez la majorité des patients sous morphine mais cette dépendance ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement dès lors que l'on procède à une réduction progressive des doses.**

Cependant il existe une confusion regrettable entre dépendance physique et psychique aux opioïdes. Rappelons que le risque de dépendance psychique est très rarement observé chez des malades souffrant de douleurs traitées par la morphine<sup>75</sup>.

Il apparaît donc injustifié de priver des patients d'un traitement efficace par crainte d'une toxicomanie iatrogène.

### *2.2.2 L'accoutumance entraîne-t-elle une moindre efficacité du traitement ?*

L'accoutumance se définit par la nécessité d'augmenter les doses d'opioïdes pour maintenir le même effet. Cette même accoutumance est bénéfique sur certains points car elle permet la disparition des nausées ou de la somnolence après quelques jours de traitement.

En pratique il est fréquent d'augmenter les doses au cours d'un traitement. Mais cette augmentation n'est pas toujours synonyme d'accoutumance. En effet, il peut s'agir de la progression de la maladie elle-même.

### *2.2.3 La morphine entraîne-t-elle somnolence et confusion ?*

Chez un patient qui a reçu de la morphine avec des doses progressives, il est exceptionnel de voir chez ce dernier une confusion. (En début de traitement, une somnolence attribuée à une dette de sommeil peut apparaître ; elle cède en quelques jours).<sup>76</sup>

Il faut s'assurer dans un second temps que le patient n'est pas exposé à un autre risque de somnolence :

-éliminer les associations médicamenteuses favorisantes : benzodiazépines, antidépresseur, scopolamine,...

-détecter les troubles métaboliques éventuels

-rechercher des lésions cérébrales.

### ***2.2.4 La morphine accélère-t-elle la mort ?***

Cette interrogation énoncée parfois par certains patients n'est plus vraie aujourd'hui. En effet, depuis maintenant plus de trente ans, l'utilisation de la morphine dans des secteurs tels que la cancérologie et certaines douleurs chroniques non cancéreuses (arthrose, névralgies post-zostériennes) permet d'affirmer que sa bonne utilisation améliore nettement le confort du patient sans précipiter la mort.

### ***2.2.5 La morphine est-elle le médicament de fin de vie ?***

Un simple exemple permet d'illustrer ce propos : toutes les anesthésies sont pratiquées sous opioïdes. Peut-on réellement refuser une antalgie pour se faire opérer ?

La morphine est utilisée en relais d'antalgiques de palier II dans des indications précises.

### ***2.2.6 La morphine provoque-t-elle une dépression respiratoire ?***

Ce problème n'a pas lieu d'être posé, si :

-on procède à une titration, c'est à dire que l'on augmente graduellement les doses de morphine jusqu'à l'obtention d'une antalgie efficace, quelle que soit la fonction pulmonaire du malade<sup>77</sup> ;

-l'association avec d'autres médicaments dépresseurs est faite avec prudence et sous contrôle toutes les 12 à 24 heures ;

-les doses efficaces sont adaptées en fonction d'une insuffisance rénale, d'une hypercalcémie, d'une déshydratation, de l'apparition ou de l'aggravation d'une hypertension intracrânienne et de l'apparition des effets secondaires (la somnolence précède la dépression respiratoire).

-les coefficients de conversion en fonction des différents opioïdes, de leur forme galénique et de leurs voies d'administration ont été correctement appliqués pour obtenir une antalgie équivalente.

### ***2.2.7 La morphine entraîne-t-elle une occlusion ?***

Tous les morphiniques engendrent une constipation qu'il faut surveiller rigoureusement et traiter systématiquement par des laxatifs . Dans le cas d'un patient présentant des lésions obstructives, les risques d'occlusion sont augmentés et on préférera la voie parentérale.

### ***2.2.8 « La morphine per os est un médiocre analgésique »***

les faits :

La morphine per os peut être très efficace.<sup>78</sup>

Le mythe a eu pour origine des études portant sur des doses uniques<sup>62</sup> qui ne concernent pas un dosage individualisé et renouvelé pour des patients éprouvant des douleurs chroniques.

Bien que la biodisponibilité soit inférieure par voie orale, une adaptation de la posologie peut compenser les différences de biodisponibilité entre cette voie d'administration et la voie parentérale <sup>79</sup>.

L'expérience a fait apparaître que la morphine per os est un puissant analgésique central polyvalent, le plus fiable et le plus sûr qui soit, facilement utilisable <sup>80</sup>

Dans une étude contrôlée <sup>81</sup>, la morphine per os a été efficace dans une proportion atteignant 95% des patients éprouvant des douleurs provoquées par un cancer avancé et a été bien tolérée dans une proportion comprise entre 85 et 90%.

Il est maintenant reconnu que lorsqu'elle est donnée à des doses appropriées, la morphine administrée par voie orale est un analgésique hautement efficace <sup>82</sup>.

### ***2.2.9 « Une forte sédation psychique et des troubles mentaux sont des effets secondaires fréquents de la morphine »***

#### les faits :

Correctement administrée, la morphine ne produit pas de troubles mentaux ni de forte sédation.

Il a été signalé que les opiacés provoquent plus fréquemment le sommeil chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes en bonne santé <sup>83</sup>.

Cependant, la sédation n'est habituellement qu'un problème temporaire et elle peut être évitée par l'utilisation continue de la morphine <sup>84</sup>.

A noter également que l'utilisation d'une morphine per os toutes les douze heures évite les pics plasmatiques élevés et les modifications rapides de concentration plasmatique qui accompagnent une administration parentérale <sup>85</sup>.

### ***2.2.10 « Prendre de la morphine amène à « une vie pire que la mort »***

#### les faits :

Les patients qui sont véritablement condamnés à une « vie pire que la mort » sont ceux à qui il n'est pas prescrit une thérapeutique analgésique suffisante.

L'utilisation correcte de la morphine améliore la qualité de vie du patient et aide celui-ci à maintenir son autonomie, sa capacité cognitive et sa dignité.

### ***2.2.11 « Si la morphine est prescrite trop tôt, il ne reste plus d'autre possibilité thérapeutique »***

#### les faits :

Au fur et à mesure qu'augmente la douleur provoquée par un cancer, la posologie de la morphine peut être augmentée pour traiter cet accroissement dans une relation dose-effet.

Certains patients exigent de fortes doses et il est important que les professionnels assurant les soins de santé soient formés à la mise en oeuvre de l'équivalence analgésique des administrations orales et parentérales, de telle sorte qu'ils puissent équilibrer ces fortes doses per os.

### ***2.2.12 L'administration de la morphine signifie que les médecins ont « tout abandonné » pour un patient atteint d'un cancer.***

#### Les faits :

De nos jours, l'administration de la morphine ne doit pas avoir cette signification et la morphine per os n'est pas réservée aux soins terminaux.

Néanmoins, l'utilisation d'analgésiques centraux est encore quelquefois retardée en raison de l'idée dépassée que ce traitement évoque un pronostic sans espoir.

Il existe de nombreuses preuves indirectes montrant que les patients dont la douleur est soulagée d'une façon suffisamment précoce, ont une meilleure qualité de vie que ceux dont le repos et la nutrition continuent à être perturbés par une douleur persistante<sup>81</sup>.

### ***2.2.13 « La morphine n'atténue pas la douleur, elle ne fait que rendre la douleur moins pénible pour le patient. »***

#### Les faits :

Lorsque la douleur est sensible aux analgésiques centraux- comme le sont dans leur majorité les douleurs provoquées par le cancer- la morphine agit directement sur le système nerveux central pour produire l'analgésie.

Dans ce cas, la morphine (avec une dose adaptée au besoin individuel) élimine la perception de la douleur qu'a le patient, effectivement et pas simplement en modifiant son interprétation affective de cette douleur.

Le danger de croire que la morphine n'altère que la réponse psychologique d'un patient à sa douleur peut entraîner la prescription du médicament à un dosage insuffisant et conduire à une analgésie inefficace.

Lorsque la douleur n'est pas sensible à la morphine, le patient continue à se plaindre et à être tourmenté<sup>81</sup>.

### ***2.2.14 « la morphine ne peut pas être utilisée simultanément avec d'autres analgésiques. »***

#### Les faits :

Pour la plupart des malades qui souffrent de douleurs chroniques dues au cancer et ayant un problème médical complexe, une combinaison judicieuse de médicaments peut être obtenues par l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour contrôler la douleur provenant de métastases, ce que la morphine seule ne peut pas faire ; les corticostéroïdes sont intéressants dans le traitement de la douleur provoquée par compression nerveuse<sup>81</sup>.

### **2.2.15 « La morphine ne doit être donnée que sur une base « pro re nata » (à la demande) pour de fortes douleurs chroniques.»**

#### Les faits :

Une forte douleur chronique exige un traitement d'entretien prophylactique à un rythme cadencé régulièrement<sup>86 87 88</sup>.

Ce rythme de dosage fixe est plus satisfaisant pour un traitement efficace de la douleur car même avec des doses apparemment plus faibles que nécessaire, il évite la réapparition des phases de souffrance<sup>84 89</sup>.

L'effet recherché est de libérer le malade de la douleur et d'abolir la crainte de sa réapparition périodique.

TWYCROSS considère qu'une médication donnée seulement « à la demande » est une démarche « irrationnelle et inhumaine »<sup>88</sup>.

Lorsque la douleur n'est soulagée que temporairement, il en résulte un cercle vicieux de soulagement-douleur-soulagement, entraînant le patient à perdre confiance dans le personnel médical et infirmier<sup>78</sup>.

### **2.2.16 « De fortes douleurs dues au cancer exigent habituellement l'administration de la morphine par voie parentérale »**

#### les faits :

La morphine per os donnée à un rythme régulier permet également de contrôler la douleur intense.

La morphine administrée par voie parentérale fournit effectivement une analgésie plus rapide mais ceux qui éprouvent des douleurs chroniques n'ont pas besoin de cet effet rapide<sup>78</sup>.

Selon TWYCROSS, environ 15% seulement des patients hospitalisés sont incapables d'avaler jusqu'à quelques heures de la mort.

Aucune modification de la voie d'administration n'est alors nécessaire<sup>87</sup>.

En raison de son caractère pratique, du fait qu'elle évite la morbidité possible de l'administration parentérale renouvelée et du fait qu'elle permet au patient une plus grande indépendance et un meilleur contrôle de sa douleur, l'administration orale de la morphine est préférée<sup>83 84 88 90 91</sup>.

### **2.2.17 « Chez la majorité des patients, l'administration de la morphine per os nécessite l'emploi concomitant d'un antiémétique »**

#### les faits :

L'emploi à long terme d'un antiémétique est souvent inutile, à moins qu'un effet additionnel, tel la sédation, soit désiré.

Souvent les cliniciens prescrivent simultanément des phénothiazines en raison de leurs propriétés antiémétiques au début de la thérapie opiacée.

Il semble que le vomissement soit un problème plus important chez les femmes et en ambulatoire<sup>92</sup>.

L'antiémétique peut être arrêté après une période de quelques jours et le patient peut être maintenu avec le seul médicament opiacé <sup>78</sup>.

### ***2.2.18 « Des doses renouvelées de morphine à libération contrôlée sur douze heures entraînent des concentrations sanguines dangereuses. »***

#### Les faits :

L'accumulation sanguine de la morphine est minime voire insignifiante avec des comprimés de MOSCONTIN® administrés toutes les douze heures <sup>86</sup>.

A la différence de la méthadone, dont la demi-vie plasmatique est prolongée et varie entre dix-sept et cinquante heures <sup>80 90 94</sup>, 90% de la morphine sont excrétés durant la première journée <sup>86</sup>.

Les techniques de dosage radio-immunologique montrent que la demi-vie apparente d'élimination de MOSCONTIN® est égale à celle de la solution aqueuse de morphine (environ 3.8 heures) <sup>88</sup>.

Lorsque les comprimés de MOSCONTIN® administrés toutes les douze heures ont été comparés à des comprimés de sulfate de morphine à libération immédiate administrés toutes les quatre heures, les demi-vies d'élimination ont été approximativement comparables sans tendance à l'accumulation dans le cas des comprimés de MOSCONTIN®.

Ces derniers permettent d'obtenir une concentration sanguine de la quatrième à la douzième heure supérieure à celle obtenue avec le produit de référence <sup>88</sup>.

### ***2.2.19 « La morphine est difficile à utiliser.... L'adaptation de la posologie est difficile »***

#### les faits :

La morphine per os n'est pas difficile à utiliser, ni à équilibrer.

La dose initiale de morphine est fonction de la dose journalière totale de l'analgésique précédent, de la fréquence et de la gravité de la douleur ainsi que de l'âge du patient, de son poids corporel et de son état global <sup>93</sup>.

Pour faire passer un patient d'une morphine parentérale au sulfate de morphine per os sur la base des tableaux standards d'équivalence, un rapport de 1 à 2 ou 3 est habituel <sup>91 94</sup>.

De même que pour les analgésiques centraux, le traitement est débuté avec prudence.

Généralement, la dose initiale doit être inférieure chez les patients âgés et débilités ou chez ceux ayant une fonction rénale très diminuée <sup>97</sup>.

En ce qui concerne la morphine per os, la juste adaptation de la dose constitue la clef du succès.

Si la douleur n'est pas soulagée par la dose initiale ou si un accroissement de la douleur se produit, la dose suivante doit être augmentée (habituellement de 50% à 100%).

Dans l'hypothèse où la dose initiale contrôle la douleur mais provoque également une somnolence, la dose suivante doit être réduite (habituellement de 25% à 50%).

L'utilisation de la morphine per os à libération contrôlée sur douze heures est particulièrement facile pour prendre le relais d'un traitement par morphine à libération immédiate ou d'un autre analgésique central.

Les patients traités par une morphine per os à libération immédiate peuvent être mis sous morphine à libération continue sur douze heures.

La conversion se fait sur une base d'égalité en milligrammes en utilisant la même dose totale pour une journée (24 heures) divisée en administrations égales toutes les douze heures.

### **3. La prescription**

#### **3.1 Aspects réglementaires**

En recoupant les questions relatives à la réglementation des ordonnances comportant un ou plusieurs antalgiques de palier III; à savoir question 4 , 5 , 7 et les difficultés rencontrées par la pharmacien lors de la délivrance question 20 : on note que :

- Les ordonnances non conformes constituent la principale difficulté rencontrée par le pharmacien.
  
- Les difficultés mentionnées concernent :
  - la complexité de délivrance des stupéfiants par son aspect administratif et aussi celle de la commande auprès de son grossiste
  - le chevauchement de prescriptions
  - le retour des usagés pour le DUROGESIC® et la gestion des périmés.
  - le délai de carence
  - la trop grande diversité des délais de délivrance entre les différentes spécialités
  - un suivi du stock au comprimé près

**Cependant, bien que de réels efforts aient été entrepris ces dernières années allant dans le sens d'une simplification de procédure (mise en œuvre des ordonnances filigranées à la place des carnets à souche depuis le 01/09/99), des lourdeurs administratives, persistent ne facilitant pas l'accès aux antalgiques de palier III comme le montrent nos résultats et ceux de l'enquête suivante.**

##### ***3.1.1 Etude parallèle***

Cette étude réalisée par des pharmaciens d'officine, titulaires et adjoints, a pour objet la délivrance des morphiniques et les problèmes rencontrés lors de la délivrance.

Ils ont tous reçu plusieurs exemplaires de l'enquête par courrier sous l'impulsion de l'Ordre des pharmaciens.

L'enquête s'est déroulée dans deux départements, la Haute-Vienne et la Creuse, en Octobre et Novembre 1999.

Le taux de réponse a été de 54 % (127/237). La majorité des réponses proviennent d'officines rurales (59 % des réponses), ce qui correspond aux spécificités de la région étudiée. Le taux de réponse est identique en Haute-Vienne (55 % de réponses) et en Creuse (55 % de réponses).

Concernant la pertinence des règles de prescription et de délivrance des stupéfiants, 58 % des pharmaciens interrogés pensent que la réglementation des stupéfiants est inadaptée et que les modalités administratives sont beaucoup trop lourdes. Une grande majorité explique que cette lourdeur administrative ne fait que marginaliser un peu plus un individu souffrant physiquement et psychologiquement. Par ailleurs, 10 % des officinaux se prononcent spontanément en faveur d'une législation spécifique et adaptée aux soins palliatifs.

Un peu plus de 4 pharmaciens sur 10 pensent que les ordonnances sécurisées vont entraîner une plus grande facilité de prescription (l'enquête s'est déroulée durant la phase de mise en place de ces dernières, obligatoires à partir du 01/09/99). Un pharmacien sur 10 indique spontanément qu'à son avis une ordonnance commune pour tous les médicaments (morphiniques et non morphiniques) va diminuer l'appréhension que peut ressentir le malade vis à vis des opiacés, en leur permettant de les considérer comme des médicaments comme les autres.

Les erreurs que les pharmaciens rencontrent le plus souvent sur une prescription de stupéfiants sont (Enquête sur la Haute-Vienne et la Creuse):

- Chevauchement non précisé sur l'ordonnance
- Absence de durée de traitement ou durée de traitement non conforme à la législation
- Dosages et/ou posologies et/ou durée de traitement non écrits en toutes lettres.

### ***3.1.2 Les médecins et la prescription de morphiniques***

Une enquête réalisée par l'Observatoire de la douleur en Juin 2000 a étudié les attitudes des médecins généralistes à l'égard des morphiniques. Cette étude a été réalisée en interrogeant 100 médecins généralistes dont la tranche d'âge est située principalement entre 36 et 45 ans (39%) et au-delà de 45 ans (44%).

La répartition géographique est homogène et la plupart (58%) exerce dans une agglomération de moins de 5000 habitants.

Les questions ont été posées par téléphone à partir d'un échantillon national représentatif recruté par la méthodologie des quotas.

Voici les points importants qui en découlent :

- La morphine est considérée par les médecins comme le meilleur antalgique pour 73% d'entre-eux.
- Seulement 17% considèrent la morphine comme un médicament comme les autres; les raisons invoquées pour les 83% qui pensent que la morphine n'est pas un médicament comme les autres sont :
  - Difficultés de prescription et/ou d'administration (70%)
  - Risque d'accoutumance (10%)
  - La morphine fait peur (5%)
  - N'est pas en vente libre (5%)
  - Non précisé (20%)

La suppression du carnet à souche a-t-elle un effet sur la prescription de morphiniques ?

67% pensent que cette mesure améliore nla qualité de la prescription.

Cependant, 45% pensent que cette réforme apporte peu ou pas de changement contre 48% qui pensent qu'il n'y aura aucun changement, 7% ne se prononcent pas.

Le plus gros reproche se porte sur les ordonnances sécurisées :

- Le prix des ordonnances est majoré (60%)
- La sécurité est amoindrie, système plus falsifiable (49%), porte ouverte aux excès (30%), le carnet servait de contrôle (12%) et enfin le risque est le même (9%).
- Le système est moins pratique, on avait toujours sur soi le carnet, pas les ordonnances (56%), trop compliquée actuellement (23%), pas de gêne avec le carnet (21%).

En conclusion, l'inadaptation de la législation française (retrouvée dans cette enquête) est une donnée récurrente à la fois dans la pratique et dans la littérature<sup>95 96 97</sup> La mise en œuvre des ordonnances filigranées à la place des carnets à souche (depuis le 01/09/99) ne s'est pas accompagnée d'une modification significative de la législation sur les stupéfiants, essentiellement articles R 5212 à 5214 du CSP<sup>98</sup>.

Ainsi la complexité inutile de la procédure pour les périodes de chevauchement (mécanique complexe pour le prescripteur et le pharmacien, détournement facile par le simple changement de pharmacie), la délivrance non prévue explicitement des doses de secours de morphinique (obligeant soit à des prescriptions inexactes, soit à une interprétation de l'article R 5212 du CSP, discutée par certains pharmaciens inspecteurs régionaux), la complexité des périodes de prescription maximales autorisées (variant de 7 à 28 jours, si on exclut la délivrance du Subutex®, et sans que s'en dégage une logique claire) demeurent indéniablement une source de difficultés entre prescripteur et pharmacien.

En effet, le patient est victime d'une aggravation générant des angoisses par rapport à la prise de morphiniques.

Le stock de stupéfiants du pharmacien d'officine est régulièrement et minutieusement contrôlé par des inspecteurs en pharmacie. Les conséquences possibles d'un non-respect de la législation de l'officine par le pharmacien peuvent aller jusqu'à une fermeture provisoire, les incitant donc à une gestion rigoureuse, parfois mal comprise par les prescripteurs et les patients.

### **3.2 Les médicaments antalgiques**

De cette étude, il ressort que les médicaments les plus prescrits en ville sont le Skenan® et le Durogesic® en notant que dans aucune ordonnance on a retrouvé des pompes P.C.A. ni d'ampoules de chlorhydrate de morphine.

De plus, 20% des patients ont eu recours à des interdoses d'antalgiques de palier III et de l'étude de la figure 38, ressort 2 grandes notions :

- 1) D'une part, la moitié des ordonnances avec un antalgique de palier III à libération immédiate dépasse la posologie recommandée pour l'interdose par rapport à la dose en sulfate de morphine à libération prolongée (dose d'Actiskénan® ou de Sevredol® supérieure à 1/10 ou à 1/6 de la dose quotidienne de morphine à libération retardée).

- 2) D'autre part, pour 3 ordonnances la posologie de l'Actiskénan® n'est pas établie de manière claire et précise dans le temps. Celle-ci est laissée à l'appréciation du malade au risque d'un mauvais contrôle de sa douleur. En effet, il faut toujours prévoir à l'avance une dose d'antalgique à heure fixe afin de prévenir l'effet douloureux.

### **3.3 Continuité du traitement**

Dans 52% le traitement a été modifié en changeant de molécule ce qui fait appel à la notion de rotation des opioïdes.

Les changements les plus fréquents s'opèrent avec le passage du Skénan® au Durogésic® pour l'enquête.

La « rotation des opioïdes » est une stratégie thérapeutique qui consiste à remplacer un morphinique par un autre dans l'objectif d'améliorer le rapport bénéfice/risque.

Pour mettre en œuvre cette rotation, il convient de tenir compte de certaines données pharmacologiques, à savoir :

1-Il existe probablement une tolérance croisée incomplète entre les morphiniques, le fait qu'une tolérance se soit établie avec un morphinique ne signifie donc pas que les patients soient tolérants à un autre morphinique,

2-Les morphiniques ont, pour certains, des profils pharmacologiques différents, liés à l'existence de variants de récepteurs opiacés vis à vis desquels les médicaments n'auraient pas la même affinité,

3-Les morphiniques n'ont pas tous le même métabolisme : la morphine subit des biotransformations qui ne touchent pas l'hydromorphone, par exemple.

Une étude canadienne réalisée en unité de soins palliatifs démontre l'intérêt de cette stratégie. En effet, dans cette enquête, 73% des patients ont connu un succès de la rotation avec des doses de produits substitués plutôt inférieures à la dose équi-analgésique attendue.

En conclusion sur la rotation des morphiniques, on peut donc dire que si le changement d'opioïdes apparaît comme une stratégie intéressante et prometteuse il faut rester prudent et l'adapter à la situation clinique et faire une exploration préalable de toute autre alternative :

-progression de la maladie

-correction d'éventuelles anomalies organiques ou biologiques

-correction éventuelle d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

EN FRANCE, ON NE DISPOSE QUE DE DEUX PRODUITS EN ALTERNATIVE A LA MORPHINE : L'HYDROMORPHONE ET LE FENTANYL EN PATCH.

### **3.4 Posologie**

Dans notre enquête, la posologie moyenne du SKENAN® était de 71mg/24h ce qui correspond en moyenne à la posologie usuelle initiale chez l'adulte d'après le RCP, soit 30mg deux fois par jour.

La variation de la posologie (44.6% ) retrouvée dans l'enquête peut s'expliquer :

- par une analgésie inefficace malgré l'augmentation des doses ; reflet d'une possible tolérance
- par la survenue d'effets indésirables trop intenses
- par la persistance de complications insupportables ou par un échec initial ou secondaire, en raison de la variabilité individuelle de sensibilité aux différents morphiniques et d'une tolérance croisée incomplète entre des opiacés agissant sur les mêmes récepteurs
- mais surtout comme le conforte l'analyse de Portevoy<sup>35</sup> pour lequel une augmentation de la posologie résulte plus souvent de l'aggravation du syndrome algique que de l'apparition d'une accoutumance à l'action antalgique.

#### 4. Traitements associés (question 11 à 13)

##### 4.1 Les médicaments antalgiques associés

L'enquête a montré que pour 70% des cas, un antalgique de palier I ou III est associé à un antalgique de palier III.

- 1) On peut dès lors s'interroger sur l'intérêt et l'efficacité d'une telle association.  
Pourquoi associer un antalgique de palier I faible comme la paracétamol avec un antalgique de palier III ? Ne vaut-il mieux pas prescrire directement des « interdoses » avec un analgésique à effet immédiat tel l'ACTISKENAN®?
- 2) Aucune prescription ne comporte d'aspirine.
- 3) Il existe ensuite un grand nombre de prescriptions sans aucun antalgique associé et, au regard de l'efficacité plus ou moins médiocre du traitement ressentie par les patients, cela semble être une aberration.
- 4) Enfin dans 38% des cas un antalgique de palier II est prescrit conjointement.  
Le plus prescrit d'entre eux est l'association dextropoxyphène-paracétamol (DI-ANTALVIC®) 18%.

**Cette dernière constatation est en désaccord avec les recommandations générales de l'O.M.S. pour le traitement de la douleur. En effet, il est possible d'associer deux médicaments de palier I ; les médicaments de palier I peuvent être employés en combinaison avec les antalgiques de palier II ou III. Ceci permet de limiter la dose de morphinique nécessaire et de limiter les effets secondaires du traitement. En revanche il ne faut jamais associer deux médicaments de palier II et/ou III<sup>99</sup>.**

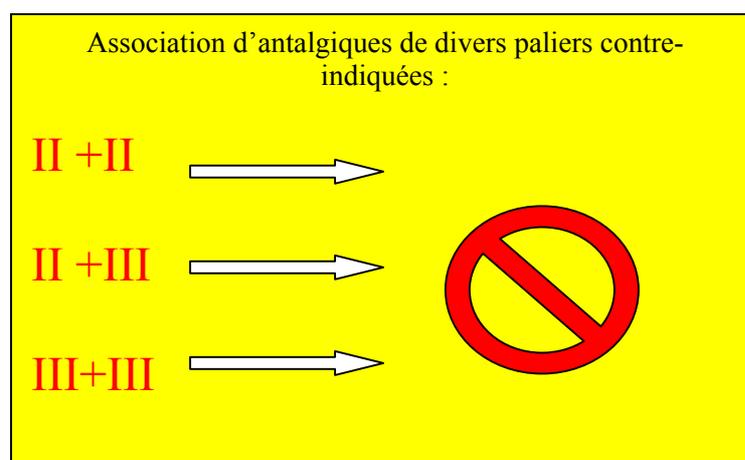


Figure 51: Associations d'antalgiques contre-indiquées

Pourquoi éviter de telles associations ?

Ces combinaisons augmentent **la fréquence et la gravité des effets indésirables**. En pratique, on observe de nombreuses entorses à ces recommandations et il convient d'être prudent et de demander un recours au médecin si nécessaire.

Les autres antalgiques de palier II tels le Topalgic® (6%), Lamaline® (3 %), Optalidon® (2 %),... semblent quant à eux beaucoup moins prescrits.

De plus à côté des médicaments antalgiques associés on retrouve d'autres médicaments : les co-analgésiques.

On peut noter une part importante de la psychologie par rapport à la prise en charge de la douleur puisque dans la majorité des cas, un anxiolytique est co-prescrit .

Les AINS et les corticoïdes sont les médicaments co-prescrits les plus fréquemment retrouvés après les anxiolytiques.

Enfin on note une utilisation non négligeable de médicaments dont la première indication n'est pas le traitement de la douleur tels les IRS (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine) et le DEROXAT®, utilisés en première intention dans le traitement de la dépression.

## **5. Conduite du traitement (questions 14 à 20)**

### **5.1. Efficacité du traitement**

L'enquête a permis de conclure à une grande hétérogénéité des résultats concernant l'efficacité du traitement (12% des patients sont complètement soulagés et 15% insuffisamment ; enfin pour la majorité, la douleur est plus ou moins contrôlée).

Quelles conclusions peut-on en tirer ?

- Une plus grande fréquence de prescription et de délivrance des morphiniques a augmenté le nombre de résultats moins satisfaisants.
- les morphiniques ne sont plus actuellement utilisés exclusivement dans les douleurs cancéreuses qui répondent très bien à cette dernière, mais sur d'autres types de douleur où le résultat est souvent moins bon.
- la douleur est difficile à évaluer, surtout à l'officine où les patients peuvent se plaindre plus de leur maladie que de la souffrance même.

Revenons plus en détail sur les douleurs non contrôlables :

L'usage correct des traitements antalgiques tels que proposés par l'OMS dans le cadre des douleurs cancéreuses permet d'assurer un contrôle de la douleur dans 80 à 90 % des cas.

**Cependant, il existe des circonstances où les traitements conventionnels s'avèrent inefficaces,**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1-soit par insuffisance d'effet,</li><li>2- soit par suite de toxicité imputable aux médicaments,</li><li>3- soit encore parce que la situation clinique est rendue complexe par un ensemble de problèmes médicaux.</li></ol> |
|---|

Il convient alors de considérer la situation comme potentiellement " incontrôlable ", ou plus précisément, comme difficilement contrôlable.

### **5.2 Douleur difficilement contrôlable**

On peut considérer une douleur comme difficilement contrôlable lorsque cette dernière ne répond que partiellement ou plus du tout à un traitement correctement conduit, malgré un dosage adapté des médications, malgré des associations judicieuses, ou lorsque les augmentations de doses induisent des effets secondaires intolérables, sans améliorer l'antalgie. Cette entité est assimilable à un syndrome.

Certaines situations cliniques semblent favoriser ce type de syndrome : les plexopathies néoplasiques notamment au niveau brachial (cancer du sein, cancer du poumon), les syndromes douloureux régionaux complexes (" CRPS "), les infiltrations pelviennes, certaines tumeurs de la tête et du cou.

Peuvent également être considérées dans cette catégorie les douleurs soudaines ("breakthrough pain ") liées ou non aux mouvements, les douleurs induites par certains traitements chimiothérapeutiques (*Navelbine, Taxol*) ou radiologiques, les douleurs associées à des troubles psychologiques.

La physiopathologie de ce type de syndrome fait essentiellement référence au phénomène de sommation temporelle ainsi qu'au concept de mémoire de la douleur. Les modifications électro-physiologiques durables induites par une douleur mal contrôlée sont associées à un réarrangement des connexions nerveuses ainsi qu'à l'apparition de nouveaux récepteurs membranaires, résultant eux-mêmes de l'expression de gènes " dormants " au niveau neuronal.

Différentes approches thérapeutiques sont proposées face au développement de ce type de douleurs. Un préalable majeur est cependant le fait d'insister sur l'importance d'un contrôle adéquat rapide de la douleur, afin d'en éviter l'évolution sur un mode chronique.

### ***5.2.1. Réduction des doses de morphiniques et adjonction de co-analgésiques***

Cette approche suppose en fait que certains traitements n'ont pas encore été proposés et ne considère pas la possibilité d'une forme d'intolérance au morphinique prescrit. Cette attitude testée dans le cadre de douleurs sévères ne s'est pas révélée convaincante.

### ***5.2.2. Rotation des opiacés***

Cette attitude est basée sur le concept de tolérance croisée incomplète entre morphiniques. Elle est surtout appliquée au Canada et en Italie.

### ***5.2.3. Approche anesthésiologique***

L'usage de cathéters intra-thécaux permet, en principe, d'éviter une toxicité systémique tout en délivrant des doses " élevées " d'antalgiques, seuls ou en association. Ces cathéters peuvent être connectés à une pompe PCA. Cela suppose une douleur localisée, relativement stable et répondant évidemment au traitement proposé.

Les problèmes rencontrés sont la toxicité médullaire iatrogène, les déconnexions ou les ruptures de cathéters, les infections.

A noter également qu'en phase terminale, la voie intra-thécale se révèle fort limitée pour assurer le confort global du patient.

### ***5.2.4. Inhibiteurs NMDA***

Les *récepteurs NMDA (N-Méthyl-D Aspartate)* sont impliqués dans la genèse et le maintien des douleurs chroniques.

Ils sont par ailleurs en partie responsable du phénomène de tolérance aux opiacés.

Leur activation est directement liée aux stimulations douloureuses soutenues (sommation temporelle) et leur rôle dans les syndromes douloureux sévères est indéniable.

La plupart des traitements conventionnels ont peu ou pas d'impact sur le contrôle de ces récepteurs.

La *kétamine*, anesthésique non barbiturique, non morphinique, s'est révélée être un inhibiteur puissant, réversible, des récepteurs NMDA.

A doses conventionnelles, elle induit une anesthésie dissociative, proche d'un état cataleptique.

Il n'y a pas de diminution de la pression sanguine ni de dépression respiratoire. Cependant, elle induit des " réveils " difficiles, avec apparition de cauchemars ou d'hallucinations visuelles désagréables en post-opératoire.

Son rôle dans l'inhibition des récepteurs NMDA a néanmoins été utilisé pour gérer des situations cliniques pénibles, où les traitements proposés restaient sans effet.

A dose non anesthésique, elle s'est révélée efficace tant dans le contrôle de la douleur que dans la réduction du phénomène de tolérance aux morphiniques.

De plus, une efficacité à long terme, parfois sur plusieurs mois, a été démontrée.

Actuellement, son usage devrait faire l'objet d'études cliniques à plus grande échelle, et investiguer son rôle dans la prévention des douleurs sévères.

Un usage précoce de la kétamine pourrait bloquer l'ensemble des processus qui conduisent à ce syndrome.

Le *dextrométhorphan*, décrit dans la session consacrée aux co-analgésiques, n'a pas fait l'objet de travaux dans un tel contexte.

Son rôle préventif reste à démontrer.

Le rôle de la *gabapentine* sur ces mêmes récepteurs reste à démontrer en clinique, étant donné que cet effet n'est obtenu, en principe, qu'à des doses supra-cliniques, jamais atteintes avec des doses conventionnelles.

Toutefois, les résultats obtenus dans certains types de douleurs cancéreuses laissent entrevoir une telle possibilité.

### **Conclusion sur les douleurs incontrôlables**

La notion de douleurs incontrôlables renvoie, indirectement, à un constat d'échec.

Le terme de douleur difficilement contrôlable, constituant par ailleurs un syndrome, apparaît plus judicieux.

Différentes options thérapeutiques sont proposées pour enrayer un processus parfois extrêmement complexe.

Il faut avant tout veiller à ce que chaque situation algique soit prise en charge de façon optimale.

Il est fort probable que l'usage plus étendu des co-analgésiques, de la " rotation " des opiacés, et des inhibiteurs NMDA conduira à la réduction de l'incidence de ce syndrome.

### **5.3 Le pharmacien devant ces douleurs incontrôlables**

Pour le patient, le premier réflexe est de demander conseil à son médecin (66% des patients). Seulement 14% demandent un renseignement auprès de leur pharmacien. Ces chiffres témoignent de la faible implication des pharmaciens dans le conseil thérapeutique lors de la délivrance d'un traitement antalgique. Pour inverser cette tendance, la faculté devrait assurer une meilleure formation aux étudiants notamment et aux pharmaciens déjà installés par le biais de la formation continue. Cette formation se doit d'être la plus complète possible : sur un plan pharmacologique mais aussi sur un plan psychologique pour que la peur du morphinique et tout ce qui l'entoure ne fassent plus barrage à une délivrance associée à des conseils utiles.

### **5.4 Moments d'apparition de la douleur résiduelle**

Les résultats de la figure 46 montrent 2 pics de douleurs résiduelles : vers 8h et vers 20h .

1<sup>ère</sup> hypothèse : les deux pics correspondraient à un réveil douloureux suite à une reprise d'activité du patient (mobilisation, sortie du lit matinal, soins, alitement...).

2<sup>ème</sup> hypothèse : la présence de ces deux pics s'expliquerait par le fait, que dans la majorité des cas, les patients prennent une prise matin et soir de Skenan® (durée d'action de 12h). Que ce soit vers 6h ou 19h on arrive peut-être à une diminution de la dose efficace antalgique au moment de prendre une nouvelle prise médicamenteuse ou à une dose insuffisante quotidienne.

Dans les deux cas, ceci nous amène à conseiller au moment de ces douleurs résiduelles une prise de morphine à libération immédiate (Actiskénan® ou Sevredol®).

En se rappelant la cinétique des diverses molécules antalgiques de palier III (cf traitements médicamenteux) on observe pour les patients traités par le patch de fentanyl, une absence de ces douleurs résiduelles (durée d'action 72 h), sauf pour un seul de ces patients qui souffre la dernière journée.

### **5.5 Effets indésirables des morphiniques et leur traitement**

La prescription d'antalgiques de palier III entraîne certains effets indésirables qu'il convient de corriger pour que le traitement de la douleur ne devienne pas un calvaire pour le patient. Aussi retrouve-t-on souvent des médicaments co-prescrits qui ont pour but de réduire ces effets néfastes (dans 44% des cas les patients ont un traitement associé).

Les résultats de l'enquête (figure 49) sont sans surprise : la constipation et les nausées sont des effets indésirables très bien connus des antalgiques de palier III.

L'enquête ne permet pas dresser précisément la liste des médicaments administrés pour lutter contre les effets indésirables.

Concernant le traitement des effets indésirables imputables aux antalgiques de palier III, il est cependant surprenant de constater que plus de la majorité de ces patients (56%) ne prend pas de médicament notamment pour prévenir de la constipation. On peut donc s'interroger sur les conseils dispensés par le pharmacien lors de la délivrance de telles substances.

“L'enquête médecins” présentée plus haut, renseigne sur les traitements médicamenteux prescrits pour lutter contre les effets indésirables de la morphine. En effet, 88% des médecins interrogés ont déclaré prescrire des traitements médicamenteux pour lutter contre les effets secondaires de la morphine.

On retrouve une prescription des laxatifs (82%), de traitements contre la nausée (12%), contre l'insuffisance respiratoire (2%), des anti-dépresseurs (2%) et enfin 2% non précisé.

Il est intéressant de noter que pour 43% des médecins, les effets secondaires potentiels des morphiniques limitent leur prescription, notamment la dépression respiratoire (38%).

De plus, 41% des médecins estiment un risque inexistant pour les patients sous morphiniques de devenir toxicomanes, 51% un risque faible et 8% un risque fort.

Enfin 43% craignent que la prescription de morphine entraîne, chez certains patients, une accoutumance; 55% non et 2% non précisé.

### **5.6 Les difficultés rencontrées lors de la délivrance d'antalgiques de palier III**

Dans 39% des cas, le pharmacien rencontre une ou des difficultés pour honorer dans de bonnes conditions une prescription de morphiniques.

Comment améliorer ce fait ?

Concernant les ordonnances non conformes à la législation et la lourdeur des contraintes réglementaires de prescriptions, le pharmacien est dépendant d'une tierce personne et ne peut intervenir directement qu'auprès des médecins. Tenter d'infléchir le législateur relève d'une démarche des représentants de la profession et des instances ordinales.

En revanche pour les problèmes de stock, la méconnaissance des stupéfiants et les difficultés relationnelles avec des patients sous morphiniques, le pharmacien se doit d'intervenir.

En effet, dans les soins palliatifs, l'obligation de prendre en charge la douleur (prévue par la loi de 1995) est un aspect primordial. Aussi, est-il indispensable que le pharmacien ait d'excellentes connaissances sur le maniement des antalgiques.

Il doit être capable de délivrer les morphiniques en toute sécurité et d'informer précisément le patient sur son traitement.

#### ***5.6.1 Améliorer le stock***

La première nécessité est que le pharmacien détienne un stock suffisant de ces produits pour le patient qui revient à domicile. Pour constituer son stock, il doit connaître les doses importantes qui peuvent être prescrites dans la prise en charge de certaines douleurs.

Pour faciliter la gestion du stock, il serait souhaitable que le médecin hospitalier avertisse le pharmacien de ville de la sortie du patient et du traitement qu'il nécessite. Cependant, s'il n'est pas habituel que les médecins des secteurs libéraux et hospitaliers travaillent en liaison, la collaboration entre les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens d'officine est rarissime :

en effet, dans les dossiers médicaux apparaît souvent le nom du médecin traitant, mais rarement celui du pharmacien d'officine.

La difficulté qu'a le pharmacien à maintenir un stock de morphiniques satisfaisant est illustré par les résultats d'une étude sur les officinaux dans 2 départements, la Loire et la Moselle en 1999 :

- Concernant la délivrance des médicaments, seulement 20 % des officines se déclarent capables d'honorer sur-le-champ une prescription importante de morphiniques pour la première fois (lors du retour à domicile d'un patient par exemple). La plupart des pharmaciens (86 % ) affirment de toute façon pouvoir s'approvisionner dans la ½ journée, voire dans l'heure pour certains qui se disent prêts, si besoin, à se déplacer chez leur grossiste. Pour le suivi du traitement, 91 % des pharmaciens se déclarent favorables à détenir en stock les morphiniques dont le malade peut avoir besoin.

- Les difficultés de stockage des morphiniques peuvent conduire à un retard pour la délivrance au patient. Toutefois, la plupart du temps le pharmacien dispose (ou devrait disposer) de quantités suffisantes pour au moins initier le traitement en attendant de pouvoir délivrer l'ensemble de la dose prescrite. La multiplication récente des spécialités morphiniques (morphines à libération prolongée, morphines à libération immédiate, autres morphiniques de niveau 3 comme le fentanyl transdermique ou l'hydromorphone per os) risque de compliquer encore cette question du stock. Il faut noter que la crainte vis à vis d'un éventuel cambriolage parfois évoquée comme facteur limitant le stockage dans l'officine n'est pas retrouvée dans cette enquête .

### **5.6.2 Supprimer la réticence des pharmaciens**

En dehors des problèmes de stock, il peut exister une réticence de la part du pharmacien à délivrer des morphiniques. Des études effectuées aux Etats-Unis <sup>100</sup> auprès de pharmaciens de ville délivrant des morphiniques montrent que cette question pose problème .

En effet, bien que, dans le cas de douleurs cancéreuses, il soit possible de soulager 90% des patients par analgésiques oraux, 42% sont mal soulagés pour cause de sous médication, et 36% souffrent de douleurs sévères invalidantes <sup>101</sup> .

Ces chiffres témoignent de l'existence de barrières autour de la délivrance de morphiniques, notamment d'*a priori* inexacts sur le sujet, répandus tant dans le grand public que chez les pharmaciens.

Si l'on considère les réticences des pharmaciens, certains craignent de stocker et délivrer des morphiniques par peur des vols, d'autres parce qu'ils trouvent la législation trop contraignante ou craignent d'être soumis à un contrôle. Mais, en dehors de ces craintes qui ne touchent qu'une petite proportion des pharmaciens envisagés dans ces études, un obstacle important est l'ignorance de l'utilisation précise des morphiniques, notamment au niveau des doses : en effet, le pharmacien appréhende de délivrer des doses de morphiniques supérieures à 500 mg par jour à un cancéreux, alors que des doses de plusieurs centaines de milligrammes de morphine toutes les 4 heures peuvent être nécessaires dans les douleurs sévères. Cela est lié à une méconnaissance de l'utilisation de ces médicaments dans les douleurs sévères, mais aussi à une confusion sur ce que sont les phénomènes de tolérance, de dépendance physique et d'assuétude.

La tolérance correspond par définition au besoin d'augmenter les doses pour maintenir l'effet thérapeutique. Une erreur très courante consiste à penser que cette tolérance oblige à augmenter les doses dans des proportions telles que l'utilisation à long terme des morphiniques risque d'être compromise.

Cependant, dans la réalité, cette tolérance se manifeste rarement après les premiers jours ou semaines de traitement, et la nécessité d'augmenter les doses correspond le plus souvent à une progression de la maladie.

La dépendance physique, quant à elle, est une des propriétés pharmacologiques des morphiniques définie par l'apparition d'un phénomène de sevrage suite à l'arrêt ou à la réduction brutale des doses administrées.

En fait, il suffit simplement, si l'on doit arrêter le traitement, de diminuer progressivement les doses administrées pour éviter l'apparition de ce phénomène de sevrage.

L'assuétude, enfin, est un phénomène psychologique et comportemental qui pousse à une utilisation compulsive et à des comportements aberrants liés à la drogue. Les craintes à ce propos peuvent être responsables d'une prise en charge insuffisante de la douleur. Or, contrairement à la tolérance ou à la dépendance physique attribuée uniquement à la molécule utilisée, l'assuétude a des origines multiples, tant dans l'environnement médical que social ou économique du patient et les études montrent que, dans le cas de patients sans antécédents de prise illicite de drogue, le risque de voir apparaître une assuétude iatrogène est inférieur à 1%<sup>102</sup>.

Il existe donc une confusion dans les esprits entre l'utilisation licite et illicite de ces molécules qui peut être à l'origine d'une sous-prescription de ces médicaments par le médecin et d'une réticence à les délivrer de la part du pharmacien.

Cette confusion se retrouve dans l'opinion publique et touche également les patients et leurs familles, donnant lieu à des refus ou à une mauvaise observance du traitement par peur de l'assuétude.

Le pharmacien d'officine peut permettre d'améliorer l'observance du traitement antalgique en intervenant auprès du patient ou de son entourage. Cette intervention nécessite, outre des connaissances pharmaceutiques sûres, une capacité à entendre les craintes. Ainsi, il peut rétablir une information juste, rassurer le patient et l'aider à accepter son traitement.

Une meilleure connaissance pharmacologique des morphiniques éviterait ces erreurs.

### ***5.6.3 La délivrance des ordonnances de fin de vie***

Le pharmacien d'officine peut, comme nous venons de le voir, jouer un rôle d'expert du médicament s'il a une connaissance approfondie des traitements antalgiques.

En dehors de ces médicaments, le pharmacien doit être prêt à délivrer les ordonnances à des patients en fin de vie. Or, du fait du nombre important des symptômes présentés par le patient, ces ordonnances peuvent comporter des associations de spécialités peu courantes ou à des posologies inhabituelles.

Cependant, dans le cas où l'ordonnance ne provient pas d'un service particulier attirant l'attention du pharmacien (comme un centre anti-douleur ou anti-cancéreux), il est important que celui-ci ne manifeste pas de surprise face à de telles prescriptions, afin de ne pas introduire de doute quant à la validité de l'ordonnance.

Un pharmacien bien informé des symptômes courants des malades en fin de vie ne doit donc pas commettre ce genre d'indélicatesse et, en cas de besoin, doit s'adresser directement au prescripteur afin de ne pas alerter le patient ou son entourage, déjà suffisamment inquiétés par la gravité de la maladie.

#### **5.6.4 La prise en charge relationnelle**

La délicatesse que nous venons de mentionner fait partie intégrante du rôle que le pharmacien d'officine doit jouer dans la prise en charge relationnelle du patient douloureux chronique. Souvent, au fil des années, des relations de confiance se sont instaurées entre le patient et son pharmacien. *A fortiori*, dans ces circonstances difficiles de fin de vie, le patient a besoin d'un soutien ou au moins d'une écoute attentive auprès de l'équipe de la pharmacie. Et, lorsque le patient ne se déplace plus lui-même, l'entourage, souvent inquiet et désemparé, a lui aussi besoin de pouvoir se confier et de trouver une écoute attentive à la pharmacie.

Pour cela, il est indispensable que l'accueil à l'officine puisse se faire dans des conditions de discrétion suffisante.

De plus en plus, les pharmaciens d'officine réfléchissent à un réaménagement de leur espace pour répondre à ce besoin de confidentialité, notamment par la conception de comptoirs répartis en îlots, où il est possible de s'asseoir et de dialoguer à voix basse ; certains proposent également un accueil dans un bureau séparé permettant l'instauration d'un dialogue en toute discrétion entre l'officinal et le patient ou son entourage. Dans ces conditions, il est plus facile de s'assurer de la compréhension du traitement par le malade, du respect des posologies, d'expliquer la particularité de certains traitements, mais surtout, aussi, de répondre aux interrogations du malade et de sa famille, et souvent de leur offrir l'écoute dont ils peuvent avoir besoin dans la traversée de ces moments difficiles.

Cependant, malgré la confidentialité apportée par l'agencement des locaux pour permettre l'établissement de relations de confiance, il est indispensable de ne jamais oublier que le secret professionnel s'applique aussi à l'officine !

#### **5.6.5 L'hospitalisation à domicile**

En dehors de son travail purement officinal, du fait du souhait de nombreuses personnes de finir leur vie à domicile, le pharmacien peut être amené à participer aux soins dans le cadre de l'hospitalisation à domicile, en fournissant non plus seulement les médicaments, mais aussi le matériel qu'il est habilité à délivrer, que ce soit à la location ou à l'achat. Ce faisant, il devient un membre à part entière de l'équipe pluridisciplinaire de soins palliatifs.

En s'intégrant au réseau, il peut trouver sa place auprès des autres professionnels de santé ; de plus, sa présence à domicile peut rassurer le patient si une bonne relation s'est établie par le passé avec son pharmacien.

## **4. CONCLUSION**

Bien qu'actuellement peu de pharmaciens soient véritablement investis dans la prise en charge de la douleur, il apparaît clairement que le pharmacien peut constituer un maillon important dans l'évolution de la prise en charge du patient, dans le développement des soins palliatifs et de l'hospitalisation à domicile, tant en ce qui concerne le pharmacien d'officine que le pharmacien d'hôpital.

L'évolution assez rapide des mentalités et des besoins pour les patients douloureux chroniques en France, entraînée par les pays étrangers pionniers en la matière, trouve cependant peu d'écho sur le terrain pharmaceutique. En effet, les compétences requises pour satisfaire ces nouveaux besoins n'ont pas forcément été acquises par les pharmaciens en exercice aujourd'hui.

Ces nouvelles orientations des besoins de la société rendent indispensables une redéfinition et une optimisation de la formation initiale et continue des pharmaciens.

La formation pharmaceutique de base doit permettre de former des experts du médicament en lien avec la pratique et la clinique, afin de se positionner en collaboration avec le médecin et non pas en concurrent.

Il apparaît de plus indispensable d'enseigner ce que sont les soins palliatifs et ce que cela implique pour la profession pharmaceutique. Enfin, une formation en sciences humaines, pour pouvoir communiquer ou collaborer, tant avec le patient qu'avec une équipe pluridisciplinaire, est indispensable.

C'est donc à la formation, notamment à l'Université, de préparer très vite la médecine et la pharmacie aux nouveaux enjeux de la société d'aujourd'hui en essayant d'anticiper ou tout au moins d'être en phase avec les mutations sociales.

Pour cela, il est important de développer une stratégie d'organisation de la formation qui soit véritablement centrée sur l'intérêt du patient.

Cette évolution va dans le même sens que le développement du rôle d'éducateur du patient que tend à prendre le pharmacien. Malgré des difficultés pratiques non négligeables, une telle évolution de la profession affranchira le pharmacien de son image de distributeur de médicament, et lui permettra de renouer avec la noblesse de son métier en mettant sa double compétence scientifique et humaine au service du patient .

# ANNEXE

## ***Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005***

### **1. Le plan quadriennal de lutte contre la douleur (2002/2005 )**

#### **1.1 Etat des lieux**

La douleur<sup>103</sup> se définit comme " une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ". Cette définition souligne la grande variabilité qui peut exister entre chaque individu dans la perception et l'expression de la douleur face à une même stimulation douloureuse.

Deux types de douleur sont schématiquement reconnus : d'une part la douleur aiguë de courte durée comme la douleur post-opératoire, la douleur post-traumatique ou la douleur provoquée de certains actes et soins et, d'autre part, la douleur chronique rebelle comme la douleur des lombalgies et céphalées chroniques, celle de la maladie cancéreuse ou la douleur neuropathique en général. Contrairement à la douleur aiguë ponctuelle, la douleur chronique rebelle du fait de sa durée, de sa persistance malgré les traitements antalgiques usuels entraîne des séquelles invalidantes ayant des retentissements majeurs sur la qualité de vie de la personne.

Par sa nature subjective, dépourvue de marqueur biologique échappant à toute imagerie conventionnelle, la douleur aiguë ou chronique a longtemps été sous-estimée. Prendre en charge la douleur nécessite d'admettre sa réalité, de connaître les moyens de son soulagement, de considérer la personne dans sa globalité et d'entendre sa plainte. Aussi, si des générations de soignants ont tenté d'apporter aux patients le soulagement qu'ils étaient en droit d'attendre, et que des équipes pionnières ont développé depuis moins de 30 ans une approche nouvelle du patient douloureux chronique, il a fallu un engagement fort des autorités sanitaires pour qu'une prise de conscience individuelle et collective se développe et que des avancées

### **2. Les priorités nationales pour 2002-2005**

Le nouveau programme d'actions poursuit les objectifs du premier plan de lutte contre la douleur. Il vise notamment l'amélioration de la prise en charge de la douleur chronique rebelle (lombalgies, céphalées chroniques, douleurs cancéreuses,...) et de la souffrance en fin de vie. Il est centré sur ***la douleur provoquée par les soins et la chirurgie, la douleur de l'enfant et la prise en charge de la migraine*** :

- La douleur aiguë provoquée par les soins (piqûres, ponctions diverses, pansements d'escarre...), les traumatismes (sutures...), les explorations invasives (radiologie, endoscopie...), concerne pratiquement toutes les disciplines. Cependant, elle reste encore souvent négligée. L'enfant et la personne âgée sont particulièrement concernés par ces retards. La contention physique chez l'enfant et le déni de la douleur constitue encore trop souvent les réponses des soignants vis-à-vis de ce type de douleur. Pourtant, la douleur provoquée par les soins est prévisible et les moyens de prévention et de traitement sont connus. C'est pourquoi, l'amélioration de la prise en charge de la douleur provoquée constitue un levier fort pour asseoir le changement de comportement des Français et des soignants vis-à-vis de la douleur. Environ 7 millions de personnes se font opérer chaque année en France. Le niveau de prise en charge de la douleur post-opératoire, malgré des progrès certains, devrait pouvoir encore progresser. Les pompes à morphine (PCA), pourtant disponibles, ne sont pas toujours utilisées ou trop souvent mal utilisées. Les sous-dosages en antalgiques ne sont pas rares.
- L'enquête initiée en 1998 par la DGS a montré que la douleur chez l'enfant est majoritairement et insuffisamment prise en charge <sup>104</sup>
- Les principaux obstacles concernent la reconnaissance de la réalité de la douleur, la crainte exagérée d'utiliser les médicaments efficaces (médicaments opioïdes, mélange oxygène protoxyde d'azote), l'utilisation insuffisante des outils d'évaluation, et tout particulièrement des grilles comportementales, et enfin la très grande hétérogénéité voire l'incohérence des pratiques. L'Académie nationale de médecine dans son rapport sur les avancées dans le domaine des douleurs et de leurs traitements (mars 2001), préconise d'utiliser une méthode d'anesthésie cutanéomuqueuse pour toutes les manœuvres douloureuses et le recours aux antalgiques pour prévenir toute mobilisation douloureuse au cours de soins post-opératoires.
- A côté du cancer, le poids socio-économique des pathologies douloureuses chroniques (lombalgies, céphalées chroniques, douleurs neurogènes...) s'accroît régulièrement. La migraine représente un exemple de la pathologie douloureuse qui malgré sa "banalité" apparente et sa fréquence (15% de la population) peut devenir une pathologie particulièrement invalidante. Des réponses thérapeutiques efficaces sont maintenant mieux connues mais elles sont sous-utilisées faute de formation des médecins. La migraine existe aussi chez l'enfant (5 à 10 %) mais la majorité des praticiens l'ignore.

La mise en place de ces priorités s'articule autour de cinq objectifs :

1. Associer les usagers par une meilleure information

2. Améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques à des structures spécialisées
3. Améliorer l'information et la formation des personnels de santé
4. Amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur
5. Renforcer le rôle infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée

Ce programme national a été élaboré en collaboration avec la Société d'étude et de traitement de la douleur (SETD) le collège national des médecins de la douleur (CNMD) et le collège national des enseignants universitaires de la douleur (CNEUD).

La mise en place de ce programme sera assurée par un comité de suivi piloté par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). Ce programme fera l'objet d'une évaluation basée sur les mêmes principes que celle réalisée par la société française de santé publique. Cette évaluation sera rendue publique à partir de 2005.

### **2.1 Associer les usagers par une meilleure information**

*Les usagers doivent apprendre à être des acteurs de l'amélioration de la prise en charge de la douleur. L'information dont disposent les patients (et leur entourage) a permis de faire évoluer leur demande et leurs exigences. Toutefois, selon les caractéristiques socio-culturelles des patients l'information sur la douleur a été inégalement reçue.*

*L'information doit être renforcée pour faciliter le dialogue patients/soignants.*

#### **Objectifs**

\* Permettre à tout patient (adulte, enfant et son entourage) d'avoir accès à une information précise et compréhensible sur la prise en charge de la douleur notamment :

- avant un acte douloureux ;
- avant une intervention chirurgicale.

\* Informer les personnes souffrant de migraines et de céphalées chroniques des possibilités de prise en charge

\* Faire connaître les structures de prise en charge de la douleur chronique rebelle

#### **Mesures**

- ***Le contrat d'engagement douleur remplace le carnet douleur***  
En plus du rôle d'information auprès des personnes malades, il devient acte d'engagement pour l'établissement hospitalier. Il sera remis à chaque hospitalisation avec le livret d'accueil de l'établissement, il intégrera les éléments relatifs à la politique et l'organisation de l'établissement en matière de prise en charge de la douleur.  
A l'image du contrat d'engagement douleur de l'enfant, une version adulte sera disponible au 1<sup>er</sup> semestre 2002. Ce document intégrera les messages sur la prévention de la douleur provoquée, la douleur post opératoire, l'utilisation des échelles d'évaluation de la douleur et les médicaments de la douleur.

- ***Une brochure d'informations grand public sur la migraine et les céphalées chroniques sera diffusée.***  
Cette brochure sera largement diffusée et accessible sur internet.
- ***Une large campagne de sensibilisation sera développée en direction des enfants***  
Une campagne de sensibilisation sera menée auprès des enfants de maternelle et de cours préparatoire afin de mieux leur faire connaître l'hôpital, ses différents acteurs, les soins. Cette campagne sera réalisée en partenariat avec l'éducation nationale.

La douleur dentaire représente une des premières expériences douloureuses de l'enfant. A l'occasion des examens bucco-dentaires de prévention désormais obligatoires de la 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> année et instaurés dans le cadre de loi de financement de la sécurité sociale 2002, sera développée une information sur la douleur et les moyens de l'éviter et de la soulager.

- ***Des états généraux de la douleur seront lancés dès le début de l'année 2002 dans quatre régions***  
Ils sont destinés à accompagner ces régions dans la mise en œuvre du plan. Ils aideront à l'identification des besoins à partir des priorités d'action et des objectifs fixés par le programme de lutte contre la douleur 2002-2005.

#### ***Partenariat et moyens***

La réalisation des brochures d'informations se fera en collaboration avec le ministère de la santé, les sociétés savantes concernées, les collèges de professionnels et les associations d'usagers.

Les états généraux de la douleur qui se dérouleront en 2002 en Aquitaine, Basse Normandie, Picardie et Rhône-Alpes se feront sous la responsabilité de la société française d'étude et de traitement de la douleur et des quatre collèges de professionnels de la douleur.

### **2.2 Améliorer l'accès de la personne souffrant de douleurs chroniques rebelles à des structures spécialisées**

*Afin de mieux prendre en charge la douleur chronique rebelle des structures ont été identifiées. Actuellement sont recensés 32 consultations pluridisciplinaires de prise en charge de la douleur chronique rebelle, 41 unités et 23 centres. Il existe cependant des inégalités régionales : 49 départements ne disposent d'aucune consultation et dans 8 régions, on ne recense aucun centre .*

*Ces structures sont encore mal connues du public et des médecins libéraux et le délai d'attente pour une première consultation reste encore très long hors urgence. Par ailleurs, les médecins libéraux souhaitent que ces structures soient plus facilement accessibles lors de difficultés à prendre en charge la douleur et qu'elles constituent de véritables lieux de rencontre et de réflexion. Enfin, les freins identifiés à une meilleure prise en charge thérapeutique doivent être levés.*

### **Objectif**

\*Améliorer la réponse en soins pour les patients douloureux chroniques

\* Identifier, au plan régional les praticiens (libéraux ou hospitaliers) et les structures qui peuvent et souhaitent prendre en charge les patients migraineux.

### **Mesures**

- ***Le renforcement des structures de prise en charge de la douleur chronique par la création de postes de médecins, infirmières, psychologues, etc ..., en vue de la mise en place :***

- d'une consultation dans les départements qui en sont dépourvus ;
- d'un centre dans les régions qui en sont dépourvues ;
- d'une vingtaine de postes de praticiens hospitaliers.

Cette priorité est inscrite dans la circulaire budgétaire 2002.

- ***L'évaluation de l'adéquation de ces structures aux besoins des patients souffrant de douleurs chroniques rebelles***

Une enquête sera réalisée au 1<sup>er</sup> semestre 2002. Les résultats de cette enquête permettront de revoir le cahier des charges de ces structures et de proposer d'éventuels axes d'amélioration de l'organisation actuelle afin que ces structures deviennent des relais d'information, de formation, de conseil et d'aide auprès des professionnels.

- ***La création d'un centre expérimental de référence sur la migraine de l'enfant à l'instar du centre de la migraine de l'hôpital Lariboisière à Paris.***

Ce centre, qui sera situé à l'hôpital d'enfants Armand Trousseau à Paris, aura pour mission de :

- développer l'activité clinique de la consultation ;
- sensibiliser, former les professionnels ;
- développer la recherche clinique : épidémiologie, développement des moyens non pharmacologiques et de prévention ;
- animer un réseau régional.

- ***La généralisation des ordonnances "sécurisées" au 1<sup>er</sup> octobre 2002***

Un groupe de travail sur la généralisation des ordonnances sécurisées a été constitué.

Ce groupe chargé d'étudier les modalités techniques et financières de cette mise en place, rendra ses propositions à la fin du 1<sup>er</sup> semestre 2002.

- ***Une réflexion sur la simplification de la prescription et la dispensation des médicaments opioïdes sera engagée***  
Un sous-groupe de travail intégrant le groupe de travail " circuit du médicament à l'hôpital " réunissant les principales institutions concernées sera mis en place au premier semestre 2002. Il sera animé par la DHOS.
- ***La dimension prise en charge de la douleur en fin de vie partie intégrantes des soins palliatifs sera développée dans le programme d'action sur les soins palliatifs.*** Il est particulièrement important qu'une synergie se renforce entre les différents professionnels concernés.

### ***Partenariat et moyens***

La création de 49 consultations, 8 centres, 20 postes de praticiens hospitaliers et du centre expérimental de référence sur la migraine de l'enfant, estimée à 35 MF, sera financée sur l'enveloppe de mesures nouvelles de santé publique dont une partie est réservée à la prise en charge de la douleur et aux soins palliatifs.

L'enquête et la réactualisation du cahier des charges des structures de prise en charge de la douleur chronique rebelle se fera dans le cadre d'un " comité de suivi " du programme.

## **2.3 Améliorer l'information et la formation de l'ensemble des professionnels de santé**

*La formation des personnels de santé constitue un élément essentiel de la qualité des soins. Les professionnels doivent être sensibilisés et formés au plus tôt afin qu'ils puissent acquérir les principes et les comportements adaptés dans le quotidien de leurs pratiques professionnelles. Ils doivent avoir également accès à la formation continue parce que les connaissances et les techniques évoluent.*

*Il existe des moyens limitant la douleur au cours de soins quotidiens qui améliorent significativement le confort du patient ; ils sont insuffisamment pris en compte. La recherche clinique est dans ce domaine peu développée ; il serait légitime compte tenu de l'attente des patients de mener des études dans ce domaine.*

## **Objectif**

\* Donner aux soignants les moyens de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement de la douleur. Tout soignant doit avoir accès à une information et une formation lui permettant :

- de mieux appréhender la complexité du phénomène "douleur" ainsi que la variabilité de sa perception et de son expression ;
- d'identifier et d'évaluer régulièrement l'intensité de la douleur ;
- de prévenir la douleur provoquée par les soins et la chirurgie ;
- de mieux prendre en charge la douleur de l'enfant, de la personne handicapée ainsi que celle du patient migraineux.

## **Mesures**

- ***Une série de documents sera élaborée (ce que tout professionnel de la santé doit savoir).***

A ce jour 12 thèmes ont été retenus intégrant les connaissances nécessaires à une prise en charge quotidienne de la douleur. La diffusion sera assurée à l'ensemble des soignants libéraux et hospitaliers (médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, biologistes, radiologues, dentistes, sages-femmes, ...). Le support papier sera associé à une diffusion Internet (téléchargement et impression locale).

- ***Le renforcement de la formation des professionnels de santé***

- Un état des lieux concernant la recherche et l'enseignement de la douleur dans les études médicales sera réalisé d'ici 2005. Lors de cette enquête, il sera porté une attention particulière sur la mise en place du module 6 du deuxième cycle des études médicales et la formation pratique des étudiants en médecine.

- Les principes d'organisation de la formation médicale et odontologique continue qui devient obligatoire, intègrent les connaissances scientifiques mais aussi des thèmes de santé publique (Loi relative aux droits des malades et qualité du système de santé - article 40). Il sera proposé au conseil national en charge des orientations de la formation médicale et odontologique continue de porter une attention toute particulière à la formation à la prise en charge de la douleur.

- La thématique douleur sera inscrite parmi les actions prioritaires de formation pour 2003, 2004, 2005. Ces actions reposant sur le principe d'une formation/action et menées auprès des infirmiers et autres personnels paramédicaux, seront centrées autour de la dimension sociale (représentation) et psychologique (accompagnement) de la douleur ainsi que sur l'approche technique de la douleur (évaluation de l'intensité de la douleur, la mise en place des protocoles de soins infirmiers)

- ***La création d'un centre national de ressource de la douleur***

Ce centre aura pour mission de :

- Recueillir et diffuser l'information par la création d'une médiathèque ouverte à tous les professionnels et d'actualiser le dossier douleur du site internet du ministère ;

- Apporter une aide logistique aux professionnels notamment aux professionnels en charge de la douleur (audit clef en main, protocoles, ... ) ;

- Développer la recherche clinique sur la douleur au quotidien, les méthodes complémentaires non pharmacologiques de prise en charge de la douleur ;
- Faire connaître et valoriser les initiatives et les réalisations autour de l'amélioration de la prise en charge de la douleur et du confort du patient (prévention de la douleur liée aux soins et aux gestes techniques).

### ***Partenariat et moyens***

Les recommandations à l'usage des professionnels seront élaborées avec le ministère en collaboration avec les sociétés savantes concernées et les collèges de professionnels.

L'état des lieux concernant la recherche et l'enseignement de la douleur sera réalisé en collaboration avec les ministères concernés, la SETD pour la recherche et le collège national des enseignants universitaires de la douleur (CNEUD) pour l'enseignement.

La circulaire DHOS relative aux actions prioritaires de formation pour 2003 des personnels paramédicaux intégrera la thématique douleur et un cahier des charges de cette formation sera proposé. Ces formations seront financées par l'ANFH.

Le financement du centre national de ressource de la douleur sera, pour 2002, de 3 MF.

## **2.4 Amener les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge de la douleur des patients**

*La prise en charge de la douleur constitue une mission de tout établissement de santé (Article L.1112-4 du code de la santé publique). Afin de répondre à cette obligation, certains établissements ont mis en place, avec succès, un comité de lutte contre la douleur (CLUD), d'autres ont inscrit cette démarche au niveau de la structure qualité de l'établissement. Plusieurs enquêtes ont montré des disparités majeures dans les pratiques antalgiques au sein d'un même établissement d'un même service. L'implication réelle du chef de service et du cadre infirmier demeure déterminante pour la mise en place effective de ces bonnes pratiques. Par ailleurs, des réseaux inter-hospitaliers permettant la mutualisation des moyens et des compétences se sont développés dans certains bassins de vie.*

### ***Objectif***

Inciter tous les établissements de santé à la mise en oeuvre et au suivi d'un programme cohérent de prise en charge de la douleur des patients concernant, notamment la douleur provoquée par les soins chez l'adulte comme chez l'enfant.

### ***Mesures***

- ***La modification du référentiel d'accréditation de l'ANAES concernant l'organisation de la prise en charge de la douleur*** pour mieux identifier la prise en charge de la douleur dans l'établissement lors de la visite d'accréditation et objectiver les actions des établissements.
- ***La diffusion, au 1<sup>er</sup> trimestre 2002, d'un guide méthodologique concernant l'organisation de la prise en charge*** pour aider les établissements (les cliniciens et les décideurs) dans cette démarche. Ce guide incite notamment au développement des comités de lutte contre la douleur (CLUD) ou des groupes de réflexion " qualité douleur ". Il précise, par ailleurs, la nécessité d'intégrer dans la réflexion concernant la prise en charge de la douleur celle relative aux soins palliatifs afin d'éviter un cloisonnement préjudiciable au malade.
- ***L'incitation pour que les réseaux de santé appliqués aux soins palliatifs, au cancer, aux personnes âgées intègrent la dimension douleur.***
- ***L'agrément du réseau expérimental d'évaluation et de traitement de la douleur chronique en Seine et marne.***

### ***Partenariat et moyens***

A la demande du ministre, l'ANAES et les partenaires concernés proposeront des éléments précisant l'organisation de la prise en charge de la douleur en vue de l'accréditation.

Le guide méthodologique concernant l'organisation de la prise en charge de la douleur a été réalisé par la DHOS en collaboration avec la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SETD) et la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP). Ce guide sera diffusé par le ministère à l'ensemble des établissements de santé.

Le coût du projet réseau expérimental d'évaluation et de traitement de la douleur chronique en Seine et marne ("Douleur 77") s'élève à 8,71 MF sur 3 ans (soit 2,9 MF par an) dont 1,7 MF au titre des dérogations tarifaires.

### **2.5 Renforcer le rôle de l'infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée**

*Les infirmiers par leur formation initiale et leur présence constante auprès des patients se sont mobilisés très tôt pour améliorer la prise en charge de la douleur.*

*De manière générale, les infirmiers rencontrent des difficultés dans la reconnaissance de leurs compétences notamment dans la mise en place des protocoles de prise en charge de la douleur. Cette mise en place s'intègre dans une réflexion d'équipe et nécessite le soutien et l'accompagnement des personnels d'encadrement médicaux et paramédicaux.*

*L'expérience accumulée ces dernières années par les unités mobiles " douleur aiguë post-opératoire " et " douleur chronique " montre que l'amélioration de la prise en charge de la douleur peut être reliée à la présence auprès des équipes d'un infirmier référent douleur.*

#### ***Objectifs :***

- \* Consolider le rôle des infirmiers dans la lutte contre la douleur
- \* Poursuivre la mise en place de la formation continue des infirmiers
- \* Intégrer au sein des établissements de santé des infirmiers référents douleur

#### ***Mesures***

- ***La prise en charge de la douleur est intégrée dans le décret relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.***

Ce décret, à paraître, précise que tout infirmier (hospitalier et libéral) :

- évalue la douleur dans le cadre de son rôle propre ;
  - est habilité à entreprendre et à adapter les traitements antalgiques selon des protocoles préétablis, écrits, datés et signés par un médecin ;
  - peut sur prescription médicale, injecter des médicaments à des fins analgésiques dans des cathéters périduraux et intra-thécaux ou placés à proximité d'un tronc ou plexus nerveux.
- ***La poursuite, en 2003, 2004, 2005 d'actions de formation / action développées et financées par l'ANFH***  
Les principaux thèmes abordés concerneront l'élaboration et la mise en place de protocoles de soins de prise en charge de la douleur provoquée par les soins et la chirurgie.

- ***La création de 125 postes d'infirmiers référents douleur***

L'infirmier référent douleur aura pour rôle au sein des établissements de santé :

- de dispenser et retransmettre son savoir-faire par une action transversale au niveau de la structure de soins ;
- d'aider à la mise en place du programme de lutte contre la douleur de l'établissement. Il participe à l'évaluation (audit de pratique, enquête ..), la mise en oeuvre de protocoles (élaboration, mise en place, suivi), l'information, la formation et le conseil aux professionnels de l'établissement ;
- d'assurer la coordination et la cohérence des actions engagées avec celles mises en place dans le cadre de la politique de soins palliatifs de l'établissement ;
- de participer à l'évolution des connaissances par des actions de recherche.

Ces postes d'infirmiers ne seront attribués qu'aux établissements de santé engagés dans une démarche d'amélioration de la qualité de la prise en charge de la douleur.

Le guide méthodologique qui sera diffusé au 1<sup>er</sup> trimestre 2002, précisera le profil de poste de ces personnels .

### ***Partenariat et moyens***

La création de 125 postes d'infirmiers estimée à 35 MF sera financée sur l'ONDAM hospitalier dont une partie est réservée à la prise en charge de la douleur et aux soins palliatifs.

---

## BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup> **Kelly JB, Payne R.**

Pain syndromes in the cancer patient.  
*Neurol Clin* 1991; 9: 937-53

<sup>2</sup> **Boureau F, Doubrere JF, Luu M.**

Problèmes posés par l'évaluation de la douleur et de ses aspects psychologiques.  
*Neurolphysiol Clin* 1990; 20 : 357-68

<sup>3</sup> **Boureau F, Doubrere JF, Luu M.**

study of verbal description in neuropathic pain  
*Pain* 1990; 42: 145-52

<sup>4</sup> **Elliot K, Foley KM.**

Neurologic pain syndromes in patients with cancer.  
*Neurol Clin* 1989; 7 : 333-60

<sup>5</sup> **Marcus DA.**

45 (th) Annual Scientific meeting of the American Headache Society June 19-22, 2003  
*Chicago Expert Opin Pharmacother*, 2003 Sep, 4 (9) : 1609-14

<sup>6</sup> **Kontos MC, Schmidt KL, Mccue M, Rossiter LF, Jurgensen? Jesse RL, Ornato JP.**

---

A comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient  
*J Nucl Cardio. 2003 May-Jun; 10 (3) : 284-90*

<sup>7</sup> **Kubler-Ross E.**

On death and dying

*New York 1969 : Mc Millan*

<sup>8</sup> **Laplanche J, Pontalmis R.**

Vocabulaire de la psychanalyse.

*Paris 1967 : PUF : 523P.*

<sup>9</sup> **Razavi D, Delavaux N, de Brier F.**

L'adaptation et ses troubles.

*In : Psycho-oncologie. Paris : Masson, coll Médecine et Psychothérapie, Razavi D, Delvaux N Eds.1994 : 94-113*

<sup>10</sup> **Vachon MLS.**

Emotional problems in palliative medicine : patient, family, and professional.

*In: Oxford textbook of palliative medicine. Oxford Medical Publications, Doyle D, Hanks Gwc MacDonald N Eds. 1993: 577-605*

<sup>11</sup> **Ruszniewski M.**

Le désarroi des soignants.

*In : Face à la maladie grave : patients, famille, soignants. Paris : Dunod, 1995 :125-30*

<sup>12</sup> **Ruszniewski M.**

A l'orée de la parole.

*In : Face à la maladie grave : patients, familles, soignants. Paris : Dunod, 1995 :115-21*

<sup>13</sup> **Dudonin JC, Clairon AR.**

Manuel de soins palliatifs

*Paris 1997, 25-30*

<sup>14</sup> **Organisation Mondiale de la Santé.**

Traitement de la douleur cancéreuse.

*Genève : OMS, 1987: 80P.*

<sup>15</sup> **Organisation Mondiale de la Santé.**

Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs.

*Genève : OMS, 1990, Série de rapports techniques; 804: 85P.*

<sup>16</sup> **European Association for Palliative Care.**

Pain control.

*Palerme 1993 : EAPC, Morphine Consensus meeting; november: 2P*

<sup>17</sup> **Arner S, Meyerson BA.**

Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain.

*Pain 1988; 33: 11-23.*

---

<sup>18</sup> **Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Gybels JM.**

Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain.

*Pain* 1991; 47: 5-12.

<sup>19</sup> **Twycross RG.**

Cancer pain : a global perspective.

In : The Edinburgh symposium on pain control and medical education. London : Royal Society of Medicine Services,

Twycross RG Ed. 1989; N°149: 3-16

<sup>20</sup> **Hanks GW.**

Controlled-release morphine (MST Contin) in advanced cancer. The european experience.

*Cancer* 1989; 63: 2378-82.

<sup>21</sup> **Finn JW, Walsh TD, McDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV.**

Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer.

*J Clin Oncol* 1993; 11: 967-72.

<sup>22</sup> **Walsh TD.**

Oral morphine in chronic cancer pain.

*Pain* 1984; 18: 1-11

<sup>23</sup> **Walsh TD, McDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R.**

A controlled-study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer.

*Am J Clin Oncol* 1992; 15: 268-72.

<sup>24</sup> **Inturrisi CE, Hanks G.**

Opioid analgesic therapy.

In : Oxford textbook of palliative medicine. Oxford : Oxford University Press, Doyle D, Hanks GWC, Mc Donald

*N Eds* 1993: 166-82.

<sup>25</sup> **American Pain Society.**

Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain.

*Skokie : APS, 1992: 41P.*

<sup>26</sup> **Hanks GW, Justins DM.**

Cancer pain : management.

*Lancet* 1992; 339: 1031-6

<sup>27</sup> **Warfield CA.**

Guidelines for routine use of controlled-release oral morphine sulfate tablets.

*Semin Oncol* 1993; 20: suppl 1: 36-47.

- 
- <sup>28</sup> **Portenoy RK.**  
Constipation in the cancer patient : causes and management.  
*Med Clin North Am* 1987; 71: 303-11.
- <sup>29</sup> **Kaufman PN, Krevski B, Malmud LS, Maurer AH, Somers MB, Siegel JA, Fisher RS.**  
Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit.  
*Gastroenterology* 1988; 94: 1351-6.
- <sup>30</sup> **Borody TJ, Quigley EMM, Phillips SF, Wienbeck M, Tucker RL, Haddad A, Zinsmeister AR.**  
Effects of morphine and atropine on motility and transit in the human ileum.  
*Gastroenterology* 1985; 89: 562-70.
- <sup>31</sup> **Sykes NP.**  
Constipation and diarrhoea.  
*In : Oxford textbook of palliative medicine. Oxford : Oxford University Press, Doyle D, Hanks GWC, McDonald N Eds* 1993: 299-310.
- <sup>32</sup> **Allan SG.**  
Nausea and vomiting.  
*In : Oxford textbook of palliative medicine. Oxford : Oxford University Press, Doyle D, Hanks GWC, Mc Donald N Eds* 1993: 282-90.
- <sup>33</sup> **Lichter I.**  
Which antiemetic ?  
*J Palliat Care* 1993; 9: 42-50.
- <sup>34</sup> **Foley KM.**  
Changing concepts of tolerance to opioids : what the cancer patient has taught us.  
*In : Current and emerging issues in cancer pain : research and practice. New York : Raven Press, Chapman CR, Foley KM Eds.* 1993: 331-50
- <sup>35</sup> **Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E.**  
Is disease progression the major factor in morphine "tolerance" in cancer pain treatment ?  
*Pain* 1993; 55: 319-26
- <sup>36</sup> **Savage SR.**  
Addiction in the treatment of pain : significance, recognition, and management.  
*J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 265-78.
- <sup>37</sup> **Portenoy RK.**  
Chronic opioid therapy in nonmalignant pain.  
*J Pain Symptom Manage* 1990; 5: S46-62
- <sup>38</sup> **Porter J, Jick H.**

---

Addiction rare in patients treated with narcotics (letter).  
*N Engl J Med* 1980; 302: 123.

<sup>39</sup> **Bruera E, Schoeller T, Montejo G.**  
Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain.  
*Pain* 1992; 48: 397-9.

<sup>40</sup> **Hill CS.**  
The barriers to adequate pain management with opioid analgesics.  
*Semin Oncol* 1993; 20 : Suppl: 1-5.

<sup>41</sup> **American Pain Society.**  
Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain.  
*Skokie : APS, 1992: 41P.*

<sup>42</sup> **Hill CS.**  
The barriers to adequate pain management with opioid analgesics.  
*Semin Oncol* 1993; 20 : Suppl: 1-5.  
*Paris: ONM 1992; 30 mars: 1P.*

<sup>43</sup> **Foley KM, Inturrisi CE.**  
Analgesic drug therapy in cancer pain : principles and practice.  
*Med Clin North Am* 1987; 71: 207-32.  
*N Engl J Med* 1987; 302: 123.

<sup>44</sup> **Vallerand AH.**  
The use of long-acting opioids in chronic pain management.  
*Nurs Clin North Am.* 2003 Sep; 38 (3) : 435-45

<sup>45</sup> **Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL.**  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-hours-hourly Kapanol® compared to twelve-hourly- MS contin in the treatment of severe cancer pain.  
*Pain* 1997 Feb; 69 (3) : 295-302

<sup>46</sup> **Donner B, Zens M, Strumpf M.**  
Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl : a multicenter in patients with cancer.  
*Pain* 1996, 64 :527-537.

<sup>47</sup> **Expert Working Group of the EAPC.**  
Morphine in cancer pain : modes of administration.  
*BMJ* 1996 ;312-823-6

<sup>48</sup> **Kraskosky I et Coll.**  
Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte.

---

*Bulletin du Cancer*. 1996, 83 Suppl 1 :9s-79s. Milligan K, Hazeen I, Bijnenes L. Evaluation of the long term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of non cancer pain : the interim analys (poster). Board 284, 9th World congress on Pain. IASP, Vienna, 1999

<sup>49</sup> **Fainsiger RL, Bruera E.**

How should we use the transdermal fentanyl (TF) for pain management in palliative care patients ?

*J Palliat Care* 1996 ;12(1) :48-53

<sup>50</sup> **Jakobsson M, Strang P.**

Fentanyl patches for the treatment of pain in dying cancer patients.

*Anticancer Res* 1999 Sep-Oct ;19(5C) :4441-2

<sup>51</sup> **Mercadante S, fulfaro F.**

Alternatives to oral opioids for cancer pain.

*Oncology (Huntingt)*, 1999 Jun; 17 (6 Suppl); suppl 1-12; quiz 13-5

<sup>53</sup> **Portevoy RK.**

Adjuvant analgesics in pain management.

In: *Oxford textbook of palliative care*. Oxford: Oxford University Press, Doyle D, Hanks GW Eds. 1993: 187-203.

<sup>54</sup> **Krakowski I.**

La corticothérapie en cancérologie: indications et effets secondaires.

Nancy 1993 : *Centre Régional de Lutte contre le Cancer*: 31P.

<sup>55</sup> **Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC.**

Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease.

*N Engl J Med*. 1983 Jul 7; 309 (1): 21-4

<sup>56</sup> **Weissman DE, Dufer D, Vogel V, Abeloff MD.**

Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patient.

*J Neurooncol* 1987; 5: 125-8

<sup>57</sup> **Onghe P, Van Houdenhove B.**

Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain

*Pain* 1992; 49: 205-19

<sup>58</sup> **Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW.**

Analgesics activity of tricyclic antidepressants.

*Ann Neurol* 1983; 13: 462-5

<sup>59</sup> **Blom S.**

Tic douloureux treated with new anticonvulsant . Experiences with G 32883

*Arch Neurol*. 1963; 9: 285-90

<sup>60</sup> **Pellock JM.**

Carbamazepine side effects in children and adults.

---

*Epilepsia* 1987; 328 suppl: S64-70

<sup>60</sup> **Horowitz S, Hofften K, Olbricht H, Smidt CG.**

Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy.

*Epilepsia* 1988; 29 : 149-168

<sup>61</sup> **Beecher HK et al.**

The effectiveness of oral analgesics ( morphine, codeine, acetylsalicylic acid) and the problem of placebo “reactor” and “non-reactors”.

*J.Pharmacol, 1953,109 : 393-400*

<sup>62</sup> **Monks R.**

Psychotropics drugs.

In : The management of pain. Philadelphia

*Lea and Febiger, 1990 : 1676-89*

<sup>63</sup> **McQuay HJ.**

Pharmacological treatment of neurologic and neuropathic pain.

*cancer Survey 1988; 7: 141-59*

<sup>64</sup> **Ueda H, Inoue M, Mizuno K.**

New approaches to study the development of morphine tolerance and dependence;

*Life Sci 2003 Dec 5; 74 (2-3): 345-53*

<sup>65</sup> **Boureau F et al.**

Pratique du traitement de la douleur, 2002; 49-56

<sup>66</sup> **Schofferman J.**

Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin.

*J Pain Symptom manage 1993; 353: 1959-64*

<sup>67</sup> **Portevoy RK.**

Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues.

*J pain Symptom manage 1996; 11: 203-17*

<sup>68</sup> **Jadad A, Browman GP.**

The WHO analgesic ladder for cancer pain. Stepping up the quality of its evaluation.

*JAMA 1995 ; 274 :1870-3*

<sup>69</sup> **Moulin DE, Iezz A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D, Merskey H.**

Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain

*Lancet 1996 ; 347 : 143-7*

<sup>70</sup> **Jadad a, Browman GP.**

The WHO analgesic ladder for cancer pain. Stepping up the quality of its evaluation.

*JAMA 1995 ; 274 :1870-3*

<sup>71</sup> **Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow**

---

Rapport RJ et al. Around-the-clock, controlled oxycodone therapy for osteoarthritis related pain. Placebo-controlled trial and long term evaluation.  
*Arch intern Med* 2000; 160 : 853-60

<sup>72</sup> **Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL.**  
Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia (Neurology 1991; 41 : 1024-8) et de l'oxycodone in neuropathic pain. A randomize trial in postherpetic neuralgia.  
*Neurology* 1998; 50 : 1837-41

<sup>73</sup> **Zens M, Strumpf M, TrybaM.**  
Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain.  
*J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69-77

<sup>74</sup> **Perrot S, Bannwarth B, Bertin P et al.**  
Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges.  
*Rev. Rhum. (Ed. Franc.)* 1999; 66: 651-7

<sup>75</sup> **Porter J, Ick H.**  
Addiction rare in patients treated with narcotics (letter).  
*N England J Med* 1980; 302 : 123

<sup>76</sup> **Agency for Health Care Policy and Research.**  
Management of cancer pain. Clinical practice guideline.  
*Rockville : AHCP, 1994; march: 257P*

<sup>77</sup> **Walsh TD.**  
Opiates and respiratory function in advanced cancer.  
*Recent Results Cancer Res* 1984; 89: 115-7.

<sup>78</sup> **Walsh T.D.**  
Oral morphine in chronic cancer pain.  
*Pain* 1984; 18: 1-11

<sup>79</sup> **Walters JK**  
Opioids and myths  
*NARD Journal April* 1984, 61-65,

<sup>80</sup> **« Myths about morphine ».**  
In : Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer : pain relief.  
*London 1983 : Pitman, 223-225*

<sup>81</sup> **: Melzack R et al.**  
The Bromton mixture versus morphine solution given orally : effects on pain.  
*Can Med Assoc* 1979; J120 : 435-436

---

<sup>82</sup> **McGivney WT, Crooks GM.**

The care of patients with severe chronic pain in terminal illness.

*JAMA*1984, 251 : 1182-1188

<sup>83</sup> **Way WL, Way EL.**

Narcotic analgesics and antagonists.

*In : Kantsung BG, Ed. Basic and clinical pharmacology Los Atlos CA : lange, 309-322,1982*

<sup>84</sup> **Walsh TD, McDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV.**

A controlled-study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer.

*Am J Clin Oncol* 1992; 15: 268-72

<sup>85</sup> **Zens M, Monks R.**

Pharmacokinetic Studies on Files

*Medical Department 2001, The Purdue Frederick Company, Norwalk, CT.*

<sup>86</sup> **Twycross RG, Lack SA**

Symptom control in far advanced cancer : pain relief

*London 1983 : Pitman ; 101-114,*

<sup>87</sup> **Twycross RG, Lack SA**

Therapeutics in terminal cancer

*London 1984 : Pitman, 16-22 :169-170*

<sup>88</sup> **Taddeini L, Rotschafer JC.**

Pain syndromes associated-with cancer. Achieving effective relief.

*Postgrad Med* 1984, 75 : 101-108,

<sup>89</sup> **Health and Public Policy Committee, American college of Physicians**

*Ann Intern Med*1983, 99 : 870-873

<sup>90</sup> **Twycross RG, Lack SA.**

Symptom control in far advanced cancer : pain relief

*London 1993: Pitman ; 167-189,*

<sup>91</sup> **World Health Organization. WHO Draft Interim**

Guidelines Handbook on Relief of Cancer Pain.

*Geneva 1982 : WHO, 30 pgs,*

<sup>92</sup> **Walsh TD**

Antiemetic drug combinations in advanced cancer.

*Lancet* 1982,1 : 1018

<sup>93</sup> **Twycross RG, Lack SA**

---

Therapeutics in terminal cancer  
London 1984 : Pitman, 16-22 :169-170

<sup>94</sup> **Taddeini L, Rotschafer JC.**  
*Postgrad Med 1984, 75 : 101-108,*

<sup>95</sup> **ANDEM.**  
Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine générale.  
*Paris, 1995, ANDEM*

<sup>96</sup> **European Association for Palliative Care.**  
*British Medical Journal, 1996, 312: 823-826.*

<sup>97</sup> **Neuwirth L.**  
Prendre en charge la douleur.  
*Paris 1984 : Les rapports du Sénat*

<sup>98</sup> **Code de la Santé Publique**  
*Art R5212, R5213, R5214*

<sup>99</sup> **<http://www.douleur-info.com>**

<sup>100</sup> **L. R. Bressler, M.C. Geraci, B.S. Schatz**  
Misperceptions and Inadequate Pain Management in Cancer Patients  
*DICP The Annals of Pharmacotherapy, 1991, 25, 1225-1230*

<sup>101</sup> **B.D. Greenwald, M.D. and J. Narcessian**  
Opioids for Managing Patients with Chronic Pain: Community Pharmacist's Perspectives and Concerns  
*Journal of Pain and Symptom Management, 1999, 17, 369-375.*

<sup>102</sup> **R J. Porter and H. Jick**  
Addiction Rare in Patients Treated with Narcotics  
*N. Engl. J. Med., 1980, 902, 123.*

<sup>103</sup> **Définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP)**

<sup>104</sup> **Circulaire DGS/DH/DAS n° 99 /84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes dans les établissements de santé et institutions médico-sociales.**

---

QUESTIONNAIRE

## Enquête auprès des pharmaciens d'officine sur les traitements antalgiques de palier III

### ^) Patient

cachet de l'officine

Nom ( les 3 premières lettres ) : .....

Prénom ( les 3 premières lettres ) : .....

^ Age : .....

2 Sexe : M  F

3 Le pharmacien connaît-il la pathologie concernée ? ( ne pas poser la question au patient )

- oui, préciser .....
- non

### Prescription ( joindre la photocopie )

4 Date de l'ordonnance : ...../...../.....

5 Date de la délivrance : ...../...../.....

6 Prescription conforme à la réglementation  oui  non

7 Prescripteur :

- généraliste  ville
- spécialiste  hôpital
- autre, à préciser .....

8 Médicament(s) antalgique(s) de palier III prescrit(s) sur l'ordonnance

Médicaments prescrits	Posologie	Durée de traitement	Date d'initialisation

9 L'antalgique de palier III est-il toujours le même depuis le début du traitement ?

- oui  non, préciser .....
- ne sait pas

10 La posologie est-elle la même depuis le début du traitement ?

- oui  non  ne sait pas

Si non, préciser l'évolution .....

### Traitements associés

11 Prescription d'antalgique associé :

- oui, préciser lequel .....
- non

---

12 Prescription de co-analgésiques :

- oui, préciser lequel .....
- non

13 Traitement symptomatique associé ( laxatif, antiémétique .... ) :

- oui, préciser lesquels .....
- non

### Conduite du traitement

14 Le traitement antalgique est-il efficace ? :

- le patient ne ressent plus de douleur du tout
- beaucoup moins de douleur
- moins de douleur
- un peu moins de douleur
- insuffisamment soulagé
- le pharmacien ne sait pas

15 S'il existe des douleurs résiduelles à quel(s) moment(s) de la journée et/ou de la nuit apparaissent-elles ?

.....

16 Le patient en parle-t-il au médecin ? :

- oui
- non
- le pharmacien ne sait pas

17 Quelle attitude adopte le patient si la douleur réapparaît ?

- ne fait rien
- prend un médicament prescrit par le médecin ( préciser lequel ) .....
- prend un autre médicament sans avis médical ( préciser lequel ) .....
- appelle le médecin
- demande conseil au pharmacien
- le pharmacien ne sait pas

18 Le patient exprime-t-il spontanément des craintes par rapport au traitement ?  oui  non

Si oui préciser : .....

19 Le patient se plaint-il spontanément d'effets indésirables ?  oui  non

Si oui préciser : .....

20 Rencontrez-vous des difficultés lors de la délivrance d'antalgiques de palier III ? Préciser lesquelles.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<a href="#"><u>Figure 1 : Les 2 premières composantes de la douleur</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 2: La composante cognitive</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 3 : La composante comportementale</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 4 : Les récepteurs de la douleur</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 5: La propagation de l'influx nerveux</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 6: Au niveau médullaire</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 7: Les voies supra-médullaires</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 8 : Organisation des voies de la douleur</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 9 : Théorie du "gate control"</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 10 : Le contrôle de la douleur au niveau supra-médullaire</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 11 : Le rôle de la substance P</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 12 : Les opioïdes endogènes</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 13 : Douleur aiguë/ Douleur chronique</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 14: Douleur organique/ Douleur fonctionnelle</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 15: Douleur neurogène/ Douleur par excès de nociception</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 16: Tableau de synthèse</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 17 : Evaluation de la douleur chronique</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 18 : Echelle verbale simple</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 19 : Echelle visuelle analogique</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 20 : Echelle comportementale</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 21 : Echelle du comportement douloureux</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 22 : Evaluation de la douleur chez l'enfant</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 23 : Echelle DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy)</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 24 : Les différents opioïdes</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 25: Coefficient de conversion des différents opioïdes par voie orale</u></a>	40
<a href="#"><u>Figure 26 : principaux laxatifs</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 27: Laxatifs par voie rectale</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 28 : Principaux antiémétiques utilisés</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 29: Principaux antiépileptiques utilisés dans le traitement de la douleur</u></a>	57
<a href="#"><u>Figure 30 : Répartition des pharmacies</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 31 : Répartition des officines par ville</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 32 : Répartition des patients par âge</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 33: Répartition par pathologie</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 34 : Délai entre la date de prescription et la date de délivrance</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 35 : Motifs de non conformité</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 36: Répartition des médicaments suivant leur fréquence de prescription</u></a>	71
<a href="#"><u>Figure 37 : Confrontation antalgiques de palier III et interdoses</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 38 : Posologie moyenne du SKENAN®</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 39: Prescription d'antalgiques associés</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 40: Association du rogabon® et médicaments de palier I ou II</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 41: Association SKENAN® et antalgiques de palier I ou II</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 42: Résumé des différents co-analgésiques prescrits dans le traitement de la douleur</u></a>	76
<a href="#"><u>Figure 43 : Prescription d'un traitement symptomatique</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 44 : Le traitement antalgique est-il efficace ?</u></a>	78
<a href="#"><u>Figure 45 : Douleurs résiduelles</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 46 : Quelle attitude adopte le patient si la douleur réapparaît ?</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 47 : Les effets indésirables</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 48: différents type d'effets indésirables</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 49 : les difficultés de délivrance</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 50 : A qui la prescription a-t-elle été délivrée ?</u></a>	
<a href="#"><u>Figure 51: Associations d'antalgiques contre -indiquées</u></a>	

**Nom – Prénom :** ETOUBLEAU Aurélien

**Titre de la Thèse :** Le pharmacien d'officine et les antalgiques de palier III

---

**Résumé de la thèse :**

L'évolution rapide des mentalités et des besoins pour le traitement de la douleur en France amène une étude approfondie de ce sujet concernant en premier lieu le pharmacien d'officine.

Pour cela, l'enquête réalisée par Offiqual, permet d'avoir une représentation la plus fidèle possible en matière de dispersion des morphiniques en officine de ville; autrement dit évaluer le nombre de prescriptions, la rotation du stock, la connaissance de la pathologie par le pharmacien, les conseils éventuellement dispensés lors de la délivrance, les difficultés administratives lors d'un tel acte, les réticences possibles face à de tels médicaments de la part des membres de l'officine.

Le mécanisme de la douleur, ses différents types, son évaluation, les traitements médicamenteux, les réticences des patients et du corps médical sont décrits avant la présentation de l'enquête.

---

**MOTS CLES :** ANTALGIQUES, DOULEUR, MORPHINIQUES, PHARMACIEN, PALLIATIF, THERAPEUTIQUE

---

**JURY :**

**Président :** Monsieur Jean-Louis AUGET, Professeur de  
Biomathématiques et de Biophysique, Faculté de Pharmacie de Nantes

**Membres du Jury :** Madame Françoise BALLEREAU, Professeur de  
Pharmacie clinique de Santé publique, Faculté de Pharmacie de Nantes  
Madame Sylvie JACCARD, Pharmacien,  
service de Pharmacie HOTEL-DIEU

---

**Adresse de l'auteur :**

4 rue Daubenton  
44100 NANTES