

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2010

N° 53

T H È S E

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en médecine générale

par

Nicolas Zawadka

né le 3 juillet 1977 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2010

**UTILISATION DES OPIOÏDES FORTS EN TRAITEMENT
DES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCÉREUSES :
ENQUÊTE AUPRÈS DE 44 MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

Président : Monsieur le Professeur Yves Maugars

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric Rat

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	10
1 INTRODUCTION	12
2 RAPPELS ET MISES AU POINT	15
2.1 Douleur	15
2.1.1 Définitions et concepts	15
2.1.1.1 Douleur aiguë	15
2.1.1.2 Douleur chronique	15
2.1.1.3 Comparaison entre la douleur aiguë et la douleur chronique	16
2.1.1.4 Syndrome douloureux chronique	17
2.1.1.5 L'évolution de la douleur aiguë au syndrome douloureux chronique : le modèle en trois stades de Gatchel et Weisberg	17
2.1.1.6 Fréquence	18
2.1.2 Mécanismes de la douleur	18
2.1.2.1 Douleur organique	18
2.1.2.1.1 Douleur nociceptive	18
2.1.2.1.2 Douleur neuropathique	18
2.1.2.1.3 Douleur mixte	19
2.1.2.2 Douleur psychogène	19
2.1.2.3 Douleur idiopathique	19
2.1.3 Composantes de la douleur	20
2.1.3.1 Composante sensori-discriminative	20
2.1.3.2 Composante affective et émotionnelle	20
2.1.3.3 Composante cognitive	20
2.1.3.4 Composante comportementale	21
2.2 Évolution de l'organisation des structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique rebelle et plans nationaux de lutte contre la douleur	21
2.2.1 La circulaire DGS/DH n° 94-3 relative à l'organisation de la prise en charge de la douleur chronique	21
2.2.2 La circulaire DGS/DH n° 98-47 relative à l'identification des structures de lutte contre la douleur chronique rebelle	22
2.2.3 Le programme national de lutte contre la douleur 1998-2000	22
2.2.3.1 Les réalisations	22

2.2.3.2	Les limites	23
2.2.4	Le plan quadriennal de lutte contre la douleur 2002-2005	23
2.2.5	Le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010	25
2.3	Règlementation	27
2.3.1	La prescription de stupéfiants	27
2.3.2	L'Autorisation de Mise sur le Marché	27
2.3.3	La prescription hors AMM	27
2.3.3.1	Origines de la prescription hors AMM	27
2.3.3.2	Bases légales de la prescription hors AMM	28
2.3.3.3	Limites de la liberté de la prescription hors AMM	29
2.3.3.4	Conséquences de la prescription hors AMM	29
2.3.3.4.1	La responsabilité du médecin en cas de prescription hors AMM	29
2.3.3.4.2	L'information du patient	29
2.3.3.4.3	Le consentement du patient	30
2.3.3.4.4	La prise en charge par l'assurance maladie	30
2.3.3.5	Cas particulier de la non prescription hors AMM d'une spécialité pharmaceutique pouvant bénéficier au patient	30
2.4	Les opioïdes disponibles	31
2.5	Recommandations et place des opioïdes forts dans la thérapeutique antalgique	31
2.5.1	Les recommandations de Limoges	31
2.5.2	La mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses	32
2.5.3	Traitement par opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses – quelques syndromes douloureux	33
2.5.3.1	Pathologies rhumatologiques	33
2.5.3.1.1	Lombalgies chroniques	33
2.5.3.1.2	Fibromyalgie	33
2.5.3.1.3	Coxarthrose et gonarthrose	34
2.5.3.1.4	Rhumatismes inflammatoires	34
2.5.3.2	Migraine	34
2.5.3.3	Douleurs neuropathiques	34
2.5.3.4	Syndrome douloureux régional complexe chronique de type I	35
2.5.3.5	Douleurs pelviennes	35
2.6	Opioïdes forts et amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie	35
2.7	Rotation d'opioïdes	36

2.8	Prescription de laxatifs	36
2.9	Tolérance / accoutumance à l'effet antalgique des opioïdes	36
2.10	Opioïdes et dépendances	37
2.10.1	Dépendance physique	37
2.10.2	Addiction, dépendance psychique et toxicomanie	38
2.10.2.1	Définitions, critères diagnostiques	38
2.10.2.2	Fréquence	41
2.11	Opioïdes forts et troubles psychiques	41
2.11.1	Syndrome dépressif	41
2.11.2	Conduites addictives	42
2.11.2.1	Troubles des conduites alimentaires - Anorexie mentale	42
2.11.2.2	Troubles liés à l'alcool	43
2.11.3	Prescription d'opioïdes forts	43
3	MATÉRIELS ET MÉTHODE	45
3.1	Personnes interrogées	45
3.2	Déroulement de l'enquête.....	45
3.3	Le questionnaire.....	45
3.3.1	Première partie	45
3.3.2	Deuxième partie	45
3.3.3	Troisième partie	47
3.4	Traitement des résultats.....	47
3.4.1	Vignettes cliniques de 1 à 8 – les réponses attendues	47
3.4.1.1	Envisager un traitement opioïde fort	47
3.4.1.2	Instituer et surveiller un traitement opioïde fort	48
3.4.1.3	Recours à un avis spécialisé	49
3.4.2	Vignette clinique n°9	49
3.4.3	Pratiques des médecins	49
3.4.4	Modification d'un intitulé a posteriori	50
3.4.5	Traitement statistique	50
4	RÉSULTATS	51
4.1	Participation	51
4.2	Caractéristiques des médecins répondants	51
4.2.1	Sexe – Âge	51
4.2.2	Formations	51
4.2.2.1	Date d'obtention de la thèse de médecine générale	51

4.2.2.2	Exercice médical particulier	51
4.2.2.3	Formations diplômantes	52
4.2.3	Caractéristiques de l'exercice	52
4.2.4	Formation au maniement des opioïdes forts	53
4.2.5	Expérience personnelle avec les opioïdes forts	53
4.3	Connaissances et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts	54
4.3.1	Connaissance d'une posologie seuil	54
4.3.1.1	Existence d'une posologie seuil	54
4.3.1.2	Ordres de grandeurs de la posologie seuil	54
4.3.2	Délai d'évaluation de l'efficacité du traitement	54
4.3.3	Utilisation de laxatifs	54
4.3.4	Utilisation d'opioïdes forts autres que la morphine et le fentanyl TD	54
4.3.5	Rotation d'opiacés	55
4.4	Expérience pratique autour de la prescription des opioïdes forts en traitement des douleurs chroniques non cancéreuses	55
4.4.1	Rôle des opioïdes forts dans la dépression	55
4.4.2	Augmentation de la posologie d'opioïdes forts	55
4.4.3	Accessibilité à une structure spécialisée dans l'évaluation et de traitement de la douleur	55
4.4.4	Usage problématique	56
4.4.5	Aisance dans la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses	56
4.4.6	Aisance avec la prescription des opioïdes forts	57
4.5	Conceptions autour des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses	57
4.5.1	Opioïdes forts et douleurs chroniques non cancéreuses	57
4.5.1.1	Prescription d'opioïdes forts au long cours	57
4.5.1.2	Opioïdes forts et phase terminale	57
4.5.1.3	Opioïdes forts et dimension psycho-sociale du syndrome douloureux chronique	58
4.5.1.4	Opioïdes forts et soulagements des douleurs	58
4.5.2	La prescription d'opioïdes forts chez le patient toxicomane aux opiacés	58
4.5.2.1	Chez le patient consommateur actuel	58
4.5.2.2	Chez le patient ancien toxicomane sous traitement substitutif par méthadone	58
4.5.2.3	Chez le patient sevré	58

4.6	Connaissance de la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses	59
4.7	La prescription médicale d'opioïdes forts	59
4.7.1	Les règles de rédaction	59
4.7.2	La règle des 28 jours	59
4.7.3	Limitations des AMM	59
4.7.4	Contrôle institutionnel	59
4.8	Réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8	59
4.8.1	Évaluation a priori des vignettes cliniques	59
4.8.2	Traitement opioïde initial	61
4.8.2.1	Molécule, posologie et galénique	61
4.8.2.2	Délai envisagé avant une nouvelle consultation	62
4.8.3	Demande d'un avis spécialisé	63
4.8.4	Surveillance de l'opiothérapie	63
4.8.4.1	Résultats des réponses exploitables	64
4.8.4.2	Résultats des réponses ordonnées	65
4.9	Vignette clinique n°9	65
4.9.1	Lieu du sevrage	65
4.9.2	Modalités du sevrage	65
4.9.3	Éléments associés au lieu du sevrage	66
4.10	Éléments associés au suivi de toxicomanes aux opiacés	67
4.10.1	Suivi de toxicomanes et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts	67
4.10.2	Suivi de toxicomanes et expérience pratique autour de la prescription d'opioïdes forts	67
4.10.3	Suivi de toxicomanes et conceptions autour des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses	68
4.10.4	Suivi de toxicomanes et réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8	68
4.10.5	Suivi de toxicomanes et réponses à la vignette clinique n°9 (sevrage)	68
4.11	Éléments associés à la formation spécifique au maniement des opioïdes forts	68
4.11.1	Formation au maniement des opioïdes forts et caractéristiques des médecins répondeurs	68
4.11.2	Formation, connaissances et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts	68
4.11.3	Formation et expérience pratique autour de la prescription d'opioïdes forts	68
4.11.4	Formation et réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8	69

4.11.5	Formation et réponses à la vignette clinique n°9 (sevrage)	69
4.12	Éléments associés au délai d'évaluation de l'efficacité du traitement	69
4.13	Éléments associés à l'accessibilité des structures d'évaluation et de traitement de la douleur	69
4.14	Éléments associés à la considération du soulagement des douleurs par les opioïdes forts	70
4.15	Autres éléments associés aux réponses des vignettes cliniques n°1 à 8	70
4.15.1	Optimisme	70
4.15.2	Demande d'avis spécialisé	70
4.15.3	Prescription d'un autre opioïde que la morphine	71
4.15.4	Posologie de l'opioïde fort et délai prévu avant une nouvelle consultation	71
4.15.5	Éléments associés à la surveillance de l'opiothérapie	71
5	DISCUSSION	73
5.1	Sur les objectifs	73
5.2	Sur la méthode	73
5.3	Sur les résultats	78
6	CONCLUSION	90
	BIBLIOGRAPHIE	92
	TABLES DES ILLUSTRATIONS	112
	ANNEXES	114

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AAPM	American Academy of Pain medicine
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
APA	American Psychiatric Association
APS	American Pain Society
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis
CEDR	Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie
CIM	Classement International des Maladies
CLUD	Comité de Lutte contre la Douleur
CNRD	Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur
DCNC	Douleur(s) Chronique(s) Non Cancéreuse(s)
DESC	Diplôme d'Étude Spécialisée Complémentaire
DGS	Direction Générale de la Santé
DSM IV(-TR)	Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4 (-Text Revision)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	European Medicines Agency = Agence Européenne pour l'Évaluation du Médicament
EPP	Évaluation des Pratiques Professionnelles
EPU	Enseignement Post-Universitaire
EULAR	European League Against Rheumatism
Fentanyl TD	Fentanyl transdermique
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

FMC	Formation Médicale Continue
FPC	Formation Professionnelle Conventiionnelle
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	International Association for the Study of Pain
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
LI	Libération Immédiate
LP	Libération Prolongée
MEP	Mode d'Exercice Particulier
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SETD	Société d'Étude et de Traitement de la Douleur
SFETD	Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur
SFSP	Société Française de Santé Publique
URCAM	Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie

1 INTRODUCTION

L'année 1986 a marqué un tournant dans la prise en charge de la douleur : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) faisait alors de celle-ci une de ses priorités, publiant en particulier une échelle thérapeutique antalgique par paliers (élaborée en 1984), pour le traitement des douleurs cancéreuses, érigeant la morphine au troisième palier, celui des antalgiques les plus puissants [1].

À la même époque, en France, la douleur est devenue une question de santé publique, avec la publication de la circulaire relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale, dite « circulaire Laroque » [2]. Dès 1991, un groupe de travail proposait de définir les différentes structures spécialisées dans le traitement de la douleur, leur organisation et leurs fonctions [3]. La douleur a été retenue comme thème de formation continue des médecins généralistes en 1993. La circulaire de 1994 relative à l'organisation des soins et la prise en charge des douleurs chroniques définissait la douleur chronique, les principes de sa prise en charge, notamment le rôle du médecin traitant, et l'organisation des structures spécialisées dans l'évaluation et le traitement de la douleur [4]. L'identification de ces structures a été initiée au début de l'année 1998 [5], en préalable à la mise en place du plan national de lutte contre la douleur [6] qui allait permettre leur financement. Cependant ces structures demeurant encore difficilement accessibles et mal connues du public mais aussi des médecins libéraux, le second plan national de lutte contre la douleur a émis des recommandations à propos des établissements de santé (accréditation, guide méthodologique) et hors établissement (réseau expérimental d'évaluation et de traitement de la douleur chronique) afin d'améliorer l'accès de la personne souffrant de douleurs chroniques « rebelles » aux structures spécialisées [7].

Enfin, dans le cadre de la structuration de la filière des soins de la douleur, prévue par l'actuel plan de lutte contre la douleur [8], particulièrement en raison des disparités régionales de prise en charge, des recommandations sont récemment parues [9], visant théoriquement à favoriser la mise en œuvre de parcours de soins adaptés pour les patients souffrant de douleurs chroniques. La prise en charge de la douleur chronique constitue donc toujours bien une priorité de santé publique.

Parallèlement, des recommandations « labellisées » ont été publiées sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur [10-24], en particulier l'usage des opioïdes forts, notamment dans le cadre de la pathologie cancéreuse [10, 17, 18] et de la fin de vie [16], ce qui a permis une plus large utilisation de ces traitements, objectivée par l'augmentation de leur consommation [25, 26] qui ne reflète cependant pas nécessairement la qualité de la prise en charge de la douleur [8].

Ainsi, s'il existe désormais un très large consensus autour de l'utilisation des opioïdes forts pour le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère, qu'elles soient aiguës, post-opératoires ou post-traumatiques, liées à une pathologie cancéreuse, au VIH ou survenant en fin de vie, il n'en va pas de même de leur usage au cours des pathologies chroniques non cancéreuses (hors VIH), qu'il s'agisse de leur efficacité à court et long termes ou de leur sécurité d'emploi.

Ces questions font l'objet de nombreuses publications dans la littérature scientifique internationale, où elles sont sujettes à controverses, surtout depuis que l'utilisation des opioïdes forts s'est libéralisée, principalement dans les pays anglo-saxons mais aussi au

Danemark. Certaines concluent à leur efficacité antalgique à court et moyen termes [27-29], voire à long terme [30] dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC), y compris sur les douleurs neuropathiques [31] où ils sont désormais intégrés dans plusieurs recommandations [32-36] ; d'autres sont plus circonspectes [37], d'autant plus que les opioïdes forts n'ont pas vraiment fait la preuve de leur efficacité en terme d'amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie [30].

La sécurité d'emploi des opiacés fait l'objet d'une importante évaluation, notamment leurs conséquences à long terme, dont leurs effets endocrinologiques [38-40] et immunomodulateurs [41, 42]. Un intérêt particulier a par ailleurs été porté sur le risque d'usage problématique (abus, mésusage, toxicomanie, etc.), avec un éclairage nouveau devant la recrudescence des cas d'abus aux États-Unis, touchant notamment la consommation d'oxycodone [43-45], abus pour lesquels la firme y commercialisant l'OXYCONTIN® a été tenue en partie responsable, en raison d'une stratégie commerciale agressive et trompeuse. L'incidence de ces usages inadéquats reste cependant sujette à caution. Jusqu'à assez récemment, le risque de dépendance psychique / addiction était considéré comme bas, de l'ordre de 5% [46], voire négligeable, à 0,03% [47]. Il demeure en fait mal évalué. Une récente revue de la littérature [48] rapportait en effet une prévalence allant de 0% à 50%. Ces chiffres varient en effet selon les critères diagnostiques retenus (et en partie en raison des confusions dans la terminologie [49]) et les populations étudiées, de nombreuses études excluant d'ailleurs les patients considérés à risque d'usage problématique [30] ; de plus, les études sont la plupart du temps limitées dans le temps, inférieures à 16 semaines, et pas toujours contrôlées, ce qui limite d'autant la portée des constatations.

Devant cette accumulation de preuves montrant l'intérêt des antalgiques de palier III, dans la pathologie non cancéreuse, au moins chez certains patients, des recommandations françaises ont été élaborées pour encadrer a minima leur prescription, dans le cadre initialement restreint de la pathologie rhumatologique, avec les recommandations de Limoges en 1999 [50] puis de l'ANAES en 2000 [13]. En 2004, l'AFSSAPS publiait une mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des DCNC [20] et très récemment, en 2010, la SFETD a publié des recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques qui incluaient les opioïdes forts dans ses stratégies thérapeutiques [36].

La prescription des opioïdes forts semble donc désormais légitimée dans le traitement des DCNC, pour certains patients, et de plus en plus encadrée par des recommandations officielles. Mais qu'en est-il vraiment au cabinet des médecins généralistes, dont la formation initiale sur la prise en charge de la douleur a souvent été limitée [25, 51, 52] ? Ces recommandations encadrent-elles vraiment leurs prescriptions au quotidien ? Une étude sur les DCNC chez l'adulte, en Ile-de-France, réalisée en 2002 par l'URCAM [53] et ayant pour buts la description des patients douloureux chroniques, les difficultés rencontrées par les médecins et l'évaluation de leur pratique en comparaison des recommandations de l'ANAES, notait que 49% des prescripteurs (médecins généralistes et spécialistes) déclaraient ne pas connaître ces recommandations et que 60% de ceux qui les connaissaient éprouvaient des difficultés à les appliquer. Par ailleurs, dans un récent article [54], le centre de traitement et d'évaluation de la douleur de Reims s'est fait l'écho d'une relative méconnaissance des recommandations sur l'usage des opioïdes et du refus de reconnaître les effets délétères de certaines pratiques et appelait à un surcroît de vigilance, de prudence, face à une iatrogénie sous-estimée.

Mon travail avait pour objectifs :

- ⇒ **d'évaluer les connaissances théoriques des médecins généralistes et leurs pratiques de prescription des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses en les confrontant aux recommandations ;**
- ⇒ **d'étudier leur expérience autour de cette prescription ;**
- ⇒ **d'analyser leur opinion sur cette prescription.**

Le champ de cette étude se limitait à la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte (hors SIDA).

2 RAPPELS ET MISES AU POINT

2.1 Douleur

2.1.1 Définitions et concepts

La définition de la douleur qui paraît la plus pertinente et qui fait d'ailleurs référence au plan international est celle proposée par Merskey et reprise par l'International Association for the Study of Pain (IASP) : c'est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion [55].

Cette définition reconnaît le caractère subjectif de la sensation douloureuse mais également sa complexité. Elle évite de faire une liaison directe entre stimulus et douleur et considère que l'absence de lésion physique décelable ne doit pas discréditer le discours du patient qui dit souffrir. La douleur existe dès lors que la personne affirme la ressentir, qu'une cause soit identifiée ou non. On pourrait la résumer ainsi : « est douleur ce que le patient dit être une douleur ».

2.1.1.1 Douleur aiguë

La définition que l'on peut retenir est celle adoptée dans la circulaire DGS/DH/DAS n° 99/84 du 11 février 1999 [56] : il s'agit d'une sensation vive et cuisante, qui s'inscrit dans un tableau clinique d'évolution rapide. Les exemples de douleurs aiguës sont classiquement les douleurs post-opératoires, les douleurs viscérales abdominales ou pelviennes qui peuvent être des urgences chirurgicales ou qui peuvent simuler des tableaux d'urgences opératoires (elles sont alors dites pseudo-chirurgicales), les douleurs de fracture, les douleurs du travail en obstétrique et toutes les douleurs aiguës secondaires à une pathologie médicale (neurologie, rhumatologie, etc.).

La douleur aiguë est donc caractérisée par son intensité, sa brutalité et son caractère limité dans le temps, transitoire, destinée à disparaître dès le retour à l'état antérieur du tissu endommagé. C'est un signal d'alarme ayant pour but la préservation de l'intégrité de l'organisme.

2.1.1.2 Douleur chronique

Il existe de nombreuses définitions et si les premières s'attachaient essentiellement à la dimension temporelle, l'élaboration de nouveaux modèles de plus en plus complexes a apporté autant d'approches multidimensionnelles d'un symptôme qui s'est mué en syndrome clinique à part entière.

Ainsi, l'IASP la définissait en 1986 comme une douleur sans valeur biologique apparente persistant au-delà du délai normal de cicatrisation (généralement 3 mois) [55]. En 1990, Bonica proposait de la définir comme une douleur persistant un mois au-delà de l'évolution habituelle d'une pathologie aiguë ou au-delà d'un temps raisonnable nécessaire à la guérison d'une lésion [57]. En 1992, l'OMS proposait de ne retenir le diagnostic qu'au-delà de 6 mois d'évolution [58].

En 1997, l'American Society of Anesthesiologists (ASA) la définissait comme une douleur persistante ou épisodique, d'une durée ou d'une intensité qui affecte de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne [59]. On relève ici que le concept de douleur chronique sous-entend d'autres dimensions et qu'il fait appel à une notion de douleur destructrice, inutile, ayant perdu son rôle d'alerte initiale, avec des répercussions majeures et multiples sur le vécu de l'individu : la douleur « envahit le patient ».

Dans ses recommandations de 1999 sur l'évaluation et le suivi de la douleur chronique chez l'adulte, le groupe de travail de l'ANAES tenait compte des définitions de l'IASP, de l'OMS et de l'ASA, associant à la notion d'évolution temporelle celle d'impact négatif sur l'individu et retenait, comme définition de la douleur chronique, une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en terme évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne [11].

Pour toutes les affections douloureuses, le caractère « chronique » peut être lié au caractère permanent et évolutif de l'affection, aux interférences émotionnelles, cognitives et relationnelles, à la difficulté de la reconnaissance et de l'écoute de ces « autres » dimensions, à l'inefficacité du traitement, etc. [9].

De nombreux systèmes participent au phénomène de la douleur (sensoriel, moteur, autonome, affectif, etc.), ce qui justifie une prise en charge de la personne douloureuse plus que de sa douleur et donc une approche sur un autre modèle que le modèle biomédical traditionnel. Plusieurs modèles conceptuels, dont le modèle biopsychosocial de la douleur, permettent de décrire la douleur chronique, à chaque fois dans une approche multidimensionnelle [9, 60].

2.1.1.3 Comparaison entre la douleur aiguë et la douleur chronique [61, 62]

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Signification biologique	Signal d'alarme : protection de l'intégrité de l'organisme, utile, participe au diagnostic	Douleur maladie : inutile, pas de fonction ni d'objectif biologique, destructrice
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Multifactoriel
Réactions somato-végétatives	Réactionnelles	Habituation ou entretien (cercle vicieux)
Retentissement psychologique	Anxiété éventuelle	Anxiété - Dépression
Comportement	Réactionnel	Appris - renforcé
Modèle de compréhension	Médical classique	Pluridimensionnel (somato-psychosocial)
Valeur sémiologique	Symptomatique	Maladie à part entière
Objectif thérapeutique	Curatif - traitement de la cause	Réadaptatif – traitement de la douleur

2.1.1.4 Syndrome douloureux chronique

Le concept de « syndrome de douleur chronique » tente de montrer la complexité du phénomène douloureux chronique, devenu une maladie à part entière, et de sa prise en charge. Cette notion avait déjà été appréhendée par Leriche dès 1936 avec son concept de douleur-maladie [63].

Définition retenue par l'HAS [9]

Il s'agit d'un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. Il y a douleur chronique, quelles que soient sa topographie et son intensité, lorsque la douleur présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- ⇒ persistance ou récurrence ;
- ⇒ durée au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois ;
- ⇒ réponse insuffisante au traitement ;
- ⇒ détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail.

La douleur peut être accompagnée :

- ⇒ de manifestations psychopathologiques ;
- ⇒ d'une demande insistante par le patient de recours à des médicaments ou à des procédures médicales souvent invasives, alors qu'il déclare leur inefficacité à soulager ;
- ⇒ d'une difficulté du patient à s'adapter à la situation.

2.1.1.5 L'évolution de la douleur aiguë au syndrome douloureux chronique : le modèle en trois stades de Gatchel et Weisberg [64, 65]

Ce modèle permet d'appréhender l'évolution de la douleur aiguë vers le syndrome de douleur chronique.

Le premier stade est associé à des réactions émotionnelles telles que la peur, l'anxiété et l'inquiétude, conséquences de la perception de la douleur durant la phase aiguë. La douleur est en principe liée à un dommage corporel. La concordance entre la sévérité des lésions et les émotions sous-jacentes représente un facteur pronostique important. Si la situation persiste au-delà d'un certain temps (2 à 4 mois), elle peut évoluer vers un second stade caractérisé par un répertoire plus large de réactions comportementales inappropriées telles qu'impuissance, dépression, colère, détresse, somatisation, etc.. La forme que prennent ces réactions dépend essentiellement de la personnalité de l'individu et de ses milieux socio-économique et culturel. Ce second stade consiste en une exacerbation inadaptée de traits de personnalité préexistants dans une tentative de faire face à – ou d'apprendre à vivre avec – la douleur persistante.

Si ces réactions comportementales inappropriées ne sont pas résolues, le patient évolue vers le troisième stade qui peut être vu comme la résignation ou l'adoption d'un « rôle de malade ». Ce rôle va lui permettre d'évincer les responsabilités normales et les obligations sociales

auxquelles il ne peut plus faire face. Au cours de ce stade, la relation entre les composantes neurobiologiques du syndrome de douleur chronique et les manifestations comportementales devient de moins en moins précise. Au contraire, les variables cliniques et paracliniques sont non seulement de pauvres indicateurs de l'état douloureux chronique, mais ils sont de faibles indicateurs de l'évolution de celui-ci. Ces faits ne doivent pas inciter à négliger les données cliniques mais doivent mettre en garde contre l'idée qu'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques est la condition sine qua non pour assurer une prise en charge effective de la douleur chronique. Les compensations diverses, y compris financières, sont autant de facteurs de démotivation à une réintégration sociale.

Un autre obstacle important au retour à un rôle normal, et qui s'installe souvent de manière insidieuse durant ce troisième stade, est le syndrome de déconditionnement qui devient un facteur de morbidité à part entière. Son interaction avec les manifestations comportementales est complexe dans la mesure où ce syndrome va invariablement accroître l'incapacité fonctionnelle et générer ou amplifier les affects négatifs. Il s'exprime spécialement en l'absence de pathologie manifeste.

2.1.1.6 Fréquence

La prévalence des douleurs chroniques non cancéreuse reste difficile à évaluer, les chiffres obtenus varient grandement selon les populations étudiées, les définitions et les seuils de douleur retenus. Dans une revue systématique de 2002, Ospina et Harstall retrouvaient des valeurs allant de 10 à 55% [66]. Une vaste étude téléphonique effectuée en 2003 dans 15 pays européens et Israël retrouvait une prévalence de 19% de patients présentant des douleurs évoluant depuis plus de 6 mois, cotées au minimum à 5 sur 10 sur une échelle numérique ; le cancer ne représentait que 1% des étiologies douloureuses ; en France, la DCNC concernait 15% des personnes interrogées [67].

2.1.2 Mécanismes de la douleur

2.1.2.1 Douleur organique

2.1.2.1.1 Douleur nociceptive [62]

La douleur nociceptive (ou par excès de nociception) résulte d'une hyperstimulation par un processus lésionnel (tumoral, traumatique, dégénératif, immuno-allergique, infectieux, ischémique, etc.) des récepteurs périphériques (cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux). Ce type de douleur nécessite l'intégrité des systèmes de transmission et d'intégration de la douleur. On distingue classiquement la douleur mécanique, augmentée par les mouvements, de la douleur inflammatoire, plus importante la nuit. La douleur nociceptive est habituellement accessible aux antalgiques classiques.

2.1.2.1.2 Douleur neuropathique [68]

La douleur neuropathique est une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux [69]. L'origine de la douleur peut être traumatique, tumorale, dégénérative, vasculaire, toxique, métabolique, iatrogène, immunologique, infectieuse, etc.. On distingue les douleurs neuropathiques périphériques des douleurs neuropathiques centrales selon la localisation de la lésion ou du dysfonctionnement. Sa topographie est habituellement systématisée, en rapport avec les lésions neurologiques.

Une douleur neuropathique peut être :

- ⇒ spontanée et permanente : brûlures continues, sensation de froid douloureux, impression de compression ;
- ⇒ spontanée et paroxystique : décharges électriques, fulgurante en éclair, coup de poignard – ce type de douleur survient souvent par séries pendant plusieurs minutes se répétant à intervalles variables ;
- ⇒ provoquée :
 - allodynie : sensation douloureuse provoquée par une stimulation normalement non douloureuse ;
 - hyperalgésie : majoration anormale de la sensation douloureuse provoquée par une stimulation qui en condition normale n'induit pas une telle intensité.

La douleur neuropathique peut être accompagnée de sensations anormales non douloureuses (paresthésies, prurit, sensation d'engourdissement, de froideur) et / ou d'un déficit sensitif (tact superficiel, thermo-algique).

2.1.2.1.3 Douleur mixte

Il s'agit d'une douleur associant les deux types de mécanismes, nociceptif et neuropathique.

2.1.2.2 Douleur psychogène [9, 62, 70]

L'origine psychogène de la douleur est toujours difficile à reconnaître et nécessite une attention particulière à la recherche, même si, dans certains cas où la présentation clinique est luxuriante, imprécise ou variable, atypique, on peut rapidement la suspecter. Mais comme le précise la CIM-10, il peut être difficile d'affirmer l'origine psychologique de ces troubles même quand elle paraît très probable. L'origine psychogène d'une douleur ne se limite pas à un diagnostic de non organicité ; son affirmation doit reposer sur une sémiologie psychopathologique positive et, en l'absence d'arguments en faveur d'une cause psychologique, le diagnostic doit rester provisoire, et on doit poursuivre les explorations somatiques et psychologiques ; de plus, il est important de réaliser précocement le diagnostic d'une pathologie psychiatrique à l'origine de la douleur chronique ; en effet, les états dissociatifs ayant déjà évolué depuis plus d'un ou deux ans sont souvent résistants à tout traitement.

Une douleur peut se rencontrer dans des pathologies psychiatriques bien définies qu'elles soient du registre de la névrose ou de la psychose. La référence aux critères diagnostiques de la classification CIM-10 peut être d'une aide précieuse. Il peut y être associé des symptômes du registre de l'anxiété ou de la dépression. L'aide d'un spécialiste dans l'évaluation des troubles psychiatriques sera nécessaire dans le cas où aucune entité psychopathologique n'émerge après l'évaluation initiale et où le praticien reste convaincu d'une origine psychogène à la plainte douloureuse chronique.

2.1.2.3 Douleur idiopathique [62]

Quand on ne retrouve pas de lésion organique ni de cause psychogène, la douleur peut être définie comme idiopathique. Dans ces cas, la description peut entrer dans un tableau stéréotypé évoquant un cadre sémiologique précis (céphalée de tension, glossodynies, etc.). Le mécanisme physiopathologique de ces tableaux reste imparfaitement élucidé.

2.1.3 Composantes de la douleur

2.1.3.1 Composante sensori-discriminative [11, 71]

Elle correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent le décodage de la qualité (brûlure, décharges électriques, torsion, etc.), de la durée (brève, continue, etc.), de l'intensité, de la localisation des messages nociceptifs et des facteurs aggravants ou soulageants. En comparaison avec d'autres systèmes sensoriels, les performances du décodage des messages nociceptifs sont limitées. Ce décodage n'est pas strictement proportionnel au stimulus et varie beaucoup selon les individus, voire chez un même individu selon les contextes. La douleur peut manquer, même à un stade très avancé, dans le cancer par exemple, ou apparaître en l'absence de lésion anatomique évidente. On connaît la localisation imprécise des douleurs profondes, en particulier viscérales, et le phénomène de douleur projetée (dont la douleur référée).

Du fait de ces caractéristiques sensorielles, certains auteurs considèrent que la douleur se rapproche plus de la perception d'un état de besoin comme la faim ou la soif plutôt que d'un système sensoriel comme la vision ou l'audition. L'écoute attentive de la sémiologie douloureuse est une étape indispensable de l'évaluation de tout malade. Lorsque cet élément de base manque, il peut être impossible de décider une stratégie appropriée pour un malade, même si l'on connaît par ailleurs le diagnostic somatique.

2.1.3.2 Composante affective et émotionnelle [11, 71]

Si la douleur occupe une place particulière parmi les perceptions, c'est en raison de sa composante affective particulière qui fait partie intégrante de l'expérience douloureuse et lui confère sa tonalité désagréable, agressive, pénible, difficilement supportable. Et si la douleur intense impose un traitement symptomatique, c'est à cause de ce retentissement sur l'individu ; émousser la tonalité affective d'une douleur peut déjà être une forme de succès du traitement. Cette composante est déterminée, non seulement par la cause de la douleur elle-même, mais également par son contexte de survenue.

La signification de la maladie pour le patient, l'incertitude quant à son évolution, sont des facteurs qui vont moduler cette composante qui peut se prolonger vers des états émotionnels comme l'anxiété ou la dépression. Cette proximité explique une règle d'approche de tout patient douloureux qui est d'évaluer systématiquement les niveaux d'anxiété et de l'humeur, ainsi que de rechercher un éventuel trouble de la personnalité, ces éléments influençant l'efficacité des thérapeutiques et le comportement douloureux.

2.1.3.3 Composante cognitive [11, 71]

Le terme cognitif désigne un ensemble de processus mentaux susceptibles d'influencer une perception (ici la douleur) et les réactions comportementales qu'elle détermine : processus d'attention et de diversion de l'attention, interprétations et valeurs attribuées à la douleur, anticipation, références à des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées (« savoir » sur la douleur), décisions sur le comportement à adopter.

Depuis les observations de Beecher [72], on connaît l'influence de la signification accordée à la maladie sur le niveau d'une douleur : en étudiant comparativement deux groupes de blessés, militaires et civils, qui présentaient des lésions en apparence identiques, les militaires réclamaient moins d'analgésiques. L'explication de cette différence serait que, dans les deux

groupes, le traumatisme et son contexte revêtent des significations tout à fait différentes : comparativement positives pour les militaires (vie sauve, fin des risques du combat, bonne considération du milieu social, etc.), comparativement négatives pour les civils (perte d'emploi, pertes financières, désinsertion sociale, etc.). Mais beaucoup d'autres facteurs peuvent intervenir, notamment socioculturels, dont la maîtrise du langage qui permet à la fois une meilleure expression de la douleur auprès des médecins, mais aussi une meilleure maîtrise scientifique. Beaucoup de travaux expérimentaux ont montré qu'une même stimulation nociceptive aboutissait à des évaluations subjectives différentes lorsqu'on manipulait des facteurs d'anticipation, de diversion, voire des leurres d'annonce des stimuli.

2.1.3.4 Composante comportementale [11, 71]

La composante comportementale englobe l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables chez la personne qui souffre (plaintes, mimiques, postures antalgiques, impossibilité de maintenir un comportement normal, réponses neurovégétatives et neuroendocriniennes, etc.). Ces manifestations peuvent apparaître comme réactionnelles à une douleur perçue. Elles constituent des indices reflétant l'importance du problème de la douleur (proportionnelles à l'intensité de la douleur). Elles assurent aussi une fonction de communication avec l'entourage, conférant à la douleur une dimension relationnelle particulière. Les apprentissages antérieurs, fonction de l'environnement familial et ethnoculturel, de standards sociaux liés à l'âge et même au sexe, sont susceptibles de modifier la réaction actuelle d'un individu. Les réactions de l'entourage (familial, professionnel, soignant) peuvent interférer avec le comportement du malade douloureux et contribuer à son entretien. Les déterminants des composantes cognitive, affective et émotionnelle permettent donc de comprendre que des patients souffrant d'une douleur selon le même processus physiopathologique ne se comportent pas de la même façon.

2.2 Évolution de l'organisation des structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique rebelle et plans nationaux de lutte contre la douleur

Avant la création des premières structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique rebelle¹, la reconnaissance et la prise en charge de la douleur chronique en France étaient encore balbutiantes : la priorité était donnée aux traitements à visée étiologique, la notion de multidisciplinarité était très peu répandue, en particulier dans la collaboration entre médecins somaticiens et psychiatres. La recherche sur la douleur n'était pas encouragée, les formations universitaires sur la douleur chronique étaient absentes.

2.2.1 La circulaire DGS/DH n° 94-3 relative à l'organisation de la prise en charge de la douleur chronique

Cette circulaire a défini des principes et des modalités de prise en charge de la douleur chronique : rôle du médecin traitant au domicile et / ou en lien avec les établissements de santé et rôle des structures spécialisées définies par la circulaire. En particulier, elle distinguait quatre types d'activités pour ces structures :

- ⇒ évaluation et orientation thérapeutique, sur demande du médecin traitant pour avis diagnostique et thérapeutique ;

¹ Ces structures seront également par la suite nommées structures « douleur ».

- ⇒ traitement et suivi à long terme, en collaboration avec le médecin traitant ainsi qu'avec les services de soins et d'hospitalisation à domicile ;
- ⇒ enseignements auprès des autres services et des médecins ;
- ⇒ recherche fondamentale et appliquée.

Elle précisait les modes d'organisation en équipes mobiles d'intervention pluridisciplinaires, pour certaines disposant ou pouvant accéder à des lits d'hospitalisation, et en pôles de référence hospitalo-universitaires à triple mission de soins, de recherche et d'enseignement.

2.2.2 La circulaire DGS/DH n° 98-47 relative à l'identification des structures de lutte contre la douleur chronique rebelle

Cette circulaire distinguait trois types de structures :

- ⇒ les consultations pluridisciplinaires au sein des établissements de santé, publics et privés, représentant le maillon essentiel ;
- ⇒ les unités pluridisciplinaires mettant en œuvre des thérapeutiques nécessitant l'accès à l'utilisation d'un plateau technique et / ou à des lits en hospitalisation ;
- ⇒ les centres pluridisciplinaires au sein des centres hospitalo-universitaires ayant, entre autres missions, celle d'enseignement et de recherche sur le thème de la douleur.

2.2.3 Le programme national de lutte contre la douleur 1998-2000 [6]

Afin d'améliorer la prise en charge de la douleur, ce premier programme initié dès 1998 et s'inscrivant dans une politique d'amélioration de la qualité des soins, définissait trois priorités :

- ⇒ la prise en compte de la demande du patient douloureux ;
- ⇒ le développement de la lutte contre la douleur dans les établissements de santé et les réseaux de soins ;
- ⇒ l'information et la formation des professionnels de santé.

2.2.3.1 Les réalisations

- ⇒ l'information des patients a été développée au moyen notamment d'un « carnet douleur » et d'une campagne publicitaire (qui a laissé peu de souvenirs hormis le slogan « la douleur n'est pas une fatalité ») ;
- ⇒ de nouvelles structures de prise en charge de la douleur chronique ont vu le jour (consultations, unités et centres au nombre de 96 en 2001) ;
- ⇒ la formation initiale des professionnels de santé a été renforcée (modules sur la lutte contre la douleur et les soins palliatifs au programme du 2^{ème} cycle de médecine) et leur formation spécifique développée (diplômes universitaires et capacités d'évaluation et traitement de la douleur) ; l'offre de formation continue a été multipliée par trois ;
- ⇒ un million d'échelles visuelles analogiques ont été distribuées ;
- ⇒ plus de 5000 pompes d'analgésie auto-contrôlée (PCA) étaient alors disponibles, en particulier pour la prise en charge post-opératoire des patients ;
- ⇒ le carnet à souche a été remplacé par des ordonnances « sécurisées » afin de favoriser la prescription des antalgiques majeurs ; la durée maximale de prescription des

stupéfiants a été portée pour les plus utilisés de 7 à 28 jours ; certains traitements sont sortis de la réserve hospitalière et de nouvelles formes pédiatriques d'antalgiques ont été mises au point ;

- ⇒ la rédaction de protocoles de prise en charge de la douleur a été encouragée afin de permettre aux infirmiers de prendre l'initiative de l'administration d'antalgiques ;
- ⇒ plusieurs recommandations et publications de sociétés savantes « labellisées » ont vu le jour [11-13, 73] ; l'utilisation des antalgiques avait progressé ; ainsi les ventes d'antalgiques de paliers II avaient-elles progressé de 8% par an depuis 1996, celles des antalgiques de paliers III, de 16% en 1999 et de 20% en 2000.

2.2.3.2 Les limites

Si l'évaluation de ce plan de lutte réalisée en 2001 par la Société Française de Santé Publique [74] a montré que l'objectif d'instaurer « une culture de la lutte contre la douleur » avait été en partie atteint, et ce, davantage dans le milieu infirmier que médical, elle soulignait aussi plusieurs limites aux actions entreprises :

- ⇒ la relative méconnaissance des structures « douleur » par le public mais également par les médecins libéraux, avec des délais d'attente pour une première consultation parfois très longs, de plusieurs mois hors urgence ;
- ⇒ la faible utilisation des outils de référence, notamment pour l'évaluation de l'intensité de la douleur, en particulier chez l'enfant et la personne âgée ;
- ⇒ la faible utilisation des médicaments opioïdes encore souvent réservés aux situations de fin de vie, avec comme freins majeurs le manque de connaissance des produits (peur de la dépendance, du surdosage, des effets secondaires, etc.), les représentations associées, mais aussi une mauvaise information sur les modalités de prescription et des procédures encore trop complexes ;
- ⇒ la formation pratique des médecins dans le domaine de la douleur encore insuffisante ;
- ⇒ l'utilisation insuffisante des protocoles de prise en charge de la douleur ;
- ⇒ l'absence de la prise en charge psychosociale de la douleur et d'utilisation de méthodes non pharmacologiques.

2.2.4 Le plan quadriennal de lutte contre la douleur 2002-2005 [7]

Ce nouveau plan, qui s'inscrivait dans la continuité du précédent, visait à poursuivre l'amélioration de la prise en charge de la douleur chronique « rebelle », but auquel s'ajoutaient trois nouvelles priorités :

- ⇒ prévenir et traiter la douleur provoquée par les soins, les actes quotidiens et la chirurgie ;
- ⇒ mieux prendre en charge la douleur de l'enfant ;
- ⇒ reconnaître et traiter la migraine.

Cinq objectifs étaient définis :

- ⇒ associer les usagers par une meilleure information afin :
 - de permettre à tout patient d'avoir accès à une information précise et compréhensible sur la prise en charge de la douleur notamment avant un acte douloureux et une intervention chirurgicale ;

- d'informer les personnes souffrant de migraines et de céphalées chroniques des possibilités de prise en charge ;
 - de faire connaître les structures de prise en charge de la douleur chronique rebelle.
- ⇒ améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques à des structures spécialisées afin :
- d'améliorer la réponse en soins pour les patients douloureux chroniques ;
 - d'identifier, au plan régional les praticiens (libéraux ou hospitaliers) et les structures qui peuvent et souhaitent prendre en charge les patients migraineux.
- ⇒ améliorer l'information et la formation des personnels de santé afin de donner aux soignants les moyens de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement de la douleur.
- ⇒ amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur afin d'inciter tous les établissements de santé à la mise en œuvre 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 et l'enfant.
- ⇒ renforcer le rôle infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée afin :
- de consolider le rôle des infirmiers dans la lutte contre la douleur ;
 - de poursuivre la mise en place de la formation continue des infirmiers ;
 - d'intégrer au sein des établissements de santé des infirmiers référents douleur.

Ce nouveau plan recensait 32 consultations pluridisciplinaires, 41 unités et 23 centres de prise en charge de la douleur chronique, avec des disparités régionales (49 départements ne disposaient d'aucune consultation et 8 régions d'aucun centre). Il était ainsi prévu de créer 49 consultations, 8 centres, 20 postes de praticiens hospitaliers et un centre expérimental de référence sur la migraine de l'enfant. Le guide publié par le ministère de la Santé en 2002 prévoyait dans chaque établissement de santé public et privé la mise en place d'un comité de lutte contre la douleur (CLUD), avec comme mission de proposer à la conférence médicale d'établissement et à la commission du service de soins infirmiers « des objectifs et actions qui devront s'inscrire dans le projet médical et de soins infirmiers de l'établissement de santé ».

Ce comité a pour rôle :

- ⇒ de proposer, à partir de l'existant, des objectifs en terme d'amélioration ;
- ⇒ de proposer, organiser, coordonner, évaluer les actions ;
- ⇒ de promouvoir les actions de formation continue des personnels et donner son avis sur les projets d'acquisition de dispositifs médicaux et matériels nécessaires au traitement de la douleur ;
- ⇒ d'assurer la liaison avec la prise en charge des soins palliatifs et les autres problématiques transversales de soins ;
- ⇒ d'établir un bilan annuel des actions engagées ;
- ⇒ d'informer des résultats des actions entreprises dans ce domaine.

A l'issue de ce plan, dont il n'a pas été publié officiellement d'évaluation globale (annoncée pourtant pour le second trimestre 2006), on pouvait retenir, parmi toutes les actions menées, quatre programmes particuliers [8, 75] :

- ⇒ l'amélioration de l'information des usagers avec la diffusion du « contrat d'engagement contre la douleur », remis au patient hospitalisé, qui constitue une brochure d'informations sur la prévention, le soulagement et le traitement de la douleur ;
- ⇒ le renforcement de la prise en charge de la douleur chronique rebelle avec plus de 100 structures de prise en charge de la douleur chronique créées en 5 ans ; un « centre de la migraine de l'enfant », doté d'une activité de consultation, a été créé avec pour mission de développer l'information et la formation des professionnels et d'animer un réseau régional de correspondants ;
- ⇒ l'amélioration de la prise en charge de la douleur dans les établissements de santé avec l'intégration d'une référence « douleur » dans la certification des établissements de santé, la diffusion du guide « Organiser la lutte contre la douleur dans les établissements de santé » qui propose une aide méthodologique et des orientations pour la mise en place d'une stratégie cohérente et concertée de lutte contre la douleur, l'élaboration d'indicateurs permettant d'évaluer la traçabilité (de l'évaluation) de la douleur dans les établissements de santé dans le cadre du projet COMPAQH (Coordination pour la mesure et l'amélioration de la qualité hospitalière). Le développement des soins de support a permis d'engager une réflexion sur l'organisation et la prise en charge des symptômes ainsi que des besoins somatiques, psychologiques, sociaux du malade tout au long de sa maladie ;
- ⇒ l'amélioration de l'information et de la formation des professionnels de santé avec :
 - la diffusion, en 2004, du mémento « *La Douleur en Questions* » [76] qui réunissait les connaissances pratiques nécessaires à une prise en charge au quotidien de la douleur, destiné aux professionnels de santé, hospitaliers et libéraux ;
 - la création du Centre National de Ressources de la Douleur (CNRD) [77] qui a une mission d'appui scientifique et technique en matière d'information, d'enquête et de recherche clinique dans le domaine de la douleur ;
 - la publication de nombreuses recommandations [15 - 23], dont une mise au point sur le bon usage des opioïdes chez le patient douloureux non cancéreux en 2004 [20].

2.2.5 Le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 [8]

Ce troisième volet poursuit les initiatives précédentes concernant les douleurs des populations les plus vulnérables selon quatre priorités :

- ⇒ améliorer la prise en charge de la douleur des populations les plus vulnérables :
 - améliorer la prise en charge de la douleur provoquée par les soins pour les enfants et les adolescents, développer les formes pédiatriques d'antalgiques et mieux dépister et traiter les douleurs chroniques ;
 - diffuser des outils d'évaluation de la douleur et d'aide à la prescription pour les personnes handicapées, âgées et en fin de vie, et réaliser des formations de sensibilisation dans les établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes et les services de soins à domicile. L'accent est mis sur la prise en charge de la douleur psychologique de ces personnes et sur leur accompagnement lors de l'annonce du diagnostic (cancer, maladie d'Alzheimer...).

- ⇒ améliorer la formation pratique initiale et continue des professionnels de santé pour mieux prendre en compte la douleur des patients :
 - création d'un diplôme d'étude spécialisée complémentaire (DESC) sur la douleur et les soins palliatifs ;
 - mieux intégrer la douleur au sein du diplôme d'études spécialisées de médecine générale ;
 - inscrire ce thème dans le cadre de la formation professionnelle continue des médecins libéraux.
- ⇒ améliorer les modalités de traitements médicamenteux et d'utilisation des méthodes non pharmacologiques pour une prise en charge de qualité ; il est nécessaire de mieux connaître la consommation des antalgiques, de simplifier le circuit des substances exerçant un effet physiologique similaire à celui de la morphine, de déterminer les conditions de mise en œuvre des traitements à domicile, de prévenir les douleurs induites par les soins et de développer des traitements physiques ou des thérapeutiques psycho-corporelles ;
- ⇒ structurer la filière de soins de la douleur, en particulier pour la prise en charge des douleurs chroniques rebelles, permet de rendre plus efficace le dispositif, dans le parcours de soins, les réseaux de santé, la coopération interhospitalière et au sein des établissements sociaux et médico-sociaux, en valorisant et en renforçant les structures de prise en charge.

Parmi les réalisations de ce plan douleur, on peut retenir les suivantes :

- ⇒ un DESC « médecine de la douleur et médecine palliative » élaboré en collaboration par la SFAP a été officialisé par arrêté en janvier 2007 et mis en place pour l'année universitaire 2007-2008. L'apprentissage de la manipulation des opioïdes forts fait partie des thèmes communs obligatoires « traitements médicamenteux antalgiques et symptomatiques » [78]. On peut légitimement s'interroger sur l'intrication des thèmes de la médecine de la douleur et de la médecine palliative qui risque à nouveau de perpétuer l'association opiacés-douleur-fin de vie.
- ⇒ le fascicule « La Douleur en Questions » a été réédité en 2008 [79]. Toujours en 2008, l'HAS a élaboré des recommandations professionnelles sur la structuration de la filière de soins de la douleur [9].
- ⇒ la démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a également été étendue à la douleur, des référentiels sur l'évaluation de la douleur et la conduite de la surveillance du traitement de la personne âgée sont disponibles sur le site de l'HAS depuis septembre 2009 [80].

Parmi les projets de ce plan douleur qui intéresse directement le présent travail, un mémento sur les antalgiques de palier III, à destination des professionnels de santé hospitaliers et libéraux (médecins, pharmaciens, odontologistes, soignants) concernant la prescription, la titration, l'administration, le suivi et l'évaluation de la prescription de ces médicaments, devait être réalisé et diffusé d'ici 2007 ; cela n'a toujours pas été fait.

2.3 Règlements

2.3.1 La prescription de stupéfiants

Le décret relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance [81], visait à simplifier la prescription des stupéfiants. Il a supprimé le carnet à souches en 1999, le remplaçant par des ordonnances dites sécurisées. Il a également harmonisé, sauf exceptions, la durée de prescriptions des stupéfiants à 28 jours. Il a été complété, à cette fin, par l'arrêté du 20 septembre 1999 [82] par la suite modifié par les arrêtés des 20 octobre 2000, 15 juillet 2002 et 12 juin 2009 [83-85 ; annexe 1].

Une ordonnance de stupéfiants doit indiquer en toutes lettres : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations.

La délivrance du traitement peut être fractionnée : c'est le cas par exemple du fentanyl sous la forme de dispositif transdermique, dont la prescription est limitée à 28 jours et la délivrance fractionnée à 14 jours.

2.3.2 L'Autorisation de Mise sur le Marché

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un agrément de commercialisation pour une spécialité pharmaceutique, fabriquée industriellement, attribué par l'AFSSAPS ou par l'Agence Européenne pour l'Évaluation du Médicament (EMA). Cette autorisation est délivrée après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de la spécialité. Elle comprend :

- la décision du directeur de l'AFSSAPS (ou de la direction générale entreprise de la commission européenne) ;
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; il synthétise les informations notamment sur les indications thérapeutiques, contre-indications, modalités d'utilisation et les effets indésirables d'un médicament.
- les informations devant figurer sur le conditionnement ;
- la notice destinée au patient.

L'AMM est accordée pour des indications thérapeutiques précises et des modalités d'utilisation strictes. Elle résulte, dans ces limites d'indication et de mode d'emploi, d'une appréciation, par la commission de la transparence des effets thérapeutiques bénéfiques apportés face à des effets indésirables. Des risques ne sont acceptables que si le bénéfice attendu est majeur. A l'inverse, le bénéfice peut être faible si le risque est quasi nul.

L'AMM constitue pour le praticien un référentiel de prescription médicamenteuse mais il lui est toujours possible de prescrire hors du cadre de celle-ci.

2.3.3 La prescription hors AMM

2.3.3.1 Origines de la prescription hors AMM

De façon large, on peut définir une prescription hors AMM comme une prescription :

- ⇒ dans une indication différente de celles prévues par l'AMM ;

- ⇒ dont la posologie, la voie d'administration, la durée et / ou les modalités de surveillance ne sont pas conformes au RCP ;
- ⇒ chez des groupes de patients pour lesquels elle n'est pas prévue ou déconseillée.

Plusieurs facteurs permettent d'appréhender cette pratique médicale. On peut citer, par exemple, et de façon non exhaustive [86] :

- ⇒ l'ignorance de l'AMM exacte (indications, contre-indications, doses, interactions, voies d'administration) ;
- ⇒ l'information du médecin, à savoir, la littérature médicale publiée, les congrès scientifiques, les interactions professionnelles, la formation professionnelle continue ou les recommandations pour la pratique clinique ;
- ⇒ la progression rapide des connaissances médicales et pharmaceutiques qui explique aussi le décalage fréquemment observé entre ces dernières et l'AMM ;
- ⇒ l'influence des laboratoires pharmaceutiques, par leur refus de demande de modification du libellé d'indication ou bien par leurs pratiques promotionnelles auprès des praticiens, pouvant modifier les habitudes de prescription de ces derniers et suggérer l'utilisation hors AMM ;
- ⇒ l'existence de malades particuliers pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;
- ⇒ les limites du référentiel de l'AMM :
 - un libellé officiel trop restrictif, une information non absolue ne reflétant pas toutes les utilisations possibles du médicament ;
 - la rigueur des essais cliniques à l'origine de problèmes d'extrapolation des données de l'AMM à la population justifiant le traitement ;
 - des indications officielles peu précises expliquant certains dérapages d'utilisation et certaines difficultés de prescription ;
 - l'absence d'homogénéité des AMM de molécules voisines à l'origine de confusions ou d'extensions d'indications ;
 - la lourdeur et la lenteur de la procédure d'AMM à l'origine d'un retard sur les connaissances médicales ou au contraire, des indications officielles insuffisamment évaluées.

2.3.3.2 Bases légales de la prescription hors AMM

En pratique, la prescription hors AMM n'est pas illégale, il s'agit au contraire d'une liberté assurée par l'article L. 162-2 du code de sécurité sociale qui reconnaît que « *dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin (...)* » mais également par l'article L. 162-4 qui dispose que « *les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie sont tenus de le spécifier sur l'ordonnance* ». Cette notion de liberté de prescription est reprise par l'article 8 du code de déontologie médicale (article R. 4127-8 du code de la santé publique) qui dispose que « *dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance* ». Si cette

liberté est indiscutable, il existe pourtant des limites.

2.3.3.3 Limites de la liberté de la prescription hors AMM

On peut retenir trois limites principales :

- ⇒ la restriction par la loi de la prescription de certaines spécialités pharmaceutiques, par exemple, les médicaments ou les produits et prestations d'exception ;
- ⇒ le respect des données acquises de la science : rappelé par la jurisprudence [87] qui oblige le praticien à « *donner des soins, non pas quelconques (...), mais consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science* », ; ce respect est également exigé, à la fois par l'article 32 du code de déontologie médicale qui dispose que « *dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents* » (article R. 4127-32 du code de la santé publique) et par l'article L. 1110-5 du code de la santé publique pour lequel chaque patient a « *le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées* » ;
- ⇒ le domaine de compétence du praticien : « *si tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement (...), il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose* » (article 70 du code de déontologie médicale - article R. 4127-70 du code de la santé publique) ; ainsi, on pourrait s'interroger sur la prescription d'une spécialité pharmaceutique par un praticien dans un domaine de spécialité situé en dehors de son champ d'expertise habituel.

2.3.3.4 Conséquences de la prescription hors AMM

2.3.3.4.1 La responsabilité du médecin en cas de prescription hors AMM [86]

En cas d'incident suite à la prescription d'un médicament conforme à l'AMM, la responsabilité du praticien ne peut pas être retenue en théorie, par contre, en cas de litige, la prescription hors AMM peut constituer une faute professionnelle susceptible d'engager la responsabilité du praticien et donner lieu à des actions disciplinaires, administratives, civiles (dommages-intérêts) et pénales (amende, suspension d'exercice ou emprisonnement).

En plus du respect des trois limites énoncées ci-dessus, la prescription hors AMM doit se conformer aux obligations suivantes, qui constituent des précautions qui prennent toute leur valeur en cas de litige :

2.3.3.4.2 L'information du patient

L'obligation d'une information du praticien envers son patient « *doit être loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il propose* » (article 35 du code de déontologie médicale - article R. 4127-35 du code de la santé publique). Cette information « *porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont*

proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque (...) des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver » (article L. 1111-2 code de la santé publique). Il convient dans cette situation particulière d'informer le patient de la prescription hors AMM, des risques encourus par rapport aux bénéfices escomptés [88].

2.3.3.4.3 Le consentement du patient

« Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé » ; « aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment » (article L. 1111-4 code de la santé publique). Il s'agit d'un consentement libre, pleinement éclairé et exprès, qui doit être recueilli par le praticien préalablement à la prescription.

Bien que le consentement du patient ne soit soumis à aucune forme particulière, sauf cas particuliers (en recherche clinique par exemple), de même que pour l'obligation d'information, le praticien doit prouver en cas de litige qu'il a bien rempli ces obligations, et ce, par tout moyen : il peut, par exemple, faire remplir un formulaire de consentement à son patient.

2.3.3.4.4 La prise en charge par l'assurance maladie

Les spécialités pharmaceutiques ne peuvent être prises en charge ou donner lieu à remboursement par les caisses d'assurance maladie que si elles figurent sur la liste des médicaments remboursables, établie par arrêté ministériel (article L. 162-17 du code de la sécurité sociale). Ainsi, en dehors de cas exceptionnels (Autorisation Temporaire d'Utilisation, maladie orpheline), un médicament prescrit hors AMM est exclu du remboursement et *« les médecins sont tenus de signaler sur l'ordonnance (...) le caractère non remboursable des produits (...) qu'ils prescrivent »* (article L. 162-4 code de la sécurité sociale), en y portant la mention « Non Remboursable » ou « NR » et en informer le patient. De façon également exceptionnelle, le médecin conseil de la sécurité sociale peut, sous sa responsabilité propre, accepter le remboursement du traitement [89].

2.3.3.5 Cas particulier de la non prescription hors AMM d'une spécialité pharmaceutique pouvant bénéficier au patient

Dans la logique de l'article L. 1110-5 (*« toute personne a (...) le droit de (...) bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue (...) »*), la responsabilité du praticien pourrait théoriquement être recherchée s'il n'a pas prescrit un médicament hors AMM à son patient, alors qu'il aurait pu améliorer son état de santé ou le guérir [90] et que l'état des connaissances impose sa prescription. On peut citer l'exemple de l'association aspirine-clopidogrel après la mise en place d'une endoprothèse vasculaire dans le cadre de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, prescription recommandée par l'HAS en 2006 mais hors AMM [91].

2.4 Les opioïdes disponibles

Actuellement, sept opioïdes de palier III sont disponibles en médecine ambulatoire : buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone et péthidine. La méthadone est utilisée comme antalgique hors AMM dans le traitement de certaines douleurs rebelles, notamment en cancérologie [92]. Si l'on peut prescrire la péthidine en dehors du cadre de la douleur cancéreuse, il n'est pas recommandé de l'utiliser de façon prolongée en raison de la toxicité de ses métabolites. Quant à la buprénorphine, en dehors du cadre de la cancérologie, elle est indiquée dans le traitement des douleurs post-opératoires.

Seuls la morphine et le fentanyl à diffusion transdermique (fentanyl TD) sont indiqués dans le traitement de la DCNC et seule la morphine est remboursée. En effet, si la nouvelle indication du fentanyl TD est désormais le « traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes », le traitement des DCNC n'est pas une indication thérapeutique remboursable, le service médical rendu du DUROGÉSIC® ayant été jugé insuffisant par la commission de la transparence, en regard des résultats observés dans les deux études soumises auprès de l'HAS, dans la lombalgie et l'arthrose, en termes d'efficacité et de tolérance et face à l'absence de données dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses [93].

Deux remarques peuvent être faites à propos de ces deux études où la posologie de départ de fentanyl était de 25 µg/h chez des patients n'ayant pris aucun traitement opioïde fort régulier au cours des 4 semaines précédentes. Selon le RCP :

- ⇒ chez le patient recevant pour la première fois un traitement opioïde, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie la plus faible soit 12 µg/h.
- ⇒ dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate et de prescrire le fentanyl TD après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort ;

Le choix de la posologie et les critères d'inclusion des patients pourraient donc expliquer en partie pourquoi la balance bénéfique / risque n'a pas été jugée assez favorable pour le DUROGÉSIC® et donc le refus de son remboursement dans le cadre des DCNC. On peut alors se demander la raison de l'extension de l'indication d'AMM aux DCNC : elle résulte en fait d'une décision d'harmonisation européenne adoptée le 23 octobre 2007 dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle de FENTANYL-RATIOPHARM® 25/50/75/100 µg/h TTS et dénominations associées, patch transdermique, sur la base de l'AMM délivrée par l'Allemagne en avril 2006 [94].

2.5 Recommandations et place des opioïdes forts dans la thérapeutique antalgique

2.5.1 Les recommandations de Limoges [50, annexe 2]

Si la prescription d'opioïdes forts à visée antalgique a fait l'objet, dès 1986, de recommandations internationales dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse, il a fallu attendre 1999 pour qu'en France soient publiées par le Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie (CEDR) des recommandations sur l'utilisation de la morphine, en l'occurrence, dans le cadre des douleurs rhumatologiques. Les pathologies susceptibles de bénéficier de ce traitement étaient essentiellement, mais non exclusivement, les rhumatismes inflammatoires (spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique...) et

l'arthrose. Les morphiniques devaient être évités dans des situations où des « troubles caractériels sévères » ou « psychosociaux » dominaient le tableau clinique.

Ces recommandations préconisaient de réserver l'utilisation de la morphine aux situations d'échec des différents médicaments de niveau I et II associés aux co-analgésiques et aux mesures physiques et non médicamenteuses appropriées à la situation en cause. Le traitement devait de préférence débiter par des doses faibles de façon à limiter les effets indésirables. Il était nécessaire d'évaluer la tolérance et l'efficacité au moins à J₁₄ et J₂₈ au début du traitement. En cas de soulagement insuffisant, il était licite d'augmenter la posologie de 50 %. Une dose stable était atteinte lorsque le rapport efficacité / tolérance était jugé optimal et lorsque les objectifs thérapeutiques fixés initialement avec le patient avaient été atteints. La dose d'entretien n'était pas une dose définitive et le médecin devait réévaluer régulièrement tous les paramètres (douleur, statut fonctionnel, tolérance au traitement). Il était possible de diminuer la dose de morphine en cas d'amélioration, mais il ne devait pas y avoir d'arrêt brutal. Une attention particulière était portée sur l'information du patient, son évaluation psychique et la surveillance des risques de dépendance psychique, d'abus et de mésusage. La coprescription d'un laxatif était préconisée.

2.5.2 La mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses [20, annexe 3]

À travers cette mise au point publiée en 2004, l'AFSSAPS souligne six points essentiels :

- ⇒ la prise en charge des DCNC est globale ; la plainte du patient doit être évaluée en tenant compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels ;
- ⇒ la stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques ;
- ⇒ le recours aux opioïdes forts dans les DCNC est un traitement de deuxième intention, de plus les douleurs de type neuropathique réagissent de manière imprévisible au traitement opioïde ;
- ⇒ certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication, notamment ceux dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi ;
- ⇒ en cas de doute sur l'indication, il faut savoir solliciter un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur ;
- ⇒ les risques liés à l'usage des opioïdes forts doivent être pris en compte :
 - survenue d'effets indésirables : essentiellement, troubles digestifs (nausées, vomissements lors de l'instauration du traitement ; constipation avec nécessité fréquente d'avoir recours à un traitement laxatif pendant toute la durée du traitement), confusion, sédation, effets dysphoriques, altération du réflexe de toux, dépression respiratoire. Chez les sujets très âgés, il convient d'être particulièrement vigilant ;
 - possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique ou un phénomène de tolérance ;
 - lors d'une utilisation au long cours : éventuelle survenue d'un dérèglement endocrinien, d'une altération des réponses immunitaires, peut-être d'altérations génétiques en rapport avec des propriétés génotoxiques potentielles.

Cette mise au point insiste sur l'évaluation multidimensionnelle du patient, si besoin multidisciplinaire, et la nécessité d'établir avec lui un contrat thérapeutique d'objectifs et de moyens. Elle évoque pour la première fois le rôle des structures d'évaluation et de traitement de la douleur et étend l'indication des opioïdes forts aux douleurs neuropathiques. Elle donne des indications sur la forme galénique à favoriser en fonction du rythme de la douleur, sur la posologie de départ à envisager, en fonction du terrain (grand âge, insuffisance rénale), sur les modalités de surveillance du traitement d'entretien, sur les raisons et les modalités d'arrêt du traitement. Elle indique qu'une posologie quotidienne de 120 mg d'équivalent morphine doit obligatoirement pousser le praticien à réévaluer les mécanismes de la douleur et à remettre en cause l'intérêt du traitement par un opioïde fort. Il n'y a pas de limitation dans le temps à la prescription.

Elle a été élaborée à partir des évaluations d'un groupe d'experts de l'AFSSAPS, des réseaux nationaux de pharmacodépendance et de pharmacovigilance et de la SETD. Aucune référence bibliographique n'est donnée ; il ne s'agissait que d'un avis d'experts.

2.5.3 Traitement par opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses – quelques syndromes douloureux.

2.5.3.1 Pathologies rhumatologiques

2.5.3.1.1 Lombalgies chroniques

En 2000, l'ANAES retenait le rôle des opioïdes forts dans la prise en charge des douleurs chroniques comme traitement de seconde intention. Elle insistait sur la nécessité d'éliminer tout contexte dépressif si ce traitement était envisagé. Le suivi devait comporter une évaluation de la douleur, une recherche des effets indésirables, la durée du traitement devait être limitée, son arrêt, progressif, sans donner d'indication plus précise [13].

Il n'y a pas eu de nouvelles recommandations françaises spécifiques à la prise en charge de la lombalgie chronique depuis 2000. Les antidépresseurs qui pouvaient être prescrits en seconde intention, au même titre que les opioïdes forts, ont continué d'être évalués dans cette indication. L'American College of Physicians (ACP) et l'American Pain Society (APS) ont confirmé l'efficacité des tricycliques dans leurs dernières recommandations [95], tout comme le CEDR, dans une récente revue de la littérature [96]. Au contraire, une publication de la collaboration Cochrane [97] a conclu à l'absence d'effet antalgique supérieur des tricycliques sur le placebo, de même que pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Pour ces derniers, le CEDR retient une efficacité modérée, inférieure à celles des tricycliques, mais avec une meilleure tolérance, concluant ainsi que ces deux classes d'antidépresseurs pourraient bien avoir leur place en seconde ligne dans le traitement de la lombalgie chronique.

Le problème est le manque de clarté concernant la place des opioïdes forts dans la prise en charge du lombalgique. Restent-ils une thérapeutique de seconde ligne au même titre que pourraient l'être les antidépresseurs, doivent-ils être envisagés avant ceux-ci, ou doivent-ils être prescrits en troisième intention ?

2.5.3.1.2 Fibromyalgie

La SFETD, en collaboration avec le CEDR [98] et la European League Against Rheumatism (EULAR) [99] ont élaboré des recommandations relatives à la prise en charge du syndrome fibromyalgique et ont rappelé que les opioïdes forts n'ont pas leur place dans le traitement de cette pathologie. L'académie nationale de médecine était un peu moins catégorique,

déconseillant seulement leur utilisation prolongée [100].

2.5.3.1.3 Coxarthrose et gonarthrose

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont employés en seconde intention, pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace. Il n'existe pas de recommandations françaises officielles de la prise en charge médicamenteuse de la douleur dans la pathologie arthrosique de la hanche et du genou, par contre, l'EULAR recommandait en 2003 la prescription d'opioïdes, seuls ou associés au paracétamol, après échec du paracétamol puis échec (ou contre-indication) d'un AINS en traitement des douleurs de gonarthrose [101] ; en 2005, elle recommandait leur utilisation après échec d'un traitement de première ligne de douleurs de coxarthrose [102] ; les opioïdes forts n'étaient pas spécifiquement mentionnés, par ailleurs, les études évoquées comprenaient seulement codéine, dextropropoxyphène et tramadol.

En 2007 et 2008, l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) a formulé de nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'arthrose de la hanche et du genou [103, 104] et concernant la douleur, recommandait l'utilisation d'opioïdes faibles en cas de douleur réfractaire, après échec (ou contre-indication) des autres traitements pharmacologiques et recommandait également l'utilisation d'opioïdes forts seulement en cas de douleurs sévères et de façon exceptionnelle. Cette prudence vis-à-vis des opioïdes forts est soutenue par les conclusions d'une récente publication de la collaboration Cochrane [105].

2.5.3.1.4 Rhumatismes inflammatoires

Il n'existe pas de recommandations claires sur l'utilisation des opioïdes forts dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde ; ils sont rarement utilisés car peu efficaces et généralement mal tolérés. Les recommandations communes de l'ASAS et de l'EULAR de 2006 pour la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante retenaient le rôle des opioïdes en précisant qu'aucune étude prospective n'avait été réalisée [106].

2.5.3.2 Migraine

Il est recommandé d'éviter les opioïdes (codéine, dextropropoxyphène, tramadol, morphine et autres opioïdes forts), seuls ou en association, qui peuvent aboutir à un abus médicamenteux, voire à un comportement addictif (accord professionnel) [15]. En 2006, la société européenne de neurologie (EFNS) attribuait aux opioïdes une efficacité mineure dans les accès douloureux et soulignaient qu'aucun essai contrôlé récent n'était disponible sur ces substances [107]. Malgré la publication, entre-temps, d'une étude contrôlée montrant une certaine efficacité contre placebo de l'association tramadol / paracétamol [108], l'EFNS continuait de déconseiller l'utilisation des morphiniques dans les accès migraineux [109]. Par ailleurs, ils n'ont aucun rôle dans le traitement de fond.

2.5.3.3 Douleurs neuropathiques

La mise au point sur le bon usage des opioïdes forts de 2004 rappelait la possibilité de recourir, en seconde intention, à un traitement par opioïdes forts dans la douleur neuropathique chronique non cancéreuse, tout en précisant que leur efficacité était inconstante [20]. À l'occasion de la Journée Thématique Douleur du 8 mars 2008, la SFETD

recommandait la prescription des opioïdes forts après échec des traitements de première intention (antidépresseur, antiépileptique voire tramadol dans la polyneuropathie diabétique) utilisés en monothérapie et le cas échéant en association ; une opiothérapie pouvait être débutée par un médecin généraliste [110]. Cette stratégie a été confirmée à l'occasion de la publication toute récente des recommandations par la SFETD, les opioïdes forts retenus étant la morphine et l'oxycodone [36].

2.5.3.4 Syndrome douloureux régional complexe chronique de type I

L'utilisation des morphiniques demeure controversée et aucun essai randomisé et contrôlé n'a permis de retrouver une efficacité à long terme dans cette indication. Elle peut cependant être envisagée dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire [111].

2.5.3.5 Douleurs pelviennes

Il n'existe pas de recommandations françaises particulières. L'utilisation des opioïdes forts est mal définie dans le domaine des douleurs urogénitales mais il est généralement accepté qu'ils ont leur place dans le traitement de ces douleurs chroniques [112].

2.6 Opioïdes forts et amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie

La prise en charge d'un patient douloureux chronique vise à le soulager de ses douleurs mais également, si possible, à améliorer sa qualité de vie, à prévenir ou diminuer le handicap (physique et psychologique) et à lui permettre de retourner au travail ; les objectifs thérapeutiques dans le cadre des syndromes douloureux chroniques sont donc à visée non seulement antalgique mais également réadaptative [13, 61, 62] ; ils sont applicables a priori aux opioïdes forts dans le traitement des DCNC [20, 113].

Cependant, les données sont limitées. En 2006, une vaste étude épidémiologique danoise, portant sur 10 066 patients dont 1 906 douloureux chroniques, concluait que les opioïdes semblaient ne pas remplir les critères d'amélioration de la douleur, du statut fonctionnel et de la qualité de vie [114] ; ces conclusions sont cependant à relativiser (les auteurs eux-mêmes ne font d'ailleurs pas de lien de cause à effet) : la durée et la posologie des traitements n'étaient pas précisées, un traitement opioïde faible ayant pu être utilisé de façon intermittente, ne pas être prescrit aux doses optimales, voire prescrit au-delà des posologies recommandées ; de plus, seulement 57 patients avaient été traités par opioïde fort à un moment ou un autre, il paraît donc délicat de généraliser les conclusions d'une étude englobant par ailleurs majoritairement des opioïdes faibles [115].

Si certaines études à court terme évoquent une amélioration fonctionnelle [29, 116-119] elle apparaît parfois relativement limitée [29, 116] ; une méta-analyse, portant toujours sur le traitement à court et moyen termes, concluait à la supériorité des opioïdes forts sur le placebo mais pas sur le naproxène et la nortriptyline [28].

Sur le long terme, les données sont encore plus parcellaires. Une récente revue de la littérature n'a pas pu conclure sur l'amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie sous opioïdes en raison de données insuffisantes et de résultats statistiques jugés non concluants [30].

2.7 Rotation d'opioïdes

La rotation des opioïdes consiste à remplacer un opioïde par un autre et est justifiée, dans le cadre de la pathologie cancéreuse, en cas de diminution du rapport bénéfice / risque, lorsque les effets indésirables sont trop importants, non contrôlés par des traitements correcteurs adéquats ou quand l'antalgie devient insuffisante [17]. Elle a pour but une amélioration de ce rapport bénéfice / risque : elle repose grossièrement sur le concept de tolérance croisée incomplète aux effets antalgiques et non antalgiques des différents opioïdes ainsi que sur les grandes variations des réponses inter-individuelles à ces effets.

Dans le cadre des DCNC, les données disponibles sont de qualité limitée, issues pour la plupart d'études observationnelles, non contrôlées [120], mais de nombreuses sociétés savantes étrangères recommandent pourtant cette pratique dans leur traitement [65, 121-125].

Il n'existe cependant pas de recommandation française à ce sujet, peut-être en raison de l'absence d'AMM dans cette indication pour les spécialités à base de buprénorphine, d'hydromorphone, de méthadone et d'oxycodone, tout en rappelant que l'extension d'indication du fentanyl TD est relativement récente. De façon pragmatique, les tables d'équianalgésie les plus souvent utilisées sont celles issues de la cancérologie et des soins palliatifs [126].

2.8 Prescription de laxatifs

La prévalence de la constipation sous opioïdes reste indéterminée, les données varient de 15 à 95% [127-133], selon qu'il s'agisse d'un antalgique de palier II ou III [129], voire du type de palier III (le fentanyl est réputé entraîner moins de constipation que la morphine [127, 128, 132]) et selon la qualité de l'interrogatoire [130]. Elle serait peut-être globalement moins fréquente (environ 40%) au cours des pathologies bénignes par rapport à la maladie cancéreuse [27, 131].

Si la prescription de laxatifs est bien recommandée dans le cadre de la pathologie cancéreuse et des soins palliatifs [10, 16, 134], sa systématisation paraît moins évidente dans le cadre des DCNC. Le CEDR recommandait d'en prescrire systématiquement [50]. La mise au point de l'AFSSAPS n'est pas formelle, évoquant seulement la fréquente nécessité d'en prescrire pendant toute la durée du traitement [20]. Le fascicule « La Douleur en Questions » édité en novembre 2004 et sa mise à jour de février 2008, à destination des professionnels de santé, rappellent également la nécessité de la coprescription d'un traitement laxatif [76, 79].

Parmi les spécialités à base de sulfate de morphine orale, les monographies du SKÉNAN®, de l'ACTISKÉNAN®, du MOSCONTIN® et du SÉVRÉDOL® rappellent le caractère systématique d'un traitement préventif par laxatif, ce qui n'est pas le cas pour la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone et le fentanyl TD.

2.9 Tolérance / accoutumance à l'effet antalgique des opioïdes

Si les définitions des termes « tolérance » et « accoutumance » ne se recouvrent pas exactement, on peut les considérer comme synonymes dans la pratique [17] ; il s'agit d'un phénomène physiologique par lequel l'exposition chronique à une substance diminue un effet donné et entraîne la nécessité de doses plus élevées pour maintenir cet effet ; cliniquement, la tolérance à l'effet antalgique des opioïdes se traduit par la nécessité d'augmenter leur

posologie pour maintenir l'antalgie au niveau souhaité [135].

La tolérance à l'effet antalgique ne constitue pas un problème significatif dans la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse [16], elle est cependant plus difficile à évaluer dans le cadre des DCNC. L'existence d'une tolérance aigüe à l'effet antalgique des opioïdes chez l'homme, suggérée par plusieurs études chez l'animal [136-138], également décrite chez l'homme [139-141], ne fait pas l'objet d'un consensus [142, 143], d'autant plus qu'il apparaît difficile de différencier tolérance aigüe et hyperalgésie aigüe induites par le traitement opioïde [143, 144]. Si l'AFSSAPS l'évoque dans sa mise au point de 2004 [19], elle n'en rapporte pas la fréquence. Plusieurs guidelines suggèrent que la tolérance aux effets antalgiques des opiacés est assez rare dans cette indication [122, 145].

Son impact clinique à long terme dans le traitement des DCNC demeure en fait incertain [144, 146]. En 1996, Portenoy rappelait que cette accoutumance ne semblait pas être le moteur de l'augmentation de la posologie d'opiacés et l'attribuait plutôt à l'aggravation des lésions sous-jacentes ou à un changement physiologique [113].

Concrètement, face à un patient douloureux chronique sous morphinique chez lequel on est amené à augmenter la posologie de son traitement, il peut être malaisé de faire la distinction entre ce qui relève de la progression de la pathologie sous-jacente, de la tolérance aux effets antalgiques ou du phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes (l'importance clinique de cette dernière demeure également mal évaluée [146]).

2.10 Opiïdes et dépendances

2.10.1 Dépendance physique

La dépendance physique à un produit résulte de modifications physiologiques se traduisant par un syndrome de sevrage suite à l'arrêt brutal du produit, à la diminution rapide de sa dose, à la diminution de sa concentration sanguine et / ou à l'administration d'un antagoniste [147]. Cette définition des APS, AAPM et ASAM et retenue par l'IASP est différente de celle proposée par l'American Psychiatric Association (APA) pour qui le concept de dépendance physique recouvre celui de tolérance et de sevrage [148]. Si l'OMS retenait une définition peu éloignée en 1965 [149], la CIM-10, établie par la même OMS, ne retient pas l'expression « dépendance physique » et remplace cette notion par le « syndrome de sevrage physique » [70].

Il s'agit donc d'un phénomène obligatoire, prévisible, de toute opiothérapie, cependant, la dose minimale et le délai le plus court qui pourraient prédisposer à un syndrome de sevrage sont inconnus [150], même si plusieurs études ont établi l'existence d'une dépendance aigüe, survenant dès les premières prises d'opiacés [151-153].

Pour limiter les risques de syndrome de sevrage, l'AFSSAPS conseille d'effectuer une diminution au maximum du tiers de la posologie de morphinique de la dose précédente, chaque jour, au mieux chaque semaine en cas de traitement prolongé. Elle ne définit cependant pas ce qu'est un traitement prolongé par opioïde fort [20].

2.10.2 Addiction, dépendance psychique et toxicomanie

2.10.2.1 Définitions, critères diagnostiques

L'OMS définissait pour la première fois le terme « toxicomanie » en 1952 [154] pour la modifier légèrement en 1957 [155] : état d'intoxication périodique ou chronique engendré par la consommation répétée d'une drogue (naturelle ou synthétique) ; ses caractéristiques sont notamment un invincible désir ou un besoin (obligatoire) de continuer à consommer la drogue et de se la procurer par tous les moyens, une tendance à augmenter les doses, une dépendance d'ordre psychique (psychologique) et généralement physique à l'égard des effets de la drogue, des effets nuisibles à l'individu et à la société.

L'OMS donnait à cette occasion une définition de l'accoutumance : désir (mais non une obligation) de continuer à prendre la drogue à cause de la sensation de bien-être qu'elle procure ; peu ou pas de tendance à augmenter les doses ; une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue, mais une absence de dépendance physique et, par conséquent, pas de syndrome de sevrage ; des effets nuisibles, s'ils existent, concernant avant tout l'individu.

En 1964, elle recommandait de remplacer les termes « toxicomanie » et « accoutumance » par celui de « dépendance » en raison de problèmes de confusions [156]. L'année suivante, elle proposait de définir la dépendance psychique comme un état dans lequel un médicament produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue du médicament pour provoquer le plaisir ou pour éviter le malaise ; si la dichotomie entre physique et psychisme était réalisée, les bases physiologiques des phénomènes attribués à la dépendance psychique n'étaient pour autant pas ignorées [149]. Les dénominations anglaises « addiction » (toxicomanie) et « drug habituation » (accoutumance) étaient remplacées par « drug dependence ».

En 1969, l'OMS, à nouveau, exposait le concept de pharmacodépendance, qu'elle définissait comme un état psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation ; cet état peut s'accompagner ou non de tolérance ; un même individu peut être dépendant de plusieurs médicaments [157].

En 1992, la CIM-10 définissait le syndrome de dépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, associant au moins trois des critères suivants : un désir puissant de prendre la substance psychoactive, des difficultés à en contrôler la consommation, une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, une tolérance accrue, et, parfois, un syndrome de sevrage physique ; le syndrome de dépendance peut concerner une substance psychoactive spécifique (par exemple le tabac, l'alcool, le diazépam, etc.), une catégorie de substances (par exemple les substances opiacées), ou un ensemble plus vaste de substances psychoactives pharmacologiquement différentes [70].

Dans la continuité des critères diagnostiques de la CIM-10, l'OMS proposait une dernière définition de la pharmacodépendance : ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs

et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou de plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire ; les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la substance en cause et sa recherche permanente ; les facteurs déterminants de la pharmacodépendance et les problèmes qui en découlent peuvent être biologiques, psychologiques ou sociaux, et comportent habituellement une interaction [158]. Le terme pharmacodépendance a ensuite été remplacé par l'expression « syndrome de dépendance » [159].

De son côté, l'APA définissait la dépendance à une substance comme un mode d'utilisation inadapté de celle-ci conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- ⇒ tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- ⇒ sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- ⇒ la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
- ⇒ il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- ⇒ beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets ;
- ⇒ des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
- ⇒ l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

- avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage.
- sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage [148].²

Certains auteurs ne se satisfont pas de ces propositions car ils estiment qu'elles sont sources de confusions, voire de surdiagnostics, dans le cadre d'une opiothérapie dans le traitement de la douleur chronique [48, 147, 160, 161], un patient pouvant en effet remplir trois critères ou plus sans avoir de problème d'utilisation du produit (accoutumance à l'effet antalgique, syndrome de sevrage, utilisation de posologies plus élevées que prévu ou pour une durée plus

² La prochaine édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), prévue au plus tôt pour 2012, devrait définir des critères diagnostiques pour la dépendance aux opiacés, entité nosologique à part entière qui devrait combiner abus et dépendance et dont le diagnostic devrait se faire sur seulement 2 critères.

longue qu'initialement voulu, échecs à la diminution en raison de la recrudescence des douleurs, poursuite de la consommation malgré des conséquences négatives, comme la constipation). Ils leur préfèrent la notion d'addiction que l'on peut définir ainsi : maladie neurobiologique primitive chronique, dont le développement et les manifestations sont influencés par des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux ; elle est caractérisée par au moins l'un des comportements suivants : usage incontrôlé d'une substance, usage compulsif, usage malgré les conséquences négatives (physiques, psychiques et / ou sociales), craving [147]. Portenoy avait proposé d'autres critères diagnostiques de l'addiction, qu'il définissait comme un syndrome psychologique et comportemental caractérisé par :

- ⇒ un désir intense de la substance et des préoccupations excessives à propos de sa disponibilité régulière (dépendance psychologique) ;
- ⇒ des preuves d'un usage compulsif telles qu'une augmentation importante mais non autorisée des doses, une utilisation persistante malgré des effets indésirables importants, une utilisation pour traiter d'autres symptômes que la douleur, un usage en dehors de périodes de douleur ;
- ⇒ et / ou la présence d'un ou de plusieurs comportements parmi les suivants : manipulation des médecins ou du système de santé pour obtenir des doses supplémentaires (modification d'ordonnances), acquisition par d'autres sources, médicales ou non, stockage ou vente des produits, usage non autorisé d'autres substances (en particulier alcool, médicaments sédatifs / hypnotiques) [161].

Les critères de Portenoy, même s'ils ne sont pas parfaits, ont cependant le mérite de paraître davantage opérationnels que les définitions de l'OMS et de l'APA dans le domaine de l'opiothérapie à visée antalgique.

Notons que le champ d'application de ces définitions de l'addiction est limité par rapport à celle proposée par Goodman et qui s'applique également aux « addictions sans drogue » (anorexie, boulimie, addiction sexuelle, au jeu, au travail, etc.) : processus dans lequel un comportement, pouvant à la fois procurer du plaisir et soulager d'un malaise intérieur, est caractérisé par l'échec répété de son contrôle et par sa persistance malgré d'importantes conséquences négatives [162].

En dépit d'une volonté d'écarter l'utilisation des termes « toxicomanie » et « dépendance psychique » (voir la définition du terme pharmacodépendance par le code de la santé publique³), on constate la poursuite de leur utilisation, y compris dans la dénomination de structures officielles (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie, Observatoire français des drogues et des toxicomanies) et dans des publications françaises récentes. La démarche d'élimination du terme toxicomanie semble moindre (sinon absente) dans des pays francophones comme la Suisse, le Canada, l'Algérie, ce qui rajoute encore à la confusion. Quant à l'expression « dépendance psychique », elle est toujours d'usage dans les monographies des opioïdes forts dans le Dictionnaire Vidal (y compris dans la dernière mise à jour de celle du DUROGÉSIC® suite à la modification de son libellé d'indication) ; on la retrouve dans la mise au point de l'AFSSAPS de 2004 [20] ; l'Académie Nationale de

³ L'article R. 5219-1 du code de la santé publique définit la pharmacodépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Médecine l'a reprise en 2006 dans sa définition du terme « drogue » [163].

2.10.2.2 Fréquence

Il était classique d'affirmer que le risque de dépendance / addiction était très bas, estimé à 0,03% par Porter et Jick [47] : leur lettre, très succincte et très largement reprise pour justifier le faible risque associé à la prise d'opioïde, rapportait des observations sur près de 12000 patients hospitalisés, sans antécédent d'« addiction », ayant pris au moins une fois un opioïde au cours de leur séjour et dont la surveillance, assurée par un réseau interhospitalier, n'avait documenté que quatre cas d'« addiction » ; les critères diagnostiques de l'« addiction » n'étaient pas définis ; les proportions de patients cancéreux, douloureux chroniques non cancéreux et douloureux aigus n'étaient pas données ; les actes chirurgicaux ne semblaient pas concernés (« hospitalized medical patients ») ; dans ces conditions, il paraît délicat de s'avancer sur l'innocuité des opioïdes en terme de dépendance / addiction à partir d'une population sélectionnée, dont on connaît très peu de caractéristiques et dont les modalités de traitement opioïde ne sont pas davantage précisées.

Ce risque est en fait mal caractérisé, estimé entre 0% et 50% [48] selon les critères d'évaluation utilisés (addiction, abus, mésusage, comportements dits aberrants, etc.), la précision des définitions retenues, les outils diagnostiques utilisés et selon les populations étudiées au sein desquelles les patients réputés à risque sont le plus souvent écartés [27, 30]. A titre de comparaison, on estime à 0,25% la prévalence de la dépendance aux produits opiacés au sein de la population générale française [164].

2.11 Opioïdes forts et troubles psychiques

2.11.1 Syndrome dépressif

Un syndrome dépressif est fréquemment associé à la DCNC : une revue de la littérature de 2003 [165] notait une prévalence de 18% (4,7%-22%) dans la population, de 27% (5,8%-46%) en soins primaires, de 38% (6-64%) en milieu psychiatrique, de 52% (1,5%-100%) chez des patients suivis par des structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur et de 56% (21-89%) dans des cliniques rhumatologiques ou orthopédiques. Parmi la population non douloureuse, cette prévalence est estimée inférieure à 6% [166, 167]. Ces chiffres sont à comparer avec la prévalence de la dépression dans la population générale globale française, estimée entre 6 et 12% [168].

La dépression est associée à davantage de plaintes douloureuses, à une intensité et à une durée de la douleur plus grandes, ainsi qu'à une moins grande probabilité de guérison. Les conséquences socioprofessionnelles et les limitations fonctionnelles s'accumulent en cas de dépression associée à la douleur et compliquent la prise en charge de celle-ci. Il est donc nécessaire d'élaborer une stratégie d'évaluation et de traitement à la fois de la dépression et de la douleur [165, 169, 170].

Si l'on attend qu'un traitement antalgique permette une diminution des douleurs, une amélioration du statut fonctionnel et de la qualité de vie, on attend également une amélioration du syndrome dépressif associé ne serait-ce qu'en facilitant la prise en charge de ce dernier.

Cependant, les troubles de l'humeur tels que la dépression sont significativement associés à la consommation d'opiacés chez le patient douloureux chronique [171-173]. Cette association

reste difficile à évaluer, les liens de causalité ne sont en effet pas univoques. Les patients souffrant de dépression sont exclus de la plupart des essais sur l'usage des opioïdes pour les DCNC, ce qui limite le cadre des recherches au sein de ces populations [27]. Cette constatation contraste cependant avec les conclusions de certains auteurs se basant sur des études de populations et pour lesquels ces troubles seraient prédictifs d'une plus grande fréquence d'initiation et d'usage régulier de traitement opioïde chez le patient douloureux chronique, peut-être dans des situations où douleurs physiques et psychiques sont peu différenciées, pour stabiliser l'humeur et traiter la douleur [173-175]. Un praticien pourrait également être plus enclin à prescrire un opiacé devant la souffrance observée ou bien, les douleurs, plus intenses chez le dépressif, répondraient moins aux traitements de première ligne [175]. À l'inverse, des troubles neuroendocriniens à type d'hypogonadismes primaire et secondaire ont été décrits chez des patients sous traitement opiacé au long cours [38, 40] ; ces observations ont été faites en particulier chez des hommes chez lesquels des troubles dépressifs associés ont été corrigés par un traitement substitutif par testostérone [39]. Toutefois, quelques auteurs rapportent l'efficacité de certains opiacés (tramadol, buprénorphine, oxycodone, oxymorphone) dans le traitement de syndrome dépressif, y compris chez des patients non douloureux [176-179]. Il n'y a cependant pas de données disponibles dans le cadre des soins primaires.

2.11.2 Conduites addictives

2.11.2.1 Troubles des conduites alimentaires - Anorexie mentale

Les troubles des conduites alimentaires sont associés à des troubles liés à une substance (abus ou dépendance). Une première revue de la littérature rapportait en 1994 un taux de 41% parmi des femmes boulimiques et de 10% chez les anorexiques [180]. En 2003, le National Center on Addiction and Substance Abuse (CASA) de l'université de Columbia retenait qu'entre 30% et 50% des boulimiques et entre 12% et 18% des anorexiques présentaient une dépendance à l'alcool ou à une drogue [181]. En 2007, une méta-analyse portant sur 41 études, sur la coexistence de troubles liés à l'alcool chez les femmes, concluait à leur association avec tous les types de troubles des conduites alimentaires à l'exception de l'anorexie mentale (trouble où n'étaient pas différenciées de sous-catégories) [182]. Cette dernière constatation doit être regardée à la lumière de la forte mortalité (4 à 13%) associée à l'anorexie mentale par rapport à celle, plus faible (0,3%) décrite dans la boulimie [183], mortalité susceptible d'être encore augmentée en cas de troubles liés à l'alcool. Parmi les sous-catégories d'anorexie, les patients étiquetés restrictifs seraient ceux présentant le moins de troubles [184-186]. Toutefois, les études ne rapportent pas toutes des différences selon le type de troubles de conduites alimentaires [187].

La question de la consommation d'opioïdes est elle aussi délicate : une étude réalisée en 1992 trouvait que les troubles liés à la consommation d'opioïdes étaient moindres chez les femmes atteintes de troubles de la conduite alimentaire [188]. À l'inverse, une enquête publiée en 2002 rapportait une plus grande consommation de substances opiacées chez des étudiantes américaines souffrant de boulimie ou d'hyperphagie boulimique [189]. Une étude plus récente réalisée auprès de lycéens américains souffrant de troubles des conduites alimentaires retrouvait une consommation d'héroïne significativement plus élevée qu'au sein d'une population non malade [190]. Enfin, une étude multicentrique européenne retrouvait un usage plus fréquent d'opioïdes (y compris héroïne) chez des patients souffrant de troubles des conduites alimentaires, la prévalence tout au long de la vie étant particulièrement plus élevée chez les boulimiques et les anorexiques avec crises de boulimie / vomissements ou prise de purgatifs que chez les anorexiques restrictifs [191].

Ainsi, si les troubles des conduites alimentaires semblent significativement associés à des problèmes d'abus et de dépendance à des substances et si les patients anorexiques restrictifs semblent moins concernés, voire pas du tout, les données sur la prise d'opioïdes restent très limitées. Je n'ai par ailleurs retrouvé aucune étude sur l'utilisation des opioïdes forts en traitement de la douleur chez les patients souffrant d'anorexie mentale.

2.11.2.2 Troubles liés à l'alcool

Le terme alcoolisme utilisé dans l'enquête recouvre l'expression « dépendance à l'alcool ». La fréquence de la consommation d'alcool et des troubles liés à sa consommation parmi les patients douloureux chroniques non cancéreux reste mal évaluée : une étude réalisée en 1985 portant sur un échantillon réduit de 37 patients rapportait un taux d'abus de 40,5% [192]. Reid et al. ont retrouvé des chiffres élevés des prévalences au cours de la vie de l'abus d'alcool et de la dépendance à l'alcool chez des patients douloureux chroniques non cancéreux, traités par opioïdes, en soins primaires (respectivement 46% et 31%) [193]. Ces chiffres sont à comparer, de façon tout à fait indicative, avec les 10% d'individus considérés comme ayant eu, ou ayant un usage problématique d'alcool (test Deta [194]), dans la population française générale âgée de 18 à 75 ans [195].

Des antécédents personnels de troubles liés à l'alcool sont considérés par plusieurs auteurs comme étant des facteurs prédictifs de troubles liés à l'utilisation des opioïdes chez les patients douloureux chroniques non cancéreux [161, 193, 196-199]. Les données de la littérature, notamment, épidémiologiques [172], ne vont cependant pas toutes dans ce sens [200].

2.11.3 Prescription d'opioïdes forts

Si les recommandations de Limoges préconisaient une évaluation psychiatrique en cas de suspicion de troubles psychiques et de ne pas traiter les patients atteints de « troubles caractériels sévères ou psychosociaux dominants » [50], les recommandations de l'ANAES de 2000 ne retenaient que le diagnostic de dépression actuelle comme contre-indication à la prescription des opioïdes forts dans le traitement de la lombalgie chronique [13]. La mise au point de l'AFSSAPS de 2004 n'oppose formellement aucune contre-indication mais préconise d'effectuer obligatoirement une évaluation du contexte psychologique personnel, familial, et socio-professionnel du patient en cas d'antécédents d'abus, de dépendance, de toxicomanie, ou de troubles graves de la personnalité, avec recours à un avis spécialisé psychologique et/ou psychiatrique en cas de situation complexe, en particulier avec retentissement psychosocial important [20].

D'une manière générale, et même si certains auteurs [62] considèrent ces troubles psychiatriques comme des critères d'exclusion à un traitement opioïde fort dans les DCNC, ou au moins une contre-indication relative, notamment en cas de problèmes liés à l'alcool [201, 202], et si certains psychiatres français ne sont pas favorables à l'utilisation de morphiniques en cas de pathologie psychiatrique (tous types de douleurs) [203], il se dégage actuellement une tendance, au moins dans certains pays anglo-saxons [121, 122, 125, 204], appelant à effectuer une stratification du risque d'usage problématique des opioïdes par le patient.

Certains outils d'évaluation spécifiques sont en cours de développement [197, 199, 205] afin d'identifier les patients les plus à risque en partant du principe, entre autres, qu'un antécédent

d'alcoolisme, de dépression, qu'un trouble psychique en général, constituent des facteurs de risque d'usage problématique du traitement opiacé. Il ne s'agit pas tant d'identifier ces patients pour les priver systématiquement d'un traitement susceptible de les soulager, mais plutôt de permettre d'adapter au mieux la surveillance de l'opiothérapie au niveau de risque, si elle est décidée (fréquence des consultations, contrôle toxicologique des urines, décompte des comprimés, etc.).

Prescription chez le toxicomane aux opiacés :

La prescription d'un opioïde fort n'est pas contre-indiquée chez l'ancien toxicomane aux opiacés et sevré, pour lequel il ne s'agit que d'une précaution d'emploi [voir le Dictionnaire Vidal], ni chez l'ancien toxicomane aux opiacés substitué par méthadone, ni chez le consommateur actuel, même si les protocoles de prescription d'opioïde fort à titre antalgique ne font pas l'objet d'un consensus [206, 207]

3 MATÉRIELS ET MÉTHODE

Il s'agissait d'une enquête par questionnaire réalisée auprès de médecins généralistes libéraux.

3.1 Personnes interrogées

Les praticiens interrogés étaient des médecins généralistes libéraux participant à des séances de formation professionnelle conventionnelle dans le cadre de leur formation médicale continue. Les intervenants médicaux, également généralistes libéraux, étaient invités à répondre au questionnaire. Ces médecins ont été recrutés à l'occasion de quatre sessions de formation se déroulant sur deux jours, entre le 29 mai et le 13 juin 2009.

3.2 Déroulement de l'enquête

Après exposé oral de l'étude en séance plénière, un questionnaire a été distribué aux praticiens. Les questionnaires ont été retournés complétés le jour même de leur distribution, le lendemain ou plus tardivement, soit par courrier, soit par l'intermédiaire d'un praticien intervenant. Un courrier électronique de rappel a été adressé aux participants deux à quatre semaines après chaque session. Les réponses étaient anonymes.

3.3 Le questionnaire

L'enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire de 9 pages [annexe 4] élaboré avec l'aide du département de médecine générale de la faculté de médecine de Nantes et d'un praticien libéral. L'élaboration des vignettes cliniques s'est inspirée d'un questionnaire sur les pratiques concernant l'utilisation des opioïdes par des praticiens de soins primaires dans une étude de Potter et al. en 2001 [208] et des observations cliniques rapportées par Bredeau dans une publication sur la iatrogénie des opioïdes forts [54].

Ce questionnaire a été divisé en trois parties.

3.3.1 Première partie

Elle était destinée à recueillir des informations socio-démographiques, sur l'activité et sur la formation médicale des participants. La question portant sur un exercice médical particulier n'englobait pas uniquement les praticiens ayant un Mode d'Exercice Particulier (MEP) mais tout médecin ayant une compétence, une orientation, dans les domaines cités.

3.3.2 Deuxième partie

Il s'agissait de neuf courtes vignettes cliniques :

- ⇒ les huit premières vignettes évoquaient des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses dans le cadre de pathologies variées :

Vignette n°1 : « Patiente de 62 ans, commerciale à la retraite. Elle souffre de lombalgies depuis 3 ans, d'intensité modérée à sévère, persistantes, permanentes, malgré une kinésithérapie intensive, des infiltrations des articulaires postérieurs, un traitement par AINS, palier I et II. Il n'y a pas d'indication chirurgicale ». Cette patiente a été nommée **LOMB-1** dans la suite de ce travail.

Vignette n°2 : « Patient de 35 ans, maçon. Alcoolisme sevré depuis 2 ans d'après lui mais il ne se rend plus aux réunions des alcooliques anonymes. Il présente des lombalgies persistantes depuis 5 ans suite à une fracture de L3 lors d'une chute sur le lieu de travail. Il est en arrêt maladie depuis 7 mois en raison de douleurs devenues permanentes, d'intensité modérée, parfois sévère, persistantes malgré une kinésithérapie intensive, des séances de balnéothérapie et un traitement médicamenteux par AINS, paliers I et II qui ne le soulage que partiellement. Il refuse tout geste (infiltration, chirurgie) ». Ce patient a été nommé **ÉTHYL**.

Vignette n°3 : « Patiente de 50 ans, couturière. Elle présente une polynévrite diabétique avec des douleurs qui persistent malgré un bon équilibre glycémique et un traitement par antiépileptique et antidépresseur. Elle a déjà pris du tramadol pour un épisode de gonalgies mais a présenté des troubles visuels ». Cette patiente a été nommée **NEURO**.

Vignette n°4 : « Patiente de 25 ans, ouvrière agricole en arrêt maladie depuis 2 mois. Elle présente des lombalgies chroniques, évoluant depuis 11 ans, persistantes malgré 2 ans de recul suite à la cure chirurgicale d'un spondylolisthésis de L5 sur S1. Son traitement comprend AINS, paliers I et II. Elle a des antécédents d'anorexie mentale et de dépression. Elle est toujours traitée par antidépresseur et a un suivi psychiatrique. Les douleurs sont devenues plus importantes depuis sa séparation d'avec son concubin il y a 3 mois. Il n'y a pas d'indication chirurgicale ». Cette patiente a été nommée **PSY**.

Vignette n°5 : « Patient de 45 ans, ouvrier métallurgiste. Il se plaint de lombalgies depuis 3 ans. Il prend du paracétamol codéiné au coup par coup, parfois de l'ibuprofène, qui le soulage, quand il « n'en peut plus ». Il vient vous consulter pour la première fois parce que les douleurs, permanentes, perturbent de plus en plus son sommeil. Pas de bilan réalisé ». Ce patient a été nommé **LOMB-2**.

Vignette n°6 : « Patient de 82 ans, cultivateur à la retraite. Il présente des douleurs de hanches et des gonalgies diffuses, mécaniques évoluant depuis plusieurs années, devenant de plus en plus invalidantes. Le bilan réalisé ne permet de ne retenir qu'une pathologie arthrosique diffuse. Il n'est pas soulagé par les antalgiques de palier I et insuffisamment par les paliers II. Les AINS sont contre-indiqués chez ce patient ayant déjà eu un ulcère gastrique et sous antiagrégant plaquettaire pour une cardiopathie ischémique La fonction rénale est normale pour l'âge. Il est marié et ses fonctions supérieures sont conservées ». Ce patient a été nommé **GÉRONT**.

Vignette n°7 : « Patiente de 42 ans, secrétaire. Fibromyalgie diagnostiquée il y a 10 ans. Elle est actuellement traitée par IRS, tricyclique et buspirone mais leur efficacité est insuffisante. Elle a été récemment améliorée, mais seulement partiellement, par l'ajout d'une association paracétamol-tramadol. Il persiste des douleurs d'intensité modérée, rarement intenses, avec une gêne fonctionnelle modérée malgré une prise en charge kinésithérapeutique ». Cette patiente a été nommée **FIBRO**.

Vignette n°8 : « Patient de 35 ans, pêcheur, en arrêt maladie depuis 1 mois. Il se plaint de douleurs de la hanche droite depuis plusieurs années, sur une coxarthrose évoluée compliquant une dysplasie congénitale de hanche négligée. Une arthroplastie totale de hanche est prévue à 3 semaines. Les douleurs sont d'intensité sévère lors des mobilisations et entraînent une impotence fonctionnelle majeure. Le patient est insuffisamment calmé par un traitement incluant kinésithérapie, infiltrations, AINS, paliers I et II ». Ce patient a été nommé **DYSP**.

Toutes ces vignettes ont fait l'objet des mêmes questions dont les réponses étaient à fournir dans deux tableaux synoptiques. Ces questions portaient sur la capacité du praticien à évaluer et à traiter le patient, son optimisme quant à sa prise en charge, la prescription éventuelle d'un opioïde fort et les modalités du traitement le cas échéant, le recours éventuel à un avis spécialisé et les éléments particuliers de surveillance de l'opiothérapie pour chaque situation clinique.

- ⇒ la neuvième vignette décrivait un patient lombalgique traité par morphine présentant un surdosage pour lequel il fallait décrire sommairement les modalités de diminution de la posologie du traitement et indiquer le lieu choisi pour effectuer ce sevrage.

Vignette n°9 : « Patient de 58 ans, électricien à son compte. Il présente des lombalgies chroniques depuis 17 ans sur une arthrose interapophysaire lombaire étagée évoluée pour laquelle il n'y a pas d'indication chirurgicale envisageable. Il doit partir à la retraite dans deux ans et souhaite poursuivre son activité. Les douleurs persistent malgré des paliers I et II ainsi que des AINS. Il a été décidé de le traiter par sulfate de morphine. Il vient en consultation alors qu'il prend 50 mg de morphine à libération prolongée le matin et 40 le soir, associée à du paracétamol et des AINS. Il a été nettement soulagé pendant 2 mois mais depuis 8 jours, les douleurs sont revenues, plus diffuses, difficiles à définir. Il est à fleur de peau, pleure facilement et se plaint de souvent lâcher ses outils. Son épouse le trouve somnolent, ce dont il ne se plaint pas. Il est manifestement en surdosage. Il dit qu'il ne veut plus entendre parler de morphiniques. »

3.3.3 Troisième partie

Elle se centrait sur les pratiques des médecins, leur expérience, l'accessibilité aux structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique rebelle et leur opinion sur la place des opioïdes forts dans le traitement des DCNC. Elle portait également sur la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses de 2004 et sur la prescription médicale des opioïdes forts proprement dite.

3.4 Traitement des résultats

Le choix de la population de référence s'est porté sur les médecins généralistes libéraux installés exerçant dans les Pays de Loire (données URCAM au 1^{er} juin 2009).

L'évaluation des réponses aux vignettes cliniques a été faite en faisant référence à la mise au point de l'AFSSAPS de 2004, aux recommandations de l'HAS (ex-ANAES) et des sociétés savantes (voir chapitre 2 **Rappels et mises au point**).

3.4.1 Vignettes cliniques de 1 à 8 – les réponses attendues

3.4.1.1 Envisager un traitement opioïde fort

La prescription d'un opioïde fort pouvait être envisagée pour **LOMB-1, ÉTHYL, NEURO, PSY, GÉRONT** et **DYSP**.

Un traitement opioïde fort aurait pu être envisagé pour **LOMB-2** mais seulement après réalisation d'un bilan paraclinique à visée étiologique et après l'échec d'un traitement optimal incluant si possible un traitement étiologique et après l'échec d'antalgiques symptomatiques usuels (hors opioïdes forts). Les opioïdes forts étant contre-indiqués dans le traitement de la

fibromyalgie, ils ne pouvaient être théoriquement envisagés pour **FIBRO**.

3.4.1.2 Instituer et surveiller un traitement opioïde fort

Un opioïde fort pouvait être initié tout de suite pour **LOMB-1**, **NEURO**, **GÉRONT** et **DYSP**.

Il semblait déraisonnable de débiter tout de suite un traitement opioïde fort chez **ÉTHYL**, non seulement en regard de son statut vis-à-vis de l'alcool qui mérite d'être éclairci, de son refus de tout geste mais également du contexte socio-professionnel (accident de travail avec arrêt d'activité depuis sept mois).

Si l'éventualité d'une opiothérapie n'était pas à écarter pour **PSY**, aux antécédents d'anorexie mentale et de dépression et pour laquelle un élément aggravant possible avait pu être identifié (rupture sentimentale), il semblait également inopportun, voire risqué, de la débiter dans l'immédiat, sans évaluation poussée pour retenir formellement l'indication.

L'initiation du traitement opioïde fort pouvait se faire sous la forme :

- ⇒ de 10 à 30 mg de morphine à libération prolongée (LP) une à deux fois par jour ;
- ⇒ de morphine à libération immédiate (LI), 5 à 10 mg en cas de douleurs ou en prise systématique.

Une posologie diminuée de moitié était attendue pour **GÉRONT** (82 ans).

La prescription ou non d'un opioïde couvrant la nuit et le choix entre les différentes formes (LP et / ou LI) n'était pas des critères d'évaluation, les descriptions des cas cliniques étant insuffisamment précises sur le rythme des douleurs. L'utilisation d'un autre opioïde fort que la morphine en primo-prescription n'était pas attendue.

L'équianalgésie retenue entre les opioïdes forts était celle pratiquée en cancérologie faute de consensus dans le domaine de la DCNC : une posologie quotidienne de 60 mg de morphine orale correspondait à 30 mg d'oxycodone orale et à 25 µg/h de fentanyl TD [126]. Il a été considéré qu'un dispositif de fentanyl TD de 12 µg/h équivalait à un minimum de 45 mg/j de morphine orale.

L'introduction d'une opiothérapie n'étant pas attendue pour **ÉTHYL**, **PSY**, **LOMB-2** et **FIBRO**, les réponses concernant cette initiation pour ces cas cliniques n'ont pas été analysées.

Les modifications des doses et la correction d'éventuels effets indésirables justifiaient au minimum un suivi hebdomadaire au cours du premier mois de traitement. Il était donc attendu que le patient soit revu en consultation dans les sept jours en cas d'initiation d'une opiothérapie.

Concernant les éléments auxquels les praticiens faisaient le plus attention si un traitement par opioïde fort était envisagé, trois réponses étaient attendues pour chaque vignette clinique, ordonnées de 1 à 3, selon l'importance relative accordée à chaque élément par les praticiens. Les réponses ainsi ordonnées étaient pondérées en fonction de l'ordre attribué : une valeur de 1 était attribuée au troisième choix, une valeur de 2 au deuxième choix et une valeur de 3 au premier choix.

Les réponses étaient exclues de l'analyse si plus de trois items étaient donnés. Étaient également exclues les réponses pour **LOMB-2** et **FIBRO**. Afin de pouvoir comparer les vignettes, les scores obtenus avant et après pondération des réponses de chaque élément de surveillance étaient exprimés en pourcentage de la somme totale des scores attribués à tous les éléments de surveillance pour chacune des vignettes cliniques.

3.4.1.3 Recours à un avis spécialisé

Le recours à un avis spécialisé paraissait indispensable en cas d'introduction d'un opioïde fort pour le patient lombalgique aux antécédents d'alcoolisme (**ÉTHYL**) et la patiente lombalgique aux antécédents de dépression et d'anorexie mentale (**PSY**). Encore une fois, il paraissait déraisonnable de débiter tout de suite une opiothérapie chez ces patients.

Au contraire, le recours à un avis spécialisé pour **LOMB-2** pour lequel aucun bilan complémentaire n'avait été réalisé et aucun traitement optimal de première ligne n'avait été prescrit, semblait trop précoce même si ce bilan n'était pas strictement obligatoire.

3.4.2 Vignette clinique n°9

La réponse aux modalités de diminution de la posologie d'opioïde devait comporter l'amplitude et le rythme de la baisse. Celle-ci devait se faire à raison d'une diminution maximale du tiers de la dose précédente. L'AFSSAPS recommande une diminution au mieux chaque semaine en cas de traitement prolongé, sans définir ce qu'est un traitement prolongé par opioïde fort. Cependant, le patient étant traité depuis plus de deux mois, un intervalle d'au moins une semaine était attendu entre chaque palier de diminution. La description d'un relais avec un antalgique de palier inférieur n'était pas un critère d'évaluation.

Le recours à une hospitalisation n'était pas formellement indiqué, le patient ne présentant que des troubles de la conscience très légers et la description clinique ne mentionnant pas de bradypnée.

3.4.3 Pratiques des médecins

Il existe une posologie quotidienne de morphine au-delà de laquelle une réévaluation des mécanismes de la douleur et une remise en cause de leur intérêt doivent être faites : elle est de 120 mg par jour par voie orale. De façon synthétique, pour la suite de ce travail, cette posologie sera qualifiée de « posologie seuil ».

Un traitement bien conduit doit être interrompu en cas de soulagement insuffisant après le premier mois.

La mise sous laxatif devait être systématique.

Il est possible de prescrire un opioïde fort au long cours en traitement de DCNC même si son profil d'efficacité et de sécurité à long terme reste toujours à définir.

La prescription d'un opioïde fort n'est pas contre-indiquée chez l'ancien toxicomane aux opiacés et sevré, ni chez l'ancien toxicomane aux opiacés substitué par méthadone, ni chez le consommateur actuel.

3.4.4 Modification d'un intitulé a posteriori

J'ai jugé l'expression « comportements aberrants » inadaptée pour recouvrir les problèmes de toxicomanie, d'abus / mésusage et de détournement de prescription tels que proposés dans le questionnaire ; je l'ai remplacée dans la suite de ce travail par « usage problématique », expression plus générale.⁴

3.4.5 Traitement statistique

Cette étude n'a pas fait l'objet d'un traitement statistique.

⁴ L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) a défini l'usage problématique des drogues comme étant la consommation de drogues injectables ou l'usage prolongé ou régulier d'opiacés (y compris ceux soumis à prescription), de cocaïne et / ou d'amphétamines. Cette expression n'est utilisée ici que pour synthétiser les trois problèmes proposés.

4 RÉSULTATS

4.1 Participation

Soixante-dix-neuf questionnaires ont été distribués et un courrier électronique de relance a été envoyé à 59 adresses valides : 44 questionnaires ont été retournés, soit un taux de réponses de 55,7%.

4.2 Caractéristiques des médecins répondants

4.2.1 Sexe – Âge

Tableau 1 Sexe et âge des participants

	Total (n = 44)	Femmes (n = 12)	Hommes (n = 32)
Âge moyen	49,3 ans	44,3 ans	51,2 ans
Âge médian	50 ans	44 ans	50,5 ans

La part des femmes était de 27,3% soit un sexe ratio hommes / femmes de 2,67. Les femmes étaient âgées de 35 à 54 ans. Les hommes étaient âgés de 37 à 64 ans. La pyramide des âges est en annexe 5 [pyramide des âges des Pays de la Loire en annexe 6].

4.2.2 Formations

4.2.2.1 Date d'obtention de la thèse de médecine générale

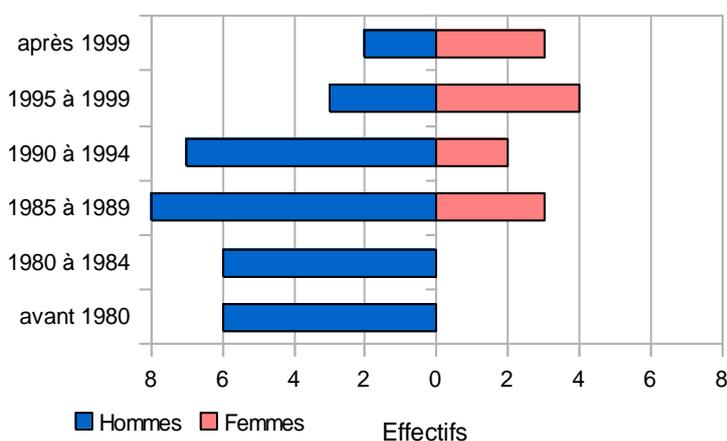


Fig. 1 Date d'obtention de la thèse d'exercice en fonction du sexe

4.2.2.2 Exercice médical particulier

Neuf praticiens (20,45%) avaient un exercice médical particulier englobant acupuncture, homéopathie, mésothérapie ou ostéopathie. Un seul praticien déclarait plus d'un exercice particulier, à savoir acupuncture, homéopathie et mésothérapie (voir figure 2).

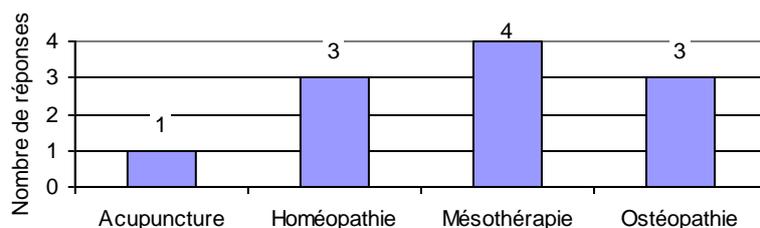


Fig. 2 Exercice médical particulier

4.2.2.3 Formations diplômantes

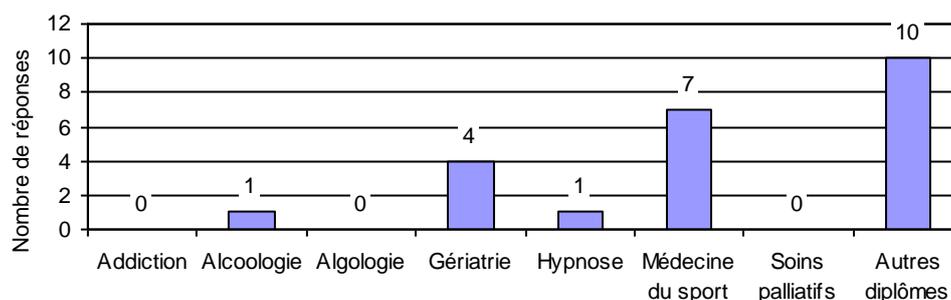


Fig. 3 Formations diplômantes effectuées par les médecins répondants

Vingt praticiens (45,5%) déclaraient avoir effectué une formation diplômante (autre que celles éventuellement suivies en vue d'un exercice médical particulier défini au paragraphe précédent).

4.2.3 Caractéristiques de l'exercice

Les données concernant l'espace d'exercice des participants, leur mode d'installation, leur activité hebdomadaire moyenne, leur éventuelle activité hospitalière et le suivi de toxicomanes aux opiacés sont résumées dans les tableaux 2a et 2b.

Tableau 2a Caractéristiques de l'exercice *

Espace d'exercice médical (n = 42) †	
Espace rural	14 (33,3)
Espace urbain	17 (40,5)
Espace semi-rural	11 (26,2)
Mode d'installation et remplacement (n = 44)	
Seul	7 (15,9)
Association	34 (77,3)
Remplaçant	3 (6,8)
Activité hebdomadaire (n = 39) ‡	
> 100 actes hebdomadaires	18 (46,2)
≤ 100 actes hebdomadaires	21 (53,8)
Moyenne [médiane]	106,7 [100]
Moyenne femmes [médiane]	83,75 [100]
Moyenne hommes [médiane]	112,6 [110]

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

† Il n'a pas été tenu compte des praticiens désignant plusieurs espaces d'exercice médical (il s'agissait de médecins remplaçants)

‡ Deux réponses n'ont pas été analysées car jugées aberrantes (12 et 15 actes hebdomadaires)

Tableau 2b Caractéristiques de l'exercice *

		Activité hospitalière (n = 44)
Oui		5 (11,4)
Non		39 (88,6)
		Suivi de toxicomanes aux opiacés (n = 44)
Oui		20 (45,5)
Non		24 (54,5)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

4.2.4 Formation au maniement des opioïdes forts

Les données concernant l'avis des participants sur leur formation médicale initiale et une éventuelle formation spécifique au maniement des opioïdes forts sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 Formation au maniement des opioïdes forts – formations initiale et spécifique *

		Formation initiale au maniement des opioïdes forts (n = 40)
Pas du tout adaptée		4 (10)
Pas adaptée		19 (47,5)
Adaptée		13 (32,5)
Tout à fait adaptée		4 (10)
		Suivi d'une formation spécifique au maniement des opioïdes forts (n = 44)
Oui		11 (25)
Non		33 (75)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

Dix-sept praticiens (42,5%) considéraient que leur formation initiale au maniement des opioïdes forts était plutôt adaptée à leur exercice médical.⁵

Onze praticiens (25%) ont suivi une formation spécifique au maniement des opioïdes forts. Pour 8 d'entre eux (72,7%), elle s'est faite au sein de groupes de FMC-EPU (séminaires, groupes de pairs), l'un d'entre eux a également appris ce maniement à travers ses contacts au sein d'un réseau toxicomanie ; 2 praticiens (18,2%) se sont formés dans le cadre d'une formation spécifique sur les soins palliatifs (sans autre précision) ; pour un autre (9,1%), elle était liée à l'expérience acquise à l'occasion d'un contrat de travail dans un service de cancérologie. Aucun praticien n'a rapporté de formation spécifique suivie au cours de sa formation médicale initiale. Aucun généraliste n'a non plus cité de lectures personnelles comme vecteurs de formation.

4.2.5 Expérience personnelle avec les opioïdes forts

Huit praticiens (18,2%) ont déjà été traités par opioïdes forts.

⁵ Les médecins déclarant que leur formation initiale était « plutôt adaptée » regroupaient ceux la considérant « adaptée » et « tout à fait adaptée ».

4.3 Connaissances et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts

4.3.1 Connaissance d'une posologie seuil

4.3.1.1 Existence d'une posologie seuil

« Existe-t-il une posologie d'opioïdes forts à partir de laquelle vous remettez en cause leur intérêt dans le cadre du traitement des douleurs chroniques non cancéreuses ? »⁶

Parmi les praticiens répondants, 13 (30,2%) considéraient l'existence d'une posologie seuil, 20 (46,5%), qu'il n'y en avait pas ; 10 (23,3%) d'entre eux ne se sont pas prononcés. Parmi les médecins s'étant prononcés, 39,4% avaient une posologie seuil.

4.3.1.2 Ordres de grandeurs de la posologie seuil⁷

Les valeurs données allaient de 60 à 150 mg/j d'équivalent morphine orale. Parmi les 11 réponses exploitables, 5 praticiens (45,5%) donnaient une valeur inférieure à 120 mg/j, 4 praticiens (36,4%), indiquaient une valeur de 120 mg/j et 2 médecins (18,2%) dépassaient ce seuil. Au total, 9,3% des répondants indiquaient la valeur de 120 mg/j de morphine.

4.3.2 Délai d'évaluation de l'efficacité du traitement

« Quel délai (en jours) vous accordez-vous en général avant de prendre la décision de la poursuite ou non d'un opioïde fort dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses ? »⁸

Les généralistes se donnaient un délai moyen de 12 jours, les extrêmes allant de 2 à 30 jours, pour une médiane de 10 jours. Seize praticiens parmi ceux s'étant prononcés (45,7%) s'accordaient un délai de 7 jours ou moins et 4 (11,4%) allaient jusqu'à un mois. Seulement 9,3% des répondants évoquaient donc un délai d'un mois.

4.3.3 Utilisation de laxatifs

« À l'initiation du traitement, associez-vous systématiquement un traitement laxatif dans les douleurs chroniques non cancéreuses ? »

Un traitement laxatif est systématiquement débuté par 79,5% des praticiens et si besoin par 20,5% des médecins.

4.3.4 Utilisation d'opioïdes forts autres que la morphine et le fentanyl TD

« Utilisez-vous des opioïdes forts autres que la morphine et le fentanyl transdermique en traitement de douleurs chroniques non cancéreuses ? »⁹

⁶ 43 praticiens ont répondu à cette question.

⁷ Sur les 13 généralistes déclarant avoir une posologie seuil, 12 lui ont attribué une valeur ; parmi ceux-ci, un l'a exprimé en mg/kg/j, réponse qui n'a pas été retenue.

⁸ 43 praticiens ont répondu à la question ; l'un d'eux n'a pas donné de valeur chiffrée et 7 (16,3%) ne se sont pas prononcés ; pour le calcul des délais moyens, la réponse « 1 mois » a été remplacée par 28 jours ; le délai de « 30 jours » est assimilé à une durée d'1 mois pour l'évaluation du nombre de bonnes réponses ; en cas de fourchette de temps, la valeur supérieure a été retenue.

⁹ 41 praticiens ont répondu à la question ; 3 d'entre eux (7,3%) ne se sont pas prononcés.

Quinze praticiens (36,6%) déclaraient utiliser d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD. L'oxycodone était citée par 93,3% des praticiens, la buprénorphine et l'hydromorphone une seule fois chacune.¹⁰

4.3.5 Rotation d'opiacés

« Effectuez-vous de votre propre initiative des rotations d'opiacés en cas de douleurs insuffisamment contrôlées et / ou d'effets toxiques (signes de surdosage ou effets indésirables jugés inacceptables) dans le cadre du traitement de douleurs chroniques non cancéreuses ? »¹¹

Quinze praticiens (34,9%) déclaraient effectuer ces rotations, soit 41,7% de ceux qui se sont prononcés.

4.4 Expérience pratique autour de la prescription des opioïdes forts en traitement des douleurs chroniques non cancéreuses

4.4.1 Rôle des opioïdes forts dans la dépression

« Face à un patient présentant des douleurs chroniques non cancéreuses, traité par opioïdes forts et développant un syndrome dépressif ou présentant une aggravation d'une dépression préexistante, avez-vous déjà évoqué la responsabilité du traitement opiacé ? »

Vingt-six généralistes (59,1%) n'ont jamais été confrontés à cette situation. Parmi les 18 l'ayant vécue, 14 (77,8%) ont déjà évoqué cette responsabilité.

4.4.2 Augmentation de la posologie d'opioïdes forts

« Avez-vous déjà vécu des situations au cours desquelles, après une période de stabilisation de douleurs non cancéreuses et des doses d'opioïdes forts, la posologie d'opiacés a dû être augmentée, avec le temps, mais de manière significative, pour garder la même efficacité antalgique ? »

Onze praticiens (25%) n'ont jamais été confrontés à de telles situations, 26 (59,1%) estimaient les avoir rarement rencontrées, 7 (15,9%) y ont souvent fait face. Personne n'a estimé y avoir très souvent été confronté ; 33 praticiens (75%) ont donc déjà observé ce phénomène.

4.4.3 Accessibilité à une structure spécialisée dans l'évaluation et de traitement de la douleur

« Avez-vous facilement accès à une structure spécialisée dans l'évaluation et le traitement de la douleur ? »¹²

Les réponses sont représentées par la figure 4.

¹⁰ Plusieurs réponses étaient possibles.

¹¹ 43 praticiens ont répondu à cette question ; 7 d'entre eux (16,3%) ne se sont pas prononcés.

¹² Un praticien a donné les réponses accès facile + accès difficile, il n'a pas été tenu compte de sa réponse.

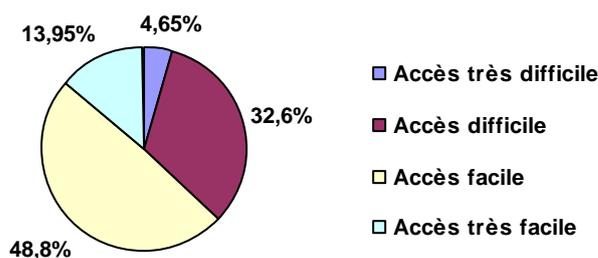


Fig 4 Accessibilité à une structure « douleur »

4.4.4 Usage problématique

« Avez-vous déjà été confronté à une situation d'usage problématique chez un patient traité par opioïde fort pour la douleur (cancéreuse ou non) ? »¹³

Treize praticiens (31,7%) ont été confrontés à ce type de problèmes. L'un d'entre eux a déclaré avoir rencontré les trois types d'usages problématiques proposés (voire figure 5.).

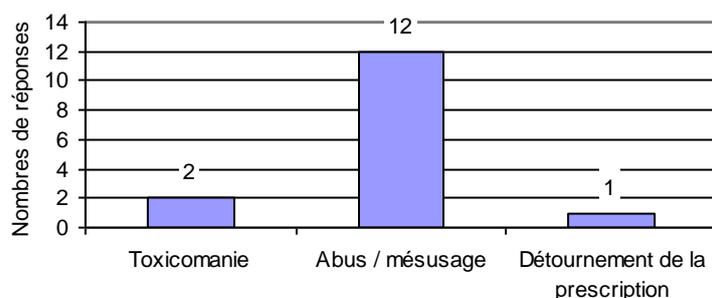


Fig. 5 Situations d'usage problématique rencontrées par les praticiens répondants

4.4.5 Aisance dans la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses

« De manière générale, vous sentez-vous à l'aise lors de la prise en charge de patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses ? »

Les réponses sont représentées par la figure 6.

¹³ 41 praticiens ont répondu à cette question – intitulé original du questionnaire : « Avez-vous déjà été confronté à un problème de comportement aberrant chez un patient traité par opioïde fort pour la douleur (cancéreuse ou non) ? »

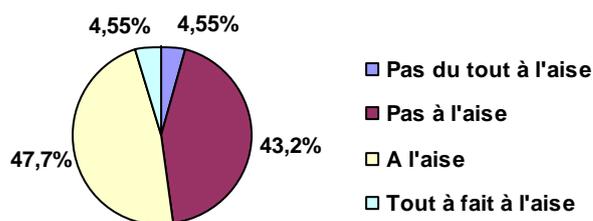


Fig. 6 Aisance des praticiens répondeurs lors de la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses

4.4.6 Aisance avec la prescription des opioïdes forts

« De manière générale, vous sentez-vous à l'aise avec la prescription d'opioïdes de palier III ? »

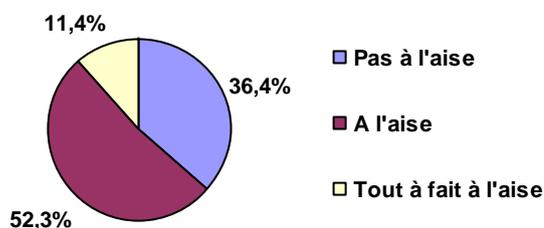


Fig. 7 Aisance des praticiens répondeurs avec la prescription d'opioïdes de palier III

Aucun praticien n'a déclaré ne pas être du tout à l'aise avec cette prescription.

4.5 Conceptions autour des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses

4.5.1 Opioïdes forts et douleurs chroniques non cancéreuses

4.5.1.1 Prescription d'opioïdes forts au long cours

« On peut prescrire des opioïdes forts au long cours en traitement de douleurs chroniques non cancéreuses. »¹⁴

Trente-huit praticiens (92,7%) étaient d'accord avec cette affirmation.

4.5.1.2 Opioïdes forts et phase terminale

« Les opioïdes forts ne devraient être utilisées en traitement de douleurs chroniques non cancéreuses qu'à la phase terminale. »¹⁵

Trois praticiens (7,1%) étaient d'accord avec cette affirmation.

¹⁴ 41 praticiens ont répondu à cette question.

¹⁵ 42 praticiens ont répondu à cette question.

4.5.1.3 Opiïdes forts et dimension psycho-sociale du syndrome douloureux chronique

« Les opioïdes forts n'ont qu'une place réduite dans l'arsenal thérapeutique des patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses en raison d'une dimension psycho-sociale importante participant au syndrome douloureux. »¹⁶

Parmi les praticiens répondeurs, 56,1% considéraient que les opioïdes avaient une place réduite en raison de cette dimension.

4.5.1.4 Opiïdes forts et soulagements des douleurs

« Le soulagement des douleurs sans amélioration fonctionnelle ni de la qualité de vie, justifie à lui seul la prescription d'opioïdes forts. »¹⁷

Vingt-neuf praticiens (74,4%) étaient d'accord avec cette affirmation.

4.5.2 La prescription d'opioïdes forts chez le patient toxicomane aux opiacés

4.5.2.1 Chez le patient consommateur actuel

« La prescription d'un opioïde fort chez un patient toxicomane aux opiacés, en traitement de DCNC est contre-indiquée. »¹⁸

Parmi les répondeurs, 13 (31%) pensaient que cette contre-indication existait, 5 (11,9%) qu'elle n'existait pas et 24 (57,1%) ne savaient pas.

4.5.2.2 Chez le patient ancien toxicomane sous traitement substitutif par méthadone

« La prescription d'un opioïde fort chez un ancien patient toxicomane aux opiacés, sous traitement de substitution par méthadone, en traitement de DCNC, est contre-indiquée. »¹⁸

Parmi les répondeurs, 16 (38,1%) pensaient que cette contre-indication existait, 3 (7,1%) qu'elle n'existait pas et 23 (54,8%) ne savaient pas.

4.5.2.3 Chez le patient sevré

« La prescription d'un opioïde fort chez un patient ancien toxicomane aux opiacés, sevré, en traitement de DCNC, est contre-indiquée. »¹⁸

Parmi les répondeurs, 14 (33,3%) pensaient que cette contre-indication existait, 9 (21,4%) qu'elle n'existait pas et 19 (45,2%) ne savaient pas.

Trois praticiens (7,1%) considéraient qu'il n'y avait de contre-indication à la prescription d'opioïdes forts dans aucun des cas.

¹⁶ 41 praticiens ont répondu à cette question.

¹⁷ 39 praticiens ont répondu à cette question.

¹⁸ 42 praticiens ont répondu à cette question.

4.6 Connaissance de la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses

Quatre médecins (9,1%) ont lu cette mise au point de l'AFSSAPS. L'un d'eux ne la considérait pas facilement applicable et les trois autres praticiens ne se sont pas prononcés sur son applicabilité. Un seul praticien s'est prononcé sur ses caractères restrictif et libéral, la considérant trop restrictive, pas assez libérale. Deux autres ne se sont pas prononcés.¹⁹

4.7 La prescription médicale d'opioïdes forts

4.7.1 Les règles de rédaction

« Les règles de rédaction de l'ordonnance des opioïdes forts constituent un obstacle à leur prescription. »

Deux praticiens (4,5%) étaient d'accord avec cette affirmation.

4.7.2 La règle des 28 jours

« La règle des 28 jours est un obstacle à la prescription des opioïdes forts. »

Un praticien (2,3%) était d'accord avec cette affirmation.

4.7.3 Limitations des AMM

« La restriction de l'AMM à la morphine et au fentanyl transdermique dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses et l'absence d'AMM pour les autres opioïdes forts constituent des obstacles à leur usage dans cette indication. »

Neuf praticiens (20,5%) ne se sont pas prononcés. Cinq praticiens (11,4%) étaient d'accord avec cette affirmation, soit 14,3% de ceux qui se sont prononcés.

4.7.4 Contrôle institutionnel

« Les contrôles de la caisse d'assurance maladie constituent un obstacle à la prescription des opioïdes forts dans cette indication. »²⁰

Quatre médecins (9,1%) des répondeurs étaient en accord avec cette affirmation, soit 9,8% de ce qui se sont prononcés.

4.8 Réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8

4.8.1 Évaluation a priori des vignettes cliniques

Rappel des situations :

Vignette n°1 = **LOMB-1** : patiente lombalgique chronique sans comorbidité particulière ;

¹⁹ Les réponses d'un praticien sur les caractères restrictif et libéral de la mise au point n'étaient pas exploitables, ayant répondu par l'affirmative aux deux questions.

²⁰ 3 praticiens (6,8%) ne se sont pas prononcés à cette question.

Vignette n°2 = **ÉTHYL** : patient lombalgique chronique aux antécédents d'alcoolisme ;

Vignette n°3 = **NEURO** : patiente souffrant d'une neuropathie diabétique ;

Vignette n°4 = **PSY** : patiente lombalgique chronique, aux antécédents de syndrome dépressif et d'anorexie mentale ;

Vignette n°5 = **LOMB-2** : patient lombalgique chronique pour lequel aucun bilan complémentaire n'avait été réalisé, aucun traitement étiologique n'avait a fortiori été proposé et aucun traitement symptomatique optimal n'avait été prescrit ;

Vignette n°6 = **GÉRONT** : patient âgé souffrant de gonarthrose et de coxarthrose ;

Vignette n°7 = **FIBRO** : patiente ayant une fibromyalgie ;

Vignette n°8 = **DYSP** : patient ayant une coxarthrose évoluée, en attente d'une arthroplastie totale de hanche.

Les réponses aux quatre premières questions des vignettes cliniques sont reprises dans le tableau 4.

Tableau 4 Évaluation a priori des vignettes cliniques * †

Évaluation a priori	LOMB-1	ÉTHYL	NEURO	PSY	LOMB-2	GÉRONT	FIBRO	DYSP
Évaluer et traiter	n = 43							
Oui	42 (97,7)	33 (75)	33 (75)	25 (56,8)	44 (100)	43 (97,7)	27 (61,4)	44 (100)
Non	1 (2,3)	11 (25)	11 (25)	19 (43,2)	0 (0)	1 (2,3)	17 (38,6)	0 (0)
Optimiste							n = 43	
Oui	23 (52,3)	5 (11,4)	11 (25)	5 (11,4)	37 (84,1)	35 (79,5)	4 (9,3)	43 (97,7)
Non	21 (47,7)	39 (88,6)	33 (75)	39 (88,6)	7 (15,9)	9 (20,5)	39 (90,7)	1 (2,3)
Envisager un opioïde fort					n = 42		n = 43	
Oui	38 (86,4)	18 (40,9)	17 (38,6)	13 (31)	25 (56,8)	41 (93,2)	8 (18,6)	42 (95,5)
Non	6 (13,6)	26 (59,1)	27 (61,4)	29 (69)	19 (43,2)	3 (6,8)	35 (81,4)	2 (4,5)
Traiter par opioïde fort								
Oui	25 (56,8)	5 (11,4)	9 (20,5)	4 (9,1)	10 (22,7)	35 (79,5)	5 (11,4)	42 (95,5)
Non	19 (43,2)	39 (88,6)	35 (79,5)	40 (90,9)	34 (77,3)	9 (20,5)	39 (88,6)	2 (4,5)
Traitement débuté quand il est envisagé	(65,8)	(27,8)	(52,9)	(30,8)	(40)	(85,4)	(62,5)	(100)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

† Le nombre n de praticiens répondants pour chacun des quatre premiers items et pour chacune des vignettes est de 44, sauf mention contraire

Douze médecins (23,5%) ont déclaré savoir évaluer et traiter les patients de toutes les vignettes cliniques. Aucun n'a déclaré ne savoir en évaluer et traiter aucun. Quatre praticiens (9,1%) envisageaient de traiter tous les patients par opioïdes forts. Aucun n'envisageait de n'en prescrire à aucun. Dix-neuf généralistes (43,2%) ont déclaré qu'ils n'envisageaient pas de traitement opioïde fort pour **LOMB-2** et **FIBRO**. Vingt-quatre praticiens (54,5%) n'ont pas proposé d'instituer de traitement pour **ÉTHYL**, **PSY**, **LOMB-2** et **FIBRO**, comme attendu.

4.8.2 Traitement opioïde initial

4.8.2.1 Molécule, posologie et galénique²¹

Seuls les résultats relatifs aux traitements de **LOMB-1**, **NEURO**, **GÉRONT** et **DYSP** sont exposés ici, l'introduction d'un opioïde fort n'étant pas attendue pour les autres cas cliniques. Le tableau 5 reprend les modalités des traitements opioïdes proposés et résume les résultats concernant la molécule prescrite et sa galénique, la posologie moyenne en traitement de fond selon la molécule prescrite, ainsi que le nombre de prescriptions conformes à ce qui était attendu concernant la molécule, sa galénique et sa posologie.

Tableau 5 Modalités du traitement opioïde *

Modalités de traitement	LOMB-1 n † = 25	NEURO n = 9	GÉRONT n = 35	DYSP n = 41
Molécule et galénique ‡				
Morphine orale	24 (96)	7 (77,8)	22 (62,9)	39 (95,1)
Fentanyl TD	2 (8)	2 (22,2)	11 (31,4)	2 (4,9)
Oxycodone orale	0 (0)	0 (0)	4 (11,4)	2 (4,9)
Posologie moyenne (traitement de fond = formes LP ou transdermique)				
Morphine orale	48,9 mg/j	34 mg/j	29,5 mg/j	51,6 mg/j
Fentanyl TD	12 µg/h	12 µg/h	15,9 µg/h	31 µg/h
Oxycodone orale	-	-	20 mg/j	NR §
Prescriptions inférieures ou égales à 60 mg/j équivalent morphine orale LP ou formes à libération immédiate seules			n = 32	n = 39
	23 (92)	9 (100)	20 (62,5) II	37 (94,9)
Prescriptions conformes quant à la molécule, la galénique et la posologie			n = 34	n = 40
	21 (84)	7 (77,8)	12 (35,3)	35 (87,5)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages) hormis pour la posologie moyenne où les unités figurent dans les colonnes

† n = nombre de réponses données par item, valable pour tous les items de chacune des vignettes sauf mention contraire

‡ Plusieurs réponses ont parfois été données

§ NR = posologie non renseignée

II La posologie de référence est ici de 30 mg/j ou 15 mg/12 h pour **GÉRONT**

²¹ Un praticien a indiqué 2 molécules possibles pour le traitement de **LOMB-1**, un autre a indiqué 3 molécules pour **GÉRONT** et deux médecins ont indiqué 2 molécules pour **DYSP**.

La posologie moyenne de fond pour **NEURO** n'a été obtenue qu'à partir des prescriptions de cinq praticiens dont trois n'ont pas modifié leur prescription par rapport à **LOMB-1** et **DYSP** qui présentaient des douleurs par excès de nociception.

En dehors de **GÉRONT** pour lequel il était prescrit par 31,4% des praticiens, le fentanyl TD était utilisé en moyenne par 8,8% des médecins.

Toujours pour **GÉRONT**, 40% des prescripteurs proposaient du fentanyl TD (3 prescriptions à 25µg/h et 7 à 12 µ/h) et / ou de l'oxycodone. Deux praticiens ont proposé un traitement équivalent à 40 mg/j de morphine orale et un participant prescrivait 20 mg pour 12 heures.

Sur les 43 praticiens ayant indiqué au moins une molécule, 42 (97,7%) ont proposé au moins une fois de la morphine orale en traitement de première intention pour les patients de ces quatre vignettes cliniques, 14 (32,6%) ont prescrit au moins une fois du fentanyl TD et 5 (11,6%) prévoyaient de l'oxycodone. Au total, 17 généralistes (39,5%) ont indiqué au moins une fois du fentanyl TD ou de l'oxycodone en primo-prescription.

4.8.2.2 Délai envisagé avant une nouvelle consultation²²

Les résultats concernant le délai envisagé par les praticiens débutant une opiothérapie sont synthétisés dans le tableau 6.

Tableau 6 Délai envisagé pour une nouvelle consultation *

Vignettes cliniques	Délai moyen (jours)	Délai médian (jours)	Délais extrêmes (jours)	7 jours ou moins †
LOMB-1 n = 25 ‡	7,8	7	2 – 14	18 (72)
NEURO n = 7 §	15,7	7	5 – 28	4 (57,1)
GÉRONT n = 32 II	7,9	7	2 – 28	27 (84,4)
DYSP n = 30 ¶	6	7	2 – 14	27 (90)

* Les délais « 8 jours » et « 15 jours » représentant dans le langage courant respectivement 1 et 2 semaines, ils ont été remplacés par les valeurs 7 et 14 jours ; en cas de fourchette de temps, la valeur inférieure a été retenue

† Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

‡ 5 praticiens ont répondu à cette question sur les 25 attendus

§ 7 praticiens ont répondu à cette question sur les 9 attendus

II 32 praticiens ont répondu à cette question sur les 35 attendus

¶ 31 praticiens ont répondu à cette question sur les 42 attendus, 30 réponses étaient exploitables

La distribution des délais d'attente est représentée graphiquement par les annexes 7 à 10.

Trente-six médecins sur 42 (85,7%) ont indiqué au moins une fois un délai de réévaluation inférieur ou égal à 7 jours ; 14,3% donnaient des délais toujours supérieurs à 7 jours.

Trente (71,4%) ont donné pour chacune de leur réponse un délai inférieur ou égal à 7 jours.

²² Sur les 43 participants ayant prescrit au moins une fois un opioïde fort, 42 ont indiqué au moins une fois un délai de réévaluation.

Huit généralistes (19%) se donnaient jusqu'à 14 jours de délai avant réévaluation en consultation ; trois (7,1%) s'accordaient jusqu'à 28 jours.

4.8.3 Demande d'un avis spécialisé

Le recours à un avis spécialisé et le type d'avis sont synthétisés dans le tableau 7.

Tableau 7 Demande d'un avis spécialisé – réponses pour chaque vignette *

Vignettes cliniques	Pas d'avis	Spécialiste (d'appareil)	Structure « douleur »	Spécialiste d'appareil et / ou structure « douleur » †
LOMB-1 n = 44	20 (54,5)	4 (9,1)	10 (27,3)	4 (9,1)
ÉTHYL n = 40	7 (17,5)	6 (15)	24 (60)	3 (7,5)
NEURO n = 42	9 (21,4)	9 (21,4)	17 (40,5)	7 (16,7)
PSY n = 43	20 (54,5)	4 (9,1)	10 (27,3)	4 (9,1)
LOMB-2 n = 43	29 (67,4)	13 (30,2)	1 (2,3)	0 (0)
GÉRONT n = 41	34 (90,9)	7 (17,1)	0 (0)	0 (0)
FIBRO n = 42	6 (14,3)	7 (16,7)	27 (64,3)	2 (4,8)
DYSP n = 42	42 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

† Des praticiens ont choisi les réponses « spécialiste (d'appareil) » et « structure douleur » sans qu'il ait été possible de déterminer s'il s'agissait d'une demande auprès des 2 à la fois (peu probable) ou alors l'un ou l'autre

4.8.4 Surveillance de l'opiothérapie

« Si un traitement par opioïde fort est envisagé, quels sont les 3 éléments auxquels vous ferez le plus attention ? (ordonnez de 1 à 3, selon l'importance relative que vous accordez à ces éléments) ».

Les participants ont parfois répondu de façon non attendue : certains d'entre eux ont coché une à cinq cases, certains ont ordonné moins de trois réponses et d'autres ont donné un score de 1 à 3 à toutes les réponses possibles.

Les réponses retenues pour l'analyse ont été les suivantes :

- les réponses ordonnées = conformes à l'énoncé (trois réponses ordonnées de 1 à 3) ou non conformes (moins de trois réponses ordonnées), qui ont été pondérées ;
- réponses exploitables = trois réponses ou moins, ordonnées ou non.

Une réponse à cette question était attendue si le praticien envisageait de traiter le patient par opioïde fort.

LOMBO-1 : sur les 38 séries de réponses attendues, 35 ont été données, 34 étaient exploitables, dont 28 étaient conformes et 6 n'étaient pas conformes (une à moins de 3 réponses ordonnées et 5 à trois réponses ou moins, non ordonnées), et une série n'était pas exploitable (attribution de scores de 1 à 3 à tous les items proposés).

ÉTHYL : sur les 18 séries de réponses attendues, 14 ont été données, 12 étaient exploitables, dont 9 étaient conformes et 3 n'étaient pas conformes (3 réponses non ordonnées), et deux séries n'étaient pas exploitables (plus de 3 réponses non ordonnées).

NEURO : sur les 17 séries de réponses attendues, 15 ont été données, 13 étaient exploitables, dont 8 étaient conformes et 5 n'étaient pas conformes (1 à moins de 3 réponses ordonnées et 4 à trois réponses ou moins non ordonnées), et deux séries n'étaient pas exploitables (attribution de scores de 1 à 3 à tous les items proposés).

PSY : sur les 13 séries de réponses attendues, 9 ont été données, 8 étaient exploitables, dont 6 étaient conformes et 2 n'étaient pas conformes (trois réponses non ordonnées), et une série n'étaient pas exploitables (plus de trois réponses non ordonnées).

GÉRONT : sur les 41 séries de réponses attendues, 37 ont été données, 34 étaient exploitables, dont 27 étaient conformes et 7 n'étaient pas conformes (3 à moins de 3 réponses ordonnées et 4 à 3 réponses ou moins non ordonnées), et 3 séries n'étaient pas exploitables (attribution de scores de 1 à 3 à tous les items proposés).

DYSP : sur les 42 séries de réponses attendues, 38 ont été données, 35 étaient exploitables, dont 28 étaient conformes et 7 n'étaient pas conformes (4 à moins de 3 réponses ordonnées et 3 à moins de trois réponses non ordonnées), et 3 séries n'étaient pas exploitables (attribution de scores de 1 à 3 à tous les items proposés).

4.8.4.1 Résultats des réponses exploitables

Ces résultats sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 Surveillance de l'opiothérapie – réponses exploitables *

Éléments de surveillance	LOMBO-1 n = 34	ÉTHYL n = 12	NEURO n = 13	PSY n = 8	GÉRONT n = 34	DYSP n = 35
Dépendance physique	12 (35,3)	5(41,7)	6 (46,2)	3 (37,5)	9 (26,5)	9 (25,7)
Dépendance psychique	14 (41,2)	8 (66,7)	7 (53,9)	6 (75)	7 (20,6)	9 (25,7)
Accoutumance	13 (38,2)	3 (25)	7 (53,9)	3 (37,5)	11 (32,4)	7 (20)
Abus / mésusage	15 (44,1)	9 (75)	4 (30,8)	4 (50)	14 (41,2)	13 (37,1)
Effets indésirables	29 (85,3)	6 (50)	11 (84,6)	7 (87,5)	33 (97,1)	31 (88,6)
Surdosage	15 (44,1)	4 (33,3)	1 (7,7)	0 (0)	22 (64,7)	21 (60)
Détournement de la prescription	1 (2,9)	1 (8,3)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	4 (11,4)

* Les données représentent le nombre de réponses exploitables (avec pourcentages) – en gras apparaissent les trois éléments de surveillance les plus cités par vignette clinique – en italique apparaît le moins cité par vignette.

4.8.4.2 Résultats des réponses ordonnées

Ces résultats sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 Surveillance de l'opiothérapie – pondération des réponses ordonnées et part de cette pondération pour chaque élément *

Éléments de surveillance	LOMB-1 n = 29 † s = 173 ‡	ÉTHYL n = 9 s = 54	NEURO n = 9 s = 53	PSY n = 6 s = 36	GÉRONT n = 30 s = 173	DYSP n = 32 s = 179
Dépendance physique	14 (8,1)	4 (7,4)	6 (11,3)	1 (2,8)	10 (5,8)	13 (7,3)
Dépendance psychique	17 (9,8)	14 (25,9)	9 (17)	9 (25)	8 (4,6)	16 (8,9)
Accoutumance	18 (10,4)	4 (7,4)	10 (18,9)	6 (16,7)	14 (8,1)	9 (5)
Abus / mésusage	26 (15)	13 (24,1)	8 (15,1)	7 (19,4)	21 (12,1)	19 (10,6)
Effets indésirables	68 (39,3)	13 (24,1)	18 (34)	12 (33,3)	80 (46,2)	80 (44,7)
Surdosage	29 (16,8)	5 (9,3)	2 (3,8)	0 (0)	40 (21,3)	36 (20,1)
Détournement de la prescription	1 (0,6)	1 (1,9)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	6 (3,4)

* Les données représentent les scores après pondération des réponses ordonnées (avec pourcentages) – en gras apparaissent les trois éléments de surveillance auxquels les praticiens donnaient le plus d'importance pour chaque vignette – en italique apparaît l'élément le moins important.

† n = nombre de réponses ordonnées

‡ s = somme des pondérations des réponses ordonnées données pour chaque élément de surveillance pour chacune des vignettes cliniques

4.9 Vignette clinique n°9

4.9.1 Lieu du sevrage²³

Vingt-trois praticiens sur 41 (56,1%) préféraient effectuer le sevrage à domicile.

4.9.2 Modalités du sevrage²⁴

Trente praticiens sur les 41 qui ont renseigné le lieu de sevrage (73,2%) ont donné des indications concernant les modalités du sevrage : 1 praticien (4,3%) parmi ceux effectuant la diminution à domicile n'a pas renseigné ces modalités contre 10 (55,6%) parmi ceux préférant une prise en charge hospitalière. Au total, 19 médecins (46,3%) ayant indiqué le lieu de sevrage n'ont pas donné d'indication sur les modalités de sevrage ou n'ont indiqué qu'une diminution progressive sans davantage de précision. Tous les généralistes effectuaient une diminution progressive de la posologie.

²³ 43 praticiens ont répondu, 41 réponses sont exploitables, un praticien ayant répondu oui aux deux propositions et un autre, non aux deux propositions.

²⁴ Un praticien effectuait une rotation d'opiacé, remplaçant la morphine par de l'oxycodone sur la base de 1 mg d'oxycodone pour 2 mg de morphine, avant de diminuer la posologie.

Tableau 10 Modalités du sevrage en opioïdes forts en fonction du lieu choisi *

Modalités du sevrage	Sevrage à domicile n = 22	Sevrage à l'hôpital n = 8	Total n = 30
Délai envisagé entre chaque diminution de posologie			
Moins de 7 jours	17 (77,3)	1 (12,5)	18 (60)
7 jours	2 (9,1)	0 (0)	4 (13,3)
Non précisé	3 (13,6)	5 (62,5)	8 (26,7)
Importance de la diminution de la posologie d'opioïde			
Tiers ou moins	15 (68,2)	3 (37,5)	18 (60)
Plus du tiers	4 (18,2)	0 (0)	4 (13,3)
Non précisée	3 (13,6)	5 (62,5)	8 (26,7)
Diminution d'un tiers ou moins et intervalle de moins de 7 jours			
	15 (68,2)	1 (12,5)	16 (53,3)
Diminution d'un tiers ou moins et intervalle de 7 jours			
	0 (0)	2 (25)	2 (6,7)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages ; le délai « 8 jours » représentant dans le langage courant une semaine, il a été remplacé par la valeur 7 jours

Onze médecins sur 30 (36,7%) proposaient une diminution régulière par palier de 10 mg, dont 7 prévoyaient cette baisse quotidiennement et 2 de façon hebdomadaire.

Parmi les 4 répondeurs effectuant des diminutions toutes les semaines, 2 la faisaient par paliers 50 %.

4.9.3 Éléments associés au lieu du sevrage

Les généralistes préférant un sevrage à domicile étaient en moyenne plus jeunes que ceux préférant l'hospitalisation (47,2 ans contre 52,3 ans). La préférence pour un sevrage à domicile semblait diminuer avec la classe d'âge du praticien (voir figure 8)

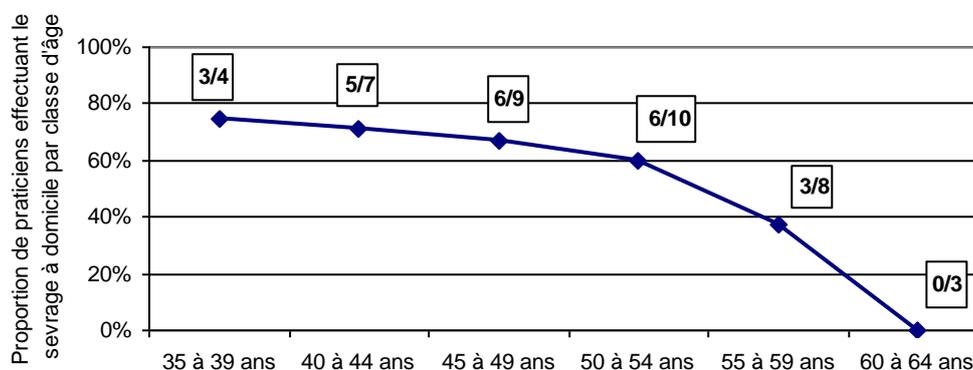


Fig. 8 Sevrage à domicile, en fonction des classes d'âge des praticiens

Le tableau 11 représente le choix du lieu de sevrage en opioïde, les âges moyen et médian, les activités hebdomadaires moyenne et médiane en fonction de l'espace d'exercice du praticien.

Tableau 11 Lieu du sevrage, âge et activité hebdomadaire en fonction de l'espace d'exercice

Espace d'exercice	RURAL n = 12		URBAIN n = 16		SEMI-RURAL n = 11	
Âge moyen (médian)	49,7 ans (49,5)		51,4 ans (51)		47,1 ans (49)	
Activité hebdomadaire moyenne (médiane)	104,2 (105)		108,7 (100)		107,3 (100)	
Lieu du sevrage	Domicile n = 4	Hôpital n = 8	Domicile n = 11	Hôpital n = 5	Domicile n = 7	Hôpital n = 4
	(33,3)	(66,7)	(68,8)	(31,3)	(63,6)	(36,4)
Âge moyen (médian)	45,25 ans (47,5)	53,1 ans (54,5)	49,8 ans (50)	54,6 ans (55)	44,6 ans (47)	51,5 ans (52)
Activité hebdomadaire moyenne (médian)	96,7 (100)	124,3 (120)	104,4 (100)	124 (120)	110 (100)	102,5 (122,5)

La grande différence entre l'activité moyenne et l'activité médiane des généralistes exerçant en espace semi-rural et préférant hospitaliser le patient de la vignette n°9 s'explique en partie par l'activité d'un praticien à 35 actes par semaine.

L'activité hebdomadaire moyenne était également partiellement associée au choix du lieu de sevrage : 80% des praticiens effectuant 80 actes hebdomadaires ou moins préféraient réaliser le sevrage à domicile contre 52,4% parmi les généralistes ayant une activité hebdomadaire moyenne comprise entre 80 et 120 actes et 40% pour ceux effectuant plus de 120 actes hebdomadaires.

4.10 Éléments associés au suivi de toxicomanes aux opiacés

4.10.1 Suivi de toxicomanes et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts

Parmi les médecins s'étant prononcés, les praticiens assurant le suivi de toxicomanes aux opiacés effectuaient plus souvent des rotations d'opioïdes forts (64,7% vs 21,1%), utilisaient un peu plus souvent d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD (41,1% vs 31,8%).

4.10.2 Suivi de toxicomanes et expérience pratique autour de la prescription d'opioïdes forts

Les praticiens effectuant le suivi de toxicomanes aux opiacés déclaraient avoir été plus souvent confrontés à l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome dépressif chez un patient souffrant de DCNC traité par opioïde fort (55% vs 29,2%) et avoir plus souvent évoqué le rôle du traitement opioïde (90,9% vs 57,1%). Ils n'ont pas été davantage confrontés à un usage problématique d'opioïdes fort (31,6% vs 31,8%). Ils se sentaient également plus à l'aise avec le maniement des opioïdes forts de façon générale (80% vs 50%).

4.10.3 Suivi de toxicomanes et conceptions autour des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses

Les trois praticiens ayant répondu qu'il n'y avait de contre-indication à la prescription d'opioïdes forts ni chez le patient traité par méthadone, ni chez le patient sevré, assuraient le suivi de toxicomanes aux opiacés.

4.10.4 Suivi de toxicomanes et réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8

Les praticiens assurant ce suivi envisageaient plus fréquemment un traitement opioïde fort pour ÉTHYL (55% vs 29,2%). Il n'y avait pas de différence pour les autres vignettes.

4.10.5 Suivi de toxicomanes et réponses à la vignette clinique n°9 (sevrage)

Il n'a pas été trouvé d'association entre le suivi de toxicomanes aux opiacés et la préférence du lieu du sevrage, le délai que s'accordaient les praticiens entre chaque diminution de posologie d'opioïde et l'importance des paliers de cette diminution.

4.11 Éléments associés à la formation spécifique au maniement des opioïdes forts

4.11.1 Formation au maniement des opioïdes forts et caractéristiques des médecins répondeurs

Les praticiens ayant suivi cette formation étaient en moyenne plus âgés (51,3 ans vs 48,6 ans). Les médecins diplômés avant 1985 ont suivi une formation au maniement des opioïdes forts dans 41,7% des cas, contre 18,75% des généralistes diplômés à partir de 1985.

Les femmes étaient moins nombreuses que les hommes à avoir suivi cette formation (8,3% contre 31,3%).

Les praticiens ayant suivi cette formation trouvaient leur formation initiale moins adaptée à leur exercice médical que ceux ne l'ayant pas suivie (18,2% contre 51,7%).

4.11.2 Formation, connaissances et pratiques déclarées sur le maniement des opioïdes forts

Une posologie seuil était reconnue par 18,2% des praticiens ayant suivi cette formation, contre 34,4% parmi ceux ne l'ayant pas suivie. Parmi les répondeurs s'étant prononcés, ces proportions étaient respectivement de 22,2% et 45,8%.

Parmi les médecins s'étant prononcés, ceux ayant suivi cette formation prescrivaient davantage systématiquement des laxatifs (90,1% vs 75,8%), effectuaient plus souvent des rotations d'opioïdes forts de leur propre initiative (60% vs 34,6%) et utilisaient plus souvent d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD (54,5% vs 30%).

4.11.3 Formation et expérience pratique autour de la prescription d'opioïdes forts

Les praticiens formés au maniement des opioïdes forts se sentaient en général plus à l'aise avec le maniement des opioïdes forts (90,9% vs 54,5%).

4.11.4 Formation et réponses aux vignettes cliniques n°1 à 8

Les généralistes ayant suivi cette formation envisageaient moins de traiter **ÉTHYL** (27,3% vs 45,5%), **NEURO** (27,3% vs 42,4%) et **FIBRO** (9,1% vs 21,9%) par opioïde fort mais davantage **PSY** (40% vs 28,1%). Il n'y avait pas de différence pour **LOMBO-2**.

Ils traitaient moins **NEURO** (9,1% vs 24,2%) et **FIBRO** (0% vs 15,2%) mais davantage **PSY** (18,2% vs 6,1). Il n'y avait pas non plus de différence pour **LOMBO-2**.

Il n'a pas été trouvé de différence dans le nombre de bonnes réponses concernant les délais de réévaluation de l'opiothérapie, le choix de la molécule opioïde instaurée et sa galénique pour **LOMBO-1**, **NEURO**, **GÉRONT** et **DYSP** et concernant sa posologie pour **LOMBO-1**, **NEURO** et **DYSP**.

4.11.5 Formation et réponses à la vignette clinique n°9 (sevrage)

Il n'a pas été trouvé d'association entre l'existence d'une formation au maniement des opioïdes forts et la préférence du lieu du sevrage, le délai que s'accordaient les praticiens entre chaque diminution de posologie d'opioïde et l'importance des paliers de cette diminution.

4.12 Éléments associés au délai d'évaluation de l'efficacité du traitement

Il n'a pas été trouvé d'élément associé au délai que s'accordaient les praticiens avant de prendre la décision de la poursuite ou non d'un opioïde fort notamment la lecture de la mise au point de l'AFSSAPS. Sur les 4 praticiens ayant indiqué un délai d'un mois, 2 ont suivi une formation au maniement des opioïdes forts.

4.13 Éléments associés à l'accessibilité des structures d'évaluation et de traitement de la douleur

Cette accessibilité ne semblait pas liée à l'espace d'exercice des praticiens ni à la fréquence des demandes d'avis auprès d'une structure « douleur » pour les différentes vignettes.

L'usage des laxatifs était systématique chez 92,6% des médecins pour lesquels cet accès était plutôt facile contre 56,3% chez ceux pour lesquels cet accès était plutôt difficile²⁵.

Parmi les praticiens s'étant prononcés, la rotation était également davantage pratiquée (54,5% vs 23,1%) tout comme l'usage d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD (48% vs 20%).

Parmi les praticiens ayant plutôt facilement accès à une structure « douleur », 80,8% s'accordaient 7 jours ou moins avant une nouvelle consultation pour réévaluer l'opiothérapie, pour chacune des vignettes cliniques. Cette proportion était de 53,3% chez ceux ayant un accès plutôt difficile à ces structures.

²⁵ Les praticiens déclarant un accès plutôt facile regroupaient ceux ayant répondu « accès facile » et « accès très facile » et les médecins déclarant un accès plutôt difficile regroupaient ceux ayant répondu « accès difficile » et « accès très difficile ».

4.14 Éléments associés à la considération du soulagement des douleurs par les opioïdes forts

Il n'y avait aucun élément associé au fait de considérer que le soulagement des douleurs, sans amélioration fonctionnelle ni de la qualité de vie, justifie à lui seul la prescription d'opioïdes forts.

4.15 Autres éléments associés aux réponses des vignettes cliniques n° 1 à 8

4.15.1 Optimisme

L'optimisme des généralistes ne semblait pas associé au fait d'envisager ou non un traitement opioïde ; il semblait associé à l'introduction d'un opiacé uniquement pour **GÉRONT** (87,5% vs 55,6%).

4.15.2 Demande d'avis spécialisé

Le tableau 12 représente les demandes d'avis par les praticiens en fonction de leur optimisme, le tableau 13, les demandes d'avis chez les praticiens débutant tout de suite un opioïde fort et le tableau 14, les demandes d'avis chez les praticiens pessimistes pour chacun des patients des vignettes cliniques et débutant tout de suite un traitement opioïde.

Tableau 12 Demande d'un avis spécialisé en fonction de l'optimisme du praticien pour chaque patient *

Demande d'avis	LOMB-1	ÉTHYL	NEURO	PSY	LOMB-2	GÉRONT	FIBRO	DYSP
Parmi optimistes	7/23 (30,4)	1/4 (25)	6/10 (60)	3/4 (75)	11/36 (30,6)	5/33 (15,2)	3/4 (75)	0/41 (0)
Parmi pessimistes	13/21 (61,9)	32/36 (88,9)	27/32 (84,4)	27/35 (77,1)	3/7 (42,9)	2/8 (25)	32/37 (86,5)	0/1 (0)

* Les rapports représentent le nombre de praticiens demandant un avis parmi ceux se déclarant soit optimistes, soit pessimistes, pour chacun des patients (avec pourcentages)

Tableau 13 Demande d'un avis spécialisé parmi les praticiens introduisant un opioïde fort *

Introduction d'un opioïde	LOMB-1 n = 25	ÉTHYL n = 5	NEURO n = 9	PSY n = 4	LOMB-2 n = 10	GÉRONT n = 35	FIBRO n = 5	DYSP n = 42
Demande d'avis	8 (32)	1 (25) †	6 (66,7)	3 (75)	4 (40)	2 (6,3) ‡	4 (80)	0 (0)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

† Quatre praticiens sur les 5 ont indiqué s'ils demandaient ou non un avis

‡ Trente-deux praticiens sur les 35 ont indiqué s'ils demandaient ou non un avis

Tableau 14 Demande d'un avis spécialisé parmi les praticiens pessimistes introduisant un opioïde fort *

Pessimistes et introduction d'un opioïde	LOMB-1 n = 11	ÉTHYL n = 3	NEURO n = 6	PSY n = 3	LOMB-2 n = 1	GÉRONT n = 5	FIBRO n = 5	DYSP n = 0
Demande d'avis	5 (45,5)	2 (100) †	5 (83,3)	2 (66,7)	1 (100)	1 (25) ‡	4 (80)	0 (0)

* Les données sont des effectifs (avec pourcentages)

† Un praticien sur les 3 n'a pas indiqué s'il demandait un avis

‡ Un praticien sur les 5 n'a pas indiqué s'il demandait un avis

4.15.3 Prescription d'un autre opioïde que la morphine

Parmi les 4 médecins ayant suivi une formation diplômante en gériatrie, 3 ont prescrit un opioïde fort à **GÉRONT** et 2 d'entre eux lui donnaient de l'oxycodone alors qu'ils proposaient une autre molécule pour les autres patients.

4.15.4 Posologie de l'opioïde fort et délai prévu avant une nouvelle consultation

Trente-et-un praticiens ont indiqué une posologie et un délai de réévaluation pour au moins 2 patients, dont 13 (41,9%) ont indiqué des délais variables. Parmi ceux-ci, 5 médecins semblaient s'accorder un délai de réévaluation plus court quand la posologie était plus élevée ; pour les 8 autres généralistes, il n'y avait pas d'élément associé évident.

Cas particulier de **NEURO** : parmi les 3 praticiens s'accordant un délai de 28 jours avant une nouvelle consultation, 2 lui ont prescrit de la morphine à une posologie largement inférieure à celle qu'ils ont prescrite pour **DYSP** et pour lequel ils s'accordaient un délai de 7 jours (posologies quotidiennes respectivement de 10 et 20 mg contre 60 mg) ; le troisième généraliste a prescrit une posologie plus élevée à **NEURO** qu'à **DYSP** (12 µg/h de fentanyl TD contre 20 mg/j de morphine LP) alors qu'il s'accordait 14 jours pour ce dernier.

4.15.5 Éléments associés à la surveillance de l'opiothérapie

La part de la pondération relative à la surveillance du risque de dépendance psychique pour **ÉTHYL** était de 35% parmi les praticiens envisageant une opiothérapie mais ne la débutant pas. Cette proportion était nulle parmi les praticiens la débutant tout de suite. Ces résultats ont été obtenus respectivement à partir de 7 et 2 séries de réponses ordonnées (annexes 11 et 12).

La part de la pondération relative à la surveillance du risque de dépendance psychique pour **PSY** était de 41,7% parmi les praticiens envisageant une opiothérapie mais ne la débutant pas contre 16,7% parmi ceux la débutant tout de suite. Ces résultats ont été obtenus respectivement à partir de 2 et 4 séries de réponses ordonnées (annexes 13 et 14).

Le tableau 15 reprend la proportion de généralistes ayant déjà été confrontés à une situation d'usage problématique d'opioïdes forts selon qu'ils ont ou non cité le risque de dépendance psychique comme élément de surveillance.

Tableau 15 Éléments associés à la surveillance de l'opiothérapie : dépendance psychique et confrontation à une situation d'usage problématique d'opioïdes forts *

Éléments de surveillance	LOMBO-1 n = 34	NEURO n = 13	GÉRONT n = 34	DYSP n = 35
Dépendance psychique				
Oui	46,2%	28,6%	57,1%	44,4%
Non	26,3%	16,7%	26,9%	32%

* L'analyse porte sur les réponses exploitables ; les réponses aux vignettes n°2 et 4 n'apparaissent pas en raison de la très petite taille des échantillons

5 DISCUSSION

5.1 Sur les objectifs

Les objectifs de cette étude étaient l'évaluation des connaissances théoriques des médecins généralistes et leurs pratiques de prescription des opioïdes forts dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses, en les confrontant aux recommandations, l'étude de leur expérience de cette prescription et l'analyse de leur opinion sur celle-ci. Elle devait permettre de faire en quelque sorte le point à l'occasion du troisième plan consacré à la prise en charge et au traitement de la douleur.

Un des postulats de l'étude était que cette prescription, qui concerne peu de patients [51], constitue toujours une difficulté pour le médecin généraliste dont la formation initiale est jugée insuffisante [51, 52], et ce, malgré la publication en 2004 de recommandations a minima par l'AFSSAPS sous la forme d'une brève mise au point. Il s'agit à ma connaissance de la première étude connue s'intéressant à la pratique de prescription des opioïdes forts spécifiquement dans les DCNC et leur conformité avec la mise au point de l'AFSSAPS. Les thèmes abordés apparaissent toutefois a posteriori trop vastes, insuffisamment limités.

5.2 Sur la méthode

Le choix original d'aborder les médecins généralistes au cours de sessions de formation professionnelle conventionnelle dans le cadre de la FMC, et non par courrier, téléphone ou voie électronique, partait du souhait d'augmenter au maximum le taux de retour des questionnaires en passant notamment par un contact confraternel direct. Cet objectif s'est heurté à la réalité d'un emploi du temps très resserré pour chacune des sessions au sein desquelles un temps spécifique pour répondre au questionnaire n'a pas été inséré. Par ailleurs, la relance par voie électronique n'était valable que si une adresse valide était fournie, ce qui n'a pas été le cas pour tous les participants.

Une autre limite à cette approche était la question de la représentativité des praticiens participant à ces formations : si 84,6% des généralistes des Pays de Loire ont participé à des séances de FMC au cours de l'année 2007 [209], il n'existe aucune donnée spécifique sur la participation à des séances de formation professionnelle conventionnelle.

La date d'obtention du diplôme trouvait sa justification a priori dans le fait que des médecins remplaçants, donc non installés, pouvaient participer à des FPC. Il aurait peut-être été plus judicieux d'obtenir des renseignements sur le début de l'activité libérale ou bien la fin de la formation hospitalo-universitaire initiale, pour évaluer son éventuel impact sur la prescription des opioïdes forts.

Les questions portant sur l'existence d'une formation au maniement des opioïdes forts aurait pu d'une part porter clairement sur l'existence d'une formation (formalisée ou non) au cours du cursus hospitalo-universitaire initial, et d'autre part, sur l'existence d'une formation s'intégrant dans un enseignement plus spécifique (DU, DIU, capacité, stage, FMC / EPU, séminaire, etc.). Posée telle quelle, la question sur la formation initiale a pu sembler écarter celle-ci des réponses attendues sur le suivi d'une formation au maniement des opioïdes forts. Ces questions ont donc pu sous-évaluer la proportion de praticiens ayant suivi un quelconque enseignement à la manipulation des morphiniques forts.

Le choix de présenter des cas cliniques plutôt que de poser des questions théoriques avait pour but d'augmenter l'attractivité du questionnaire, de sortir d'un cadre formel et d'essayer non seulement d'évaluer les connaissances des praticiens [210], mais également d'obtenir des réponses le moins éloignées possible de leurs pratiques afin de refléter au mieux leurs comportements [211, 212], pour finalement comparer leurs pratiques professionnelles aux recommandations [213]. Parmi les limites de la technique des vignettes, on peut retenir [214] :

- la problématique de la désirabilité sociale, les répondeurs pouvant décrire leurs comportements réels, leurs intentions de comportements ou ce qu'ils pensent être la bonne attitude ;
- la problématique de la validité externe des vignettes cliniques avec la limitation de l'extension des résultats de l'enquête à d'autres contextes cliniques.

On peut en particulier relever ici que les huit premières vignettes cliniques n'étaient représentatives que de certaines situations : la pathologie rhumatologique était fortement représentée (7 cas sur 8), essentiellement par des lombalgies (4 cas sur 7). Ce choix de proposer essentiellement des cas cliniques en rhumatologie était lié à l'existence de recommandations françaises plus précises dans cette discipline.

Par ailleurs, la crédibilité des vignettes cliniques par les praticiens n'a pas été évaluée : on ne sait pas s'ils sont effectivement susceptibles de rencontrer ce type de patients dans leur pratique quotidienne.

Les résultats de l'enquête ne sauraient donc être que difficilement étendus aux problématiques douloureuses non abordées.

On peut de plus discuter de la réalité d'un surdosage avec présentation hyperalgésique chez un patient prenant seulement 90 mg de morphine par jour alors qu'il ne présentait pas de problème particulier 8 jours auparavant (cas clinique n°9).

Si plusieurs vignettes cliniques laissaient supposer que les opioïdes pouvaient constituer l'option préférentielle (au moins à titre d'essai – par exemple, **GÉRONT** et **DYSP**), d'autres laissaient en théorie plus de latitude dans la démarche thérapeutique (alternative d'un traitement antidépresseur pour **LOMB-2** et **ÉTHYL** par exemple), ce qui rendait l'évaluation des réponses d'autant plus difficile.

La thématique même de l'enquête a certainement influencé les comportements des prescripteurs, induisant des comportements qu'ils n'auraient peut-être pas eus spontanément : ainsi, les taux de traitements envisagés et effectivement institués ont probablement été surévalués.

L'équivalence entre un dispositif de fentanyl à 12 µg/h et 45 mg/j de morphine orale trouve son origine dans le tableau de conversion pour rotation du Dictionnaire Vidal. Le tableau de conversion avec douleurs stables donne quant à lui une posologie maximale équivalente de 60 mg/j de morphine orale. Il s'agit de limites supérieures auxquelles un patch de fentanyl TD à 12 µg/h pourrait théoriquement équivaloir et entraîner un surdosage, par exemple chez la personne âgée. La SFAP et la SFETD ont d'ailleurs publié une mise au point sur le bon usage des dispositifs transdermiques de fentanyl, reprise par la revue du praticien médecine générale en janvier 2010 [215] ; elles proposent qu'un dispositif à 12 µg/h peut être prescrit chez un patient âgé ayant déjà au moins 45 mg de morphine par jour.

La question portant sur les éléments de surveillance de l'opiothérapie pose plusieurs problèmes :

- le nombre de réponses demandé était arbitraire ; certains praticiens auront pu avoir des difficultés à choisir seulement 3 éléments, d'autres auront pu se forcer à en indiquer plus d'un ;
- ordonner ces éléments a pu également poser des difficultés, certains items ayant pu apparaître de même valeur aux yeux de certains praticiens, induisant ainsi une hiérarchie artificielle ;
- cette question ne s'est adressée qu'aux praticiens envisageant une opiothérapie, ces éléments de surveillance de sauraient donc être globalement analysables comme des éléments de réticence à la mise en route du traitement.

La question portant sur le sevrage en opioïde fort du patient de la vignette n°9 manquait de précision : elle aurait dû indiquer que la réponse devait comporter l'amplitude de diminution ainsi que l'intervalle de temps entre chacune des diminutions et éventuellement, la prescription d'un relais (palier I ou II). L'AFSSAPS ne donne pas la définition d'un traitement opioïde prolongé. C'est de façon relativement arbitraire que je l'ai appliquée au traitement du patient (plus de 2 mois de traitement) pour juger du délai entre chaque palier de diminution. Par ailleurs, ce délai hebdomadaire ne s'intègre que dans une stratégie optimale, préférentielle, mais non obligatoire (« la diminution de la posologie peut être effectuée (...) au mieux chaque semaine ») ; indiquer un intervalle inférieur à 7 jours n'est donc pas strictement fautif.

Concernant le lieu du sevrage, il aurait pu être proposé comme troisième choix, une demande d'avis auprès d'un tiers (par exemple, recours à une structure douleur) qui aurait jugé de l'opportunité ou non de l'hospitalisation. Une autre limite dans l'évaluation des réponses est le manque de flexibilité du cadre référentiel : par exemple, un sevrage consistant en une diminution de 10 mg tous les 3 jours aboutirait probablement à un arrêt de la morphine dans un délai équivalent à celui obtenu par une diminution qui suivrait les recommandations de l'AFSSAPS, dans des conditions de sécurité à peu près similaires vis-à-vis du risque de sevrage. Enfin, l'applicabilité des recommandations de l'AFSSAPS au cas clinique est discutable : l'existence du surdosage pourrait en effet justifier une diminution initiale de plus du tiers de la posologie quotidienne, jusqu'à 50% par exemple [79] ; cette diminution par palier de 50%, s'étalant sur une semaine fait d'ailleurs partie des recommandations dans le domaine de la cancérologie [17].

Le terme « accoutumance » a été préférée à « tolérance » en raison de la confusion possible avec le problème plus global de la tolérance du traitement par le patient (importance des effets indésirables) ; il restait cependant un risque de confusion avec une ancienne définition de l'accoutumance (parfois qualifiée de « toxicomaniaque ») qui était caractérisée de la façon suivante : désir (mais non une obligation) de continuer à prendre la drogue à cause de la sensation de bien-être qu'elle procure ; peu ou pas de tendance à augmenter les doses ; une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue, mais une absence de dépendance psychique et, par conséquent, pas de syndrome de sevrage ; des effets nuisibles, s'ils existent, concernant avant tout l'individu [155]. Cette définition pourrait se résumer comme une « toxicomanie bénigne » [216]. Pour éviter cette dernière confusion, les deux termes « accoutumance » et « tolérance » auraient pu être associés dans la même proposition.

L'expression « dépendance psychique » est critiquable car elle ne reflète pas les dernières

connaissances, mais ce choix a été fait pour se rapprocher de la pratique quotidienne (utilisation de cette expression dans le Dictionnaire Vidal, par l'AFSSAPS ainsi que dans des publications francophone récentes) et bien faire la dichotomie, parfois difficile à faire sur le plan clinique, avec le phénomène de dépendance physique. Cette dernière expression aurait également pu être remplacée par « syndrome de sevrage » (termes peut-être plus opérationnels et retenus par l'OMS [70]), d'autant qu'elle peut être une source de confusion si l'on tient compte de la définition du DSM-IV qui associe syndrome de sevrage avec le phénomène de tolérance / accoutumance [148] (voir chapitre **2.10.2.1 Définitions, critères diagnostiques**).

L'expression « détournement de la prescription » n'a pas été définie : Charpak et al. ainsi que Laure P. et Binsinger C. définissent le détournement de façon similaire (utilisation pour un autre effet que l'effet thérapeutique « officiel » [217] ; utilisation d'un médicament en dehors de sa norme d'usage [218]) ; c'est donc la finalité de l'usage qui fait le détournement. Ainsi, si la prise répétée de doses élevées de morphiniques afin de bénéficier d'un effet euphorique constitue bien à la fois un abus et un détournement de la prescription, une même consommation qui aurait pour but de faire disparaître toutes les douleurs du patient au prix d'une somnolence excessive non recherchée (mauvaise balance bénéfice / risque), est bien abusive, mais ne constitue pas un détournement. Il n'est pas évident que les participants à l'étude aient pris le temps de faire la différence dans la terminologie, ce qui limite d'autant l'intérêt de la question, même si cette expression recouvre d'autres réalités (revente des traitements, falsification d'ordonnances, etc.).

La question portant sur la prescription d'un opioïde fort chez un toxicomane aux opiacés actif n'a finalement pas été traitée en raison de son ambiguïté : il est tout à fait légitime de considérer que cette prescription est contre-indiquée tant que le patient continue sa consommation ; au contraire, certains peuvent considérer que cette prescription est possible, par le biais de la mise en route d'un traitement de substitution classique (méthadone – rôle de substitution +/- antalgique) auquel pourraient être éventuellement ajoutés d'autres opioïdes forts plus classiques (morphine), voire très exceptionnellement, par le biais d'un traitement de substitution par morphine.

L'affirmation « *les opioïdes forts n'ont qu'une place réduite dans l'arsenal thérapeutique des patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses en raison d'une dimension psychosociale importante participant au syndrome douloureux* » n'a pas non plus fait l'objet d'une analyse. Répondre oui à cette question supposait d'être en accord avec le principe d'une place réduite des opioïdes forts dans cette indication ET sur la cause. Dans ces conditions, il n'était pas possible d'interpréter une réponse négative (désaccord sur la place réduite, désaccord sur la cause, désaccord sur le caractère exclusif de la cause, etc.).

À propos de la question portant sur la posologie seuil, si l'on pouvait effectivement interpréter une réponse négative comme l'absence de limite supérieure, elle pouvait également être lue comme l'absence d'une posologie unique, l'existence d'une fourchette posologique dont la limite supérieure peut tout à fait être inférieure ou égale à 120 mg/j équivalent morphine. La part relativement élevée de praticiens ne s'étant pas prononcés à cette question (23,3%) peut par ailleurs interpeller sur la clarté de l'énoncé.

Si les modalités d'introduction, de surveillance et d'arrêt d'un traitement opioïde ont été abordées, tout comme la prise en charge sur des terrains particuliers, un point important de la mise au point de l'AFSSAPS n'a été abordé que très superficiellement alors qu'il fait l'objet d'une attention particulière : il s'agit du contrat thérapeutique d'objectifs et de moyens. En

soi, il ne diffère pas sur le principe du contrat thérapeutique de n'importe quel traitement. Un point aurait cependant pu être abordé : il s'agit de l'efficacité attendue du traitement. Cette question a été volontairement écartée ; elle sous-entend plusieurs notions :

- l'existence d'une méthode d'évaluation de la douleur, par l'intermédiaire d'une échelle validée ou non (échelle « maison »). On sait qu'en pratique, leur usage est limité : une étude réalisée en 2000 en soins primaires constatait en effet que seulement 13,5% des généralistes en avaient utilisé, tout type de douleurs confondu, et pour seulement 6% des patients douloureux chroniques [219] ; dans son évaluation du plan triennal de lutte contre la douleur, la SFSP rapportait un taux d'utilisation déclarée d'environ 58%, sans préciser la fréquence d'usage [74] ; l'étude EPIDOL, réalisée en 2003, rapportait un taux d'utilisation déclarée encore plus élevé (68%) parmi des généralistes prescripteurs d'opioïdes forts, mais seulement 11% des participants l'utilisaient systématiquement [220] ;
- l'existence d'une référence. Contrairement à la FNLCC qui recommandait en 2003 une baisse de 50% de l'intensité des accès douloureux en cancérologie [18], l'AFSSAPS n'avait pas d'objectifs chiffrés [20] (pas plus que l'ANAES avant elle [11]) ; Veys et al. [221] envisageaient un soulagement partiel d'au moins 50 % comme un objectif du traitement par opioïdes des lombosciatalgies, de la même manière, Maier et al. [222] exigeaient une réduction d'au moins 50% ou que la douleur, nociceptive ou neuropathique, passe sous les 5/10 ; dans leur revue de littérature de 2004, Kalso et al. [27] notaient que les opioïdes permettaient une amélioration moyenne d'environ 30% dans les douleurs nociceptives et neuropathiques, pourcentage considéré comme étant un objectif réaliste par Coluzzi et Pappagallo en 2005 (ou 2 points sur une échelle numérique de 0 à 10) pour le soulagement dans les douleurs chroniques non cancéreuses [145] ; enfin l'APS et l'AAPM ont repris ces chiffres (baisse moyenne de moins de 2 à 3 points) dans leurs recommandations de 2009 [125] ;
- l'appréciation de l'efficacité est différente selon l'observateur. Un médecin pourra exiger une baisse de 30 % et un autre de 3 points sur une échelle de 0 à 10, ce qui est équivalent pour une douleur initiale cotée à 10, mais totalement différent pour une douleur à 5.
- par ailleurs, si des praticiens utilisent des échelles, d'autres peuvent privilégier l'amélioration du statut fonctionnel et / ou de la qualité de vie, ainsi, une légère diminution des douleurs réduisant suffisamment le handicap au quotidien peut satisfaire médecin et patient. La réponse à la question de la baisse de la douleur ne peut être absolue dans ce type de cas.

Poser la question aurait pu induire des réponses non comparables. Pour ces raisons, la question n'a pas été posée.

La question portant sur la restriction de l'AMM à la morphine et au fentanyl TD dans le traitement des DCNC a pu poser plusieurs problèmes :

- il s'agissait d'une question longue qui nécessitait un temps de réflexion peut-être incompatible avec une lecture rapide ;
- sa position dans l'enquête : rendus à la dernière page du questionnaire déjà long, tous les médecins répondants n'ont peut-être pas cherché à répondre à une question qu'ils n'ont pas comprise à la première lecture ;
- une réponse négative à cette question pouvait correspondre à un praticien prescrivait

effectivement des opioïdes forts hors AMM sans se soucier des questions de remboursement ou d'éventuelles conséquences médico-légales, mais également à un praticien se satisfaisant tout à fait des spécialités ayant l'AMM, limitant alors ses prescriptions à celle-ci. On ne peut donc réellement interpréter qu'une réponse positive à cette question.

La longueur du questionnaire (9 pages) constituait une importante limite à cette étude, tout comme la présentation des réponses aux vignettes cliniques sous la forme de tableaux synoptiques, qui, alors qu'elle visait à simplifier les modalités de réponse, a très bien pu rebuter les participants par leur caractère monobloc, massif.

Enfin, l'absence de traitement statistique s'expliquait par la taille réduite de l'échantillon, l'exploitation des données aurait résulté en une analyse d'une puissance statistique trop faible, dépourvue de réel intérêt.

5.3 Sur les résultats

Le taux de retour des questionnaires a été de 55,7% ; s'il peut paraître relativement décevant en regard de la démarche de prospection (contact direct auprès des généralistes), il n'en demeure pas moins satisfaisant si l'on tient compte de la longueur du questionnaire. Par ailleurs, le taux de réponses à chaque item « obligatoire » varie de 88,6% à 100% (avec cependant pour exception notable la question des modalités de sevrage où ce taux n'était que de 68,2%), ce qui est très satisfaisant, si l'on considère toujours la longueur du questionnaire : une nette majorité de répondeurs est donc allée « jusqu'au bout » de l'enquête.

Les praticiens ayant participé à l'enquête étaient sensiblement représentatifs des généralistes libéraux des Pays de Loire concernant l'âge moyen (49,3 ans vs 51 ans) et la répartition des sexes (ratio hommes / femmes à 2,67 vs 2,59). Environ la moitié des participants (45,5%) assurait le suivi de toxicomanes aux opiacés, chiffre comparable aux données de l'INPES, selon lequel 44,7% des médecins généralistes assuraient le suivi de patients usagers de drogues en 2003 [223]. En dehors de ces points particuliers, on ne peut affirmer la représentativité des participants en raison de leur faible nombre et du biais de sélection induit par la méthode de leur inclusion à l'enquête. Ces deux derniers éléments constituent d'importantes limites à cette étude.

Si près de la moitié des généralistes (45,5%) a suivi une formation diplômante, aucun n'en a eu dans les domaines de l'algologie ou des soins palliatifs. Un quart des participants déclarait avoir suivi une formation au maniement des opioïdes forts, en majorité (72,7%) au sein de groupes de FMC-EPU. Aucun d'entre eux n'a cité sa formation médicale initiale, et pourtant, 42,5% des praticiens ont estimé qu'elle était suffisante pour leur exercice médical actuel, c'est donc qu'une proportion au moins équivalente de médecins généralistes a suivi une telle formation initialement. La proportion de praticiens ayant suivi cette formation a très probablement été sous-estimée, la rédaction des questions autour de cet enseignement pourrait expliquer en grande partie ces résultats.

Je n'ai retrouvé aucune donnée concernant spécifiquement le maniement des opioïdes forts. On pourrait retenir, à titre indicatif, les réponses des médecins généralistes ayant participé à une enquête réalisée en 1998 sur les pratiques « douleurs » [51] : 76% avaient eu une formation à la prise en charge de la douleur dont 74% sous la forme de FMC-EPU et 42%

avaient eu une formation initiale universitaire ; les lectures personnelles intervenaient dans la formation pour 57% des médecins. Une autre étude a été effectuée en 2003 auprès des médecins libéraux, généralistes et spécialistes, dans le cadre des états généraux de la douleur et dont les résultats ont été repris dans *Le Livre Blanc de la Douleur* [25] : 18% des participants avaient suivi une formation sur la douleur au cours de leurs études ; 60% avaient participé à des séances de formation continue, dont 74% l'avaient fait dans le cadre d'EPU et 16% dans le cadre d'une formation diplômante ; les lectures personnelles n'étaient pas comprises dans le cadre de la FMC mais la presse médicale était retenue comme source d'informations par 69% des médecins. Enfin, l'étude EPIDOL publiée en 2005, rapportait un taux de formation à la prise en charge de la douleur chez des généralistes prescripteurs d'opioïdes forts d'environ 50%, formation réalisée à 75% sous la forme de FMC-EPU [220]. De façon globale, on pourrait rapprocher ces données avec les résultats de mon étude sur la place de l'enseignement en FMC-EPU dans le domaine de l'algologie.

La formation initiale au maniement des opioïdes forts était jugée plutôt inadaptée à l'exercice médical par une courte majorité de praticiens (57,5%) ; cette proportion est nettement supérieure à celui rapporté par Serrie et Queneau dans *Le Livre Blanc de la Douleur* (32%) à propos de la formation à la prise en charge de la douleur des praticiens [52].

Cet avis était partagé notamment par ceux ayant suivi une formation plus spécifique (81,8% vs 48,3%). Si l'enquête ne permet pas de connaître la raison de cet écart, plusieurs hypothèses, non exclusives, peuvent être formulées :

- les praticiens ont suivi une formation spécifique en raison des lacunes de leur formation initiale ;
- ils ont constaté leurs lacunes après le suivi d'une formation plus spécifique.

La population de praticiens libéraux étudiée était modérément à l'aise avec la gestion de la DCNC (47,7%), ce qui souligne la difficulté de cette prise en charge. Par ailleurs, près d'un tiers d'entre eux (36,4%) se sentait plutôt mal à l'aise avec la prescription des opioïdes forts. Cette dernière question ne s'inscrivait pas exclusivement dans le cadre de la DCNC, mais également dans celui de la cancérologie et de la douleur aiguë, même si les participants ont pu répondre uniquement à propos des DCNC. Cette aisance est comparable à celle retrouvée en 2004 auprès de médecins généralistes canadiens à propos de la prescription de morphine et d'oxycodone LP (61,2%) [224], dans le traitement des DCNC. Il n'existe pas à ma connaissance de données sur le confort de prescription des opioïdes forts chez les médecins généralistes français.

Une nette majorité de praticiens (92,7%) partageait l'idée selon laquelle un opioïde fort peut être prescrit au long cours en traitement des DCNC. Cette conviction contraste avec la faiblesse des preuves de l'efficacité antalgique et de la sécurité d'emploi des opioïdes forts, notamment à long terme [30].

Rares (7,1%) étaient ceux qui partageaient l'avis selon lequel les traitements opioïdes forts ne devraient être réservés qu'à la phase terminale de la maladie dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses. L'idée d'une utilisation en dernier recours paraissait donc très peu répandue parmi les praticiens interrogés, ce qui contraste avec les observations de la SFSP, lors de son évaluation du premier plan douleur en 2001, qui constatait alors que les opioïdes étaient encore souvent réservés aux situations de fin de vie [74]. Ce chiffre est par ailleurs largement inférieur à celui retrouvé en 2000 par Potter et al [208] qui rapportaient que 35% des généralistes américains interrogés ne prescriraient aucun opioïde fort de longue

durée d'action, dans ce même cadre pathologique.

La majorité des répondeurs (74,4%) partageait l'avis selon lequel le soulagement des douleurs sans amélioration fonctionnelle ni de la qualité de vie, justifie à lui seul la prescription d'opioïdes forts. Près des trois quarts d'entre eux étaient donc en quelque sorte susceptibles d'accepter un rapport bénéfice / effets indésirables équilibré si l'objectif seul de l'antalgie était au moins en partie rempli. Cette constatation contraste avec les objectifs thérapeutiques de réadaptation. Ces attentes finalement probablement assez limitées sont en accord avec le peu de preuves d'un effet bénéfique à long terme d'un traitement opioïde fort en terme de qualité de vie et d'amélioration fonctionnelle [30].

La majorité des praticiens (62,8%) jugeait l'accès aux structures d'évaluation et de traitement de la douleur plutôt facile. Il ne semblait pas y avoir de lien avec le lieu d'exercice. Je n'ai pas de donnée sur la satisfaction des médecins généralistes sur l'accessibilité à ces structures. Dans ses dernières recommandations professionnelles sur l'évaluation et l'orientation du patient douloureux chronique [9], l'HAS rappelait que le délai moyen d'attente pour un rendez-vous était de 50 jours, tout type de douleur confondu, 56% des patients ayant leur consultation en moins d'un mois, 21% après 3 mois tout en sachant que les délais pour les patients cancéreux sont beaucoup plus courts, en majorité moins d'une semaine ; en cas de douleur chronique, cette prise en charge devait attendre 3 à 4 mois.

Un participant sur onze a lu ou se souvient avoir lu la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Cette mise au point est disponible depuis juillet 2004 sur le site de l'AFSSAPS et a été relayée telle quelle dans les mois qui ont suivi par plusieurs périodiques [225-227]. Elle n'a pas fait l'objet d'une diffusion directement auprès des professionnels de santé que ce soit sous forme papier ou électronique. Il est important de noter que la simple diffusion auprès des professionnels de santé de certaines publications émises par l'AFSSAPS a un coût qui est assuré en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques, or, aucun produit n'est explicitement concerné ici. On peut cependant noter que des rappels de cette mise au point, très partiels, sont présents dans les avis de la commission de la transparence de spécialités à base d'opioïde fort (DUROGÉSIC®, MATRIFEN®, ZOMORPH®), avis disponibles sur le site internet de l'HAS²⁶.

Si l'on considère que la diffusion simple de recommandations, minimum requis, bien qu'inefficace pour changer les pratiques [228], n'est pas assurée, on peut raisonnablement estimer qu'aucun effort n'a été réalisé pour faire connaître cette mise au point. On peut de même s'interroger, de façon plus anecdotique, sur le classement du document PDF de cette mise au point dans la sous-catégorie « Addictologie » du nouveau site internet de l'AFSSAPS²⁷, peut-être révélateur des a priori sur cette classe médicamenteuse. Par ailleurs, on peut également discuter de l'intérêt suscité chez les praticiens par une mise au point qui ne relève que d'un avis d'experts, niveau de recommandations le plus faible et auquel les généralistes accordent le moins de crédit [229], et peut-être le moins d'attention, ce d'autant plus que cette mise au point n'est pas accompagnée d'un argumentaire. Il existe cependant ici un biais de mémoire, certains praticiens ayant lu la mise au point ont pu ne pas se souvenir l'avoir fait.

²⁶ <http://www.has-sante.fr>

²⁷ <http://www.afssaps.fr>

Parmi les praticiens s'étant prononcés, près de 4 sur 10 (39,4%) ont déclaré avoir une posologie d'opioïdes forts à partir de laquelle ils remettaient en cause leur intérêt dans le cadre du traitement des DCNC. En tenant compte des médecins indiquant une posologie supérieure à 120 mg/j équivalent morphine, on pourrait estimer qu'au moins plus de la moitié des réponders (51,1%) est susceptible de dépasser cette posologie sans remettre en cause l'intérêt du traitement. Cette dernière interprétation n'est cependant possible que si une réponse négative à la question correspond à une absence de posologie seuil, et non à l'existence d'une fourchette posologique dont la posologie supérieure pourrait tout à fait être inférieure à 120 mg/j.

Un autre point intéressant est la proportion relativement faible de praticiens ayant suivi une formation spécifique au maniement des opioïdes forts qui considèrent l'existence d'une posologie seuil : ils sont 22,2% parmi ceux s'étant prononcés contre 45,8% quand ils n'ont pas suivi cette formation. Cette constatation, apparemment contradictoire avec l'idée d'une association positive entre formation et connaissance des recommandations, pourrait trouver son explication dans un dogme de l'antalgie en cancérologie qui veut qu'il n'y ait pas de limite théorique à la posologie de morphiniques [17], or, c'est dans ce domaine que se fait en grande partie la formation à la prise en charge de la douleur et donc à la manipulation des opioïdes. L'interprétation de ces résultats souffre cependant de la même limite que celle citée dans le paragraphe précédent.

De cette question, on peut retenir que la posologie de 120 mg/j est en pratique citée par moins d'un répondeur sur 10 (9,3%). Ce seuil est cependant tout à fait discutable, il n'est d'ailleurs pas justifié par la mise au point : il s'agit d'un avis d'experts. En 2010, la SFETD, s'appuyant sur les recommandations d'un groupe de travail de l'IASP [34], a également retenu ce seuil pour justifier de faire appel à un avis spécialisé dans le traitement des douleurs neuropathiques [36]. Les dernières recommandations de l'APS et de l'AAPM indiquaient quant à elle la posologie de 200 mg/j équivalent morphine orale, non comme limite supérieure, mais comme seuil à partir duquel la surveillance clinique devait être plus fréquente et intensive. Il s'agit encore ici d'un avis consensuel, les posologies supérieures à 200 mg/j étant considérées comme hautes et possiblement davantage associées à des risques d'hyperlalgie, de troubles neuroendocriniens ou d'immunodépression [125].

Le délai moyen que s'accordaient en général les réponders avant de prendre la décision de la poursuite ou non d'un opioïde fort dans le traitement des DCNC était de 12 jours. Près de la moitié d'entre eux (45,7%) s'accordaient sept jours ou moins et une nette minorité (11,4%) s'accordait un mois. Ce délai moyen semble étonnamment court et interroge sur ce qui pousse le praticien à arrêter si rapidement le traitement : est-ce en lien avec les effets indésirables tels que les nausées et les vomissements, fréquents, maximum au cours de la première semaine de traitement qui font habituellement abandonner les opioïdes par le patient ? Est-ce en rapport avec une attente de soulagement rapide éventuellement déçue ? S'il relève d'un avis d'experts, ce délai d'un mois a été récemment confirmé par Le Loët et al. et Kalso et al. pour qui il apparaît suffisant pour évaluer l'efficacité et le profil de sécurité du traitement opioïde [230, 231].

Plus d'un tiers des généralistes (36,6%) utilisaient d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD en traitement de DCNC. Il s'agissait pour la plupart des réponders (93,3%) de l'oxycodone. Ce choix préférentiel de l'oxycodone peut s'expliquer par l'existence de formulations LP et LI, contrairement à l'hydromorphone qui n'existe que sous forme LP et la difficulté théorique de passer de la buprénorphine à un agoniste pur en cas d'insuffisance

thérapeutique. Le discours de l'industrie pharmaceutique peut éventuellement avoir un rôle sur cette prescription hors AMM.

Près d'un praticien sur trois (34,9%) effectuait des rotations d'opioïdes forts de sa propre initiative dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Il s'agit ici d'une transposition par les généralistes de standards, options et recommandations relatifs à la cancérologie [17]. Près des deux tiers des participants ne tenteraient donc pas d'effectuer une rotation vers un autre opioïde fort en cas de besoin sans un avis spécialisé. Je n'ai pas retrouvé de données sur la pratique de la rotation d'opiacés par les médecins généralistes, mais il serait intéressant de pouvoir comparer avec les pratiques dans le cadre de la pathologie cancérologique.

La majorité des répondeurs (79,5%) prescrivait systématiquement un traitement laxatif à l'initiation de l'opiothérapie. Ce chiffre paraît relativement satisfaisant si on le compare avec ceux que l'on peut retrouver dans la littérature. Une étude rétrospective américaine en milieu gériatrique retrouvait une coprescription de laxatif de 55% au cours du même mois que celle d'un traitement opioïde [232]. Une étude hollandaise, réalisée auprès de pharmacies de ville, sur la prescription de laxatifs sous opioïdes forts, montrait une coprescription de 31% ; la prescription de laxatifs avait progressé jusqu'à 42% en l'espace de deux ans plus tard, après intervention des pharmaciens auprès des prescripteurs (« *pharmacy-based intervention* ») [233]. La proportion de patients atteints de pathologies non cancéreuses n'était pas précisée par ces 2 études. Une étude européenne récente effectuée auprès de patients atteints de cancer notait qu'un quart des constipés sous opioïde ne se voyaient pas prescrire de laxatif [234].

Si l'on ne peut pas estimer ici la fréquence de l'apparition d'un syndrome dépressif ou l'aggravation d'une dépression préexistante chez un patient douloureux chronique traité par opioïde fort, une part significative des participants estimait avoir été confrontée à cette situation (40,9%), le rôle des opioïdes ayant été évoqué par une nette majorité d'entre eux (77,8%). Ces constatations étaient encore plus marquées chez les praticiens assurant le suivi de toxicomanes aux opiacés, qui déclaraient non seulement avoir été davantage confrontés à ce type de situation (55% vs 29,2%), mais également, évoquaient plus fréquemment le rôle des opioïdes forts (90,9% vs 57,1%). L'implication des opioïdes est donc soupçonnée par une part appréciable des praticiens, au sujet d'un effet indésirable qui est signalé comme étant très rare dans la seule monographie du DUROGESIC®, les autres spécialités à base de morphine, d'oxycodone, de buprénorphine et d'hydromorphone ne le signalant pas. Concernant les constatations faites chez les médecins assurant le suivi de toxicomanes aux opiacés, on peut avancer l'hypothèse que, habitués ou informés sur la plus grande fréquence des troubles dépressifs associés à la consommation d'héroïne et chez des patients rentrant dans des programmes de substitution [235], ils soient davantage sensibilisés à la recherche de cet effet indésirable, le dépistent plus systématiquement et le diagnostiquent plus facilement, évoquant alors plus fréquemment la responsabilité des opioïdes forts dans la genèse d'un syndrome dépressif ou l'aggravation d'une dépression préexistante.

Les trois quarts des praticiens ont été confrontés à des situations au cours desquelles, après une période de stabilisation de douleurs non cancéreuses et des doses d'opioïdes forts, la posologie d'opiacés a dû être augmentée, avec le temps, mais de façon significative, pour garder la même efficacité antalgique. Ces situations étaient jugées rares par 78,8% d'entre eux. Il n'a pas été retrouvé d'élément associé à cette expérience avec la prescription des opiacés, notamment la surveillance du risque d'accoutumance / tolérance après mise en route de l'opiothérapie pour les patients des vignettes cliniques.

Près d'un tiers des praticiens (31,8%) a été confronté à des situations d'usages problématiques (toxicomanie, abus / mésusage, détournement de la prescription) au cours d'un traitement opioïde fort. Il s'agissait en majorité (92,3%) de problèmes d'abus /mésusage et rarement de toxicomanie (4,9%). On peut s'étonner du peu de problèmes d'abus et de mésusage, ce dernier pouvant correspondre à la simple erreur de prise médicamenteuse (en effet, je rappelle que la question portait sur toute la durée de l'exercice professionnel des participants). On pourrait aussi en déduire que les situations qui ont retenu l'attention des praticiens, parce qu'elles ont posé un problème significatif dans la prise en charge du patient, ne sont peut-être pas très nombreuses.

Les règles de rédaction de l'ordonnance de stupéfiants et les dispositions légales limitant la durée de leur prescription ne constituaient un obstacle à la prescription des opioïdes forts pour quasiment aucun praticien.

La restriction de l'AMM à la morphine et au fentanyl transdermique dans le traitement des DCNC posait problème pour environ un répondeur sur 10 (11,4%). Ce frein, modeste, à la prescription pourrait être lié, d'une part, à l'absence d'indication ouvrant droit au remboursement de la spécialité (par exemple, le non remboursement d'un traitement par fentanyl TD pour des DCNC), d'autre part, à la prescription hors AMM qui engage davantage la responsabilité du praticien (par exemple, un traitement par oxycodone). En dehors du problème de l'interprétation d'une réponse négative à cette question, il faut retenir une autre limite à cette question qui est la forte proportion de répondeurs ne s'étant pas prononcés (20,5%), peut-être liée à la trop grande longueur d'une question placée en toute fin de questionnaire.

Le contrôle institutionnel est considéré comme un obstacle par seulement 9,1% des praticiens. Ce frein peut être lié à la question de la régularisation de remboursements indus en cas de prescription hors AMM ou en dehors d'une indication ouvrant droit au remboursement ; il peut être éventuellement lié à des rappels, des contrôles, vis-à-vis de prescriptions jugées excessives, inhabituelles, même si respectant l'AMM et sujettes à remboursement. Les praticiens ayant répondu que ce contrôle était un obstacle à la prescription des opioïdes forts ont très bien pu avoir été contrôlés par la caisse d'assurance maladie, y compris dans un contexte tout à fait différent de cette prescription.

La question de la prescription des opioïdes forts chez le patient ancien toxicomane aux opiacés sous traitement substitutif par méthadone et chez le patient sevré est apparue assez problématique. Environ la moitié des répondeurs ne savait pas quelle réponse donner, que ce soit chez le patient sous méthadone (54,8%) ou chez le patient sevré (45,2%). Seuls 7,1% des répondeurs estimaient que cette prescription n'était pas contre-indiquée dans le premier cas ; ils étaient 21,4% dans le second cas.

La question de la mise sous morphinique d'un patient sous méthadone relevait évidemment éminemment de l'avis spécialisé et constituait probablement un cas de figure assez rare, il n'est donc pas étonnant de voir autant de praticiens hésitants ou estimant cette prescription contre-indiquée même si ce n'est pas le cas.

Plus étonnante est l'importance du nombre de médecins hésitants ou estimant cette prescription contre-indiquée à propos du patient sevré alors qu'il s'agit d'une précaution d'emploi : un tiers des généralistes écarterait cette solution. Si cette situation n'est pas non plus fréquente en pratique quotidienne, cette constatation semble être le reflet des a priori et

des difficultés entourant la gestion de la douleur chronique chez ce type de patient, et plus globalement, la gestion de toute douleur chez des patients pour lesquels celle-ci constitue un facteur de risque de rechute [236, 237]. Il serait intéressant de savoir, parmi les praticiens pour lesquels cette prescription est contre-indiquée, quels sont ceux qui refuseraient de participer un projet thérapeutique (refus de prescription, de renouvellement d'ordonnance, par exemple) incluant un opioïde fort pour ce type de patient.

L'analyse de la gestion des patients décrits par les vignettes cliniques a donné certains résultats étonnants, notamment concernant **LOMB-2** et **GÉRONT**.

Les participants estimaient n'avoir quasiment aucun problème pour évaluer et traiter **LOMB-1**, **LOMB-2**, **GÉRONT** et **DYSP** ; **ÉTHYL** et **NEURO** posaient un problème pour un quart des praticiens et la situation devenait davantage problématique pour **PSY** et **FIBRO** (pour respectivement 56,8% et 61,4%). Ils étaient quasiment tous optimistes pour **DYSP**, un peu moins nombreux pour **LOMB-2** et **GÉRONT** (respectivement 84,1% et 79,5%), assez partagés pour **LOMB-1** (52,3% d'optimistes) et globalement pessimistes pour les autres patients. L'ordre de grandeur de ces résultats était attendu et reflétait la complexité des présentations cliniques et les difficultés prévisibles de prise en charge de ces patients.

Qu'un traitement opioïde fort ait été envisagé par presque tous les praticiens pour **GÉRONT** et **DYSP** n'est pas étonnant, il ne me semblait pas exister de véritable alternative permettant un soulagement suffisamment rapide.

Qu'il soit majoritairement envisagé pour **LOMB-1** (86,4%) n'est pas non plus surprenant même si un traitement par antidépresseur pouvait se discuter.

Qu'un nombre plus restreint l'envisageait pour **ÉTHYL** et **PSY** (respectivement 40,9% et 38,6%) n'est pas non plus étonnant : dans le premier cas, l'antécédent d'alcoolisme, le refus de tout geste invasif et le contexte socio-professionnel étaient autant d'éléments susceptibles d'expliquer les réserves à envisager ce traitement, d'autant qu'il existait des alternatives (anti-dépresseur par exemple) ; dans la seconde situation, les lourds antécédents psychiatriques pouvaient expliquer la réticence à envisager ce traitement, d'autant plus que certains médecins pouvaient vouloir d'abord explorer la piste de la rupture sentimentale avant de modifier le traitement de la patiente.

Plus étonnante est la relativement faible proportion de médecins envisageant un opioïde fort pour **NEURO** (38,6%) pour lequel l'indication semblait légitime, au moins à titre d'essai : on pourrait interpréter ce résultat comme la méconnaissance des recommandations ou plus prosaïquement, comme la faible croyance en l'efficacité des opioïdes forts dans cette indication. On ne peut cependant pas écarter l'hypothèse selon laquelle, que, face à des troubles visuels survenus sous tramadol, des praticiens aient préféré ne pas envisager un autre traitement opioïde.

Même s'ils n'étaient pas nombreux (18,6%), certains envisageaient la prescription d'un opioïde fort pour **FIBRO** alors que ce traitement n'est pas recommandé dans cette indication.

Enfin, le plus surprenant est l'importante proportion de praticiens envisageant ce traitement pour **LOMB-2** (56,8%), qui n'a eu aucun bilan étiologique et pour lequel aucun traitement symptomatique optimal ou encore étiologique n'avait été proposé alors que ce sont les conditions minimales requises à son institution [20].

Un opioïde fort a été effectivement mis en route par un peu plus de la moitié (56,8%) des médecins pour **LOMB-1**, par un cinquième d'entre eux pour **NEURO**, par les quatre cinquièmes pour **GÉRONT** et par quasiment tous pour **DYSP**. Un traitement opioïde fort était introduit pour **ÉTHYL**, **PSY** et **FIBRO** par environ 1 praticien sur 10 ; ces prescriptions, potentiellement problématiques, sans évaluation spécialisée préalable pour **ÉTHYL** et **PSY**, et contre-indiquées pour **FIBRO**, étaient finalement peu nombreuses mais n'étaient négligeables pour autant. Le plus étonnant encore ici, était la relative forte proportion de généralistes instaurant un traitement pour **LOMB-2** (22,7%).

La gestion de **LOMB-2** par les participants est très curieuse. Je n'ai pas d'explication à ces proportions élevées de traitement envisagé / instauré, sinon des problèmes de compréhension de l'énoncé liés à sa rédaction. Il n'est toutefois pas exclu qu'il soit dans les pratiques des généralistes interrogés de débiter d'emblée un traitement opioïde fort. Cependant, le cumul des restrictions théoriques à cette institution (pas de bilan, de traitement étiologique ni de traitement symptomatique maximal) plaide peu pour cette hypothèse.

Globalement, pour **LOMB-1**, **NEURO** et **DYSP**, les propositions de prescription étaient conformes à ce qui était attendu concernant la molécule, sa galénique et sa posologie (de 77,8% à 84% de conformité). Ces chiffres sont comparables à celui constaté par l'étude EPIDOL (83%) [215] concernant la posologie d'instauration d'opioïdes forts dans le cadre de pathologies cancéreuses ou non, aiguës ou chroniques. La gestion de **GÉRONT** constituait une exception notable (conformité dans 35,3% des cas seulement) : 4 praticiens sur 10 proposaient du fentanyl TD et / ou de l'oxycodone à ce patient (prescrits respectivement par 31,4% et 11,4% des médecins) et un peu plus de la moitié seulement (62,5%) de la posologie des prescriptions était conforme.

La prescription hors AMM de l'oxycodone pourrait peut-être trouver ici sa justification chez la personne âgée dans une possible meilleure tolérance sur le plan neuropsychique (moins d'états confusionnels aigus, d'hallucinations et de cauchemars) documentée en cancérologie [238-241]. Il est intéressant de noter, même si cela paraît anecdotique, que parmi les trois praticiens ayant suivi une formation diplômante en gériatrie et qui ont prescrit un opioïde fort à **GÉRONT**, deux ont proposé de l'oxycodone alors qu'ils lui préféraient de la morphine pour les autres patients. Cette attitude est-elle le fruit d'une expérience plus grande dans le domaine de la gériatrie, de l'information donnée au cours de ces formations spécifiques ou par des lectures spécialisées ou bien du discours de l'industrie pharmaceutique ?

Le fentanyl TD était également prescrit en dehors des recommandations du RCP (nécessité théorique d'une titration par morphine LI auparavant) et des indications habituellement reconnues (voie orale impossible en raison de nausées et de vomissements rebelles aux traitements symptomatiques, d'une dysphagie, risque occlusif, malabsorption digestive, insuffisance rénale modérée, polymédication gênante, problèmes d'observance thérapeutique [17, 242, 243]). Plusieurs facteurs pourraient expliquer la préférence de certains praticiens pour le fentanyl TD pour le traitement de la personne âgée :

- l'utilisation a priori simple et pratique de la forme transdermique, facilitant l'observance, et semblant limiter la fréquence des pics douloureux [244], particulièrement attractive chez des patients ayant déjà la plupart du temps plusieurs traitements (une étude réalisée en 2000 notait une moyenne de quatre traitements médicamenteux quotidiens pour des patients âgés de 75 à 84 ans vivant à domicile [245]) ;
- sa dénomination commune internationale et les noms commerciaux (DUROGÉSIC®,

MATRIFEN®, ACTIQ®, etc.) ne sont pas associés à la morphine, à laquelle les personnes âgées sont particulièrement réfractaires, non seulement en raison de l'image liée à l'idée de mort, de fin de vie ou de toxicomanie, mais également en terme de perte de contrôle (sommolence, confusion, chute) [246] ;

- le fentanyl TD est réputé entraîner moins de constipation [126, 127, 131], ce qui apparaît comme un sérieux atout chez les personnes âgées qui sont généralement davantage constipées spontanément [247]. Il entraînerait également moins de somnolence [127, 131] ;
- le fentanyl TD est davantage approprié que la morphine en cas de dégradation de la fonction rénale [248], situation commune chez le patient âgé ;
- les modalités de prescription du fentanyl TD, soulignant son indication en seconde intention dans les douleurs non cancéreuses uniquement après titration en morphine, n'ont été modifiées que peu de temps avant l'enquête, à l'occasion de son extension d'indication aux DCNC ;
- on ne peut écarter la pression exercée par les laboratoires sur les prescripteurs.

Une étude rétrospective portant sur des données relevées entre 1999 à 2002, relatives à une population américaine âgée, retrouvait qu'un plus grand âge était associé à une plus fréquente prescription de fentanyl TD [249]. Ces données ont été corroborées par une récente étude finlandaise qui rapportait que la prescription du fentanyl TD, davantage utilisé pour le traitement des DCNC que pour les pathologies cancéreuses, augmentait avec l'âge du patient et était supérieure à celle de la morphine, de l'oxycodone et de l'hydromorphone chez les patients de 80 ans et plus [250]. Si cette dernière étude ne permettait pas de connaître le taux de prescription de fentanyl TD chez des patients naïfs de traitement opiacé ou la raison de la mise sous ce traitement (inefficacité, effets indésirables, voie orale impossible, etc.), les auteurs soulignaient que cette prescription était plus importante au sein de la population la plus susceptible de souffrir des effets indésirables des traitements opioïdes. Les résultats de mon travail vont dans le même sens que ces études.

Le délai de contrôle clinique à sept jours ou moins était la plupart du temps respecté : seuls 14,3% des médecins indiquaient en effet systématiquement un délai supérieur à sept jours et près de 7 praticiens sur 10 (71,4%) revoyaient tous les patients, pour lesquels ils avaient indiqué un délai pour une nouvelle consultation, dans les sept jours suivant la mise en route de l'opiothérapie. Il est difficile de faire un lien entre ce délai de réévaluation et les caractéristiques des patients et même si le délai moyen que s'accordaient les prescripteurs pour **NEURO** (15,9 jours) était plus long que les autres, notamment par rapport à **DYSP** (6 jours), le délai médian était en fait identique (7 jours) pour les 4 patients ; de plus, seulement 41,9% des praticiens ayant indiqué une posologie et un délai de réévaluation pour au moins 2 patients, s'accordaient des délais différents. Les comparaisons sont d'autant plus difficiles que 7 généralistes seulement avaient indiqué un délai pour **NEURO** contre un minimum de 25 pour les autres patients. On pourrait toutefois retenir que pour certains praticiens (5 sur les 13 ayant indiqué un délai variable), ce délai était plus court quand la posologie était plus élevée, ce qui expliquerait pourquoi certains praticiens, ayant prescrit de plus faibles doses de morphiniques, attendaient jusqu'à 28 jours pour revoir **GÉRONT** et **NEURO** pour lesquels il n'y avait pas de raison particulière d'attendre plus longtemps que les autres.

Les praticiens demandant un avis spécialisé étaient globalement plus souvent pessimistes que ceux ne demandant pas d'avis ; cette constatation était attendue. Ce qui est toutefois étonnant est la proportion relativement importante de demandes d'avis (32,6%) pour **LOMB-2** (qui n'a

pourtant pas bénéficié d'un bilan étiologique) et les demandes d'avis moins importantes que ce à quoi je m'attendais pour **PSY** (si l'on compare à **ÉTHYL**, autre situation complexe). Je n'ai pas d'explication pour **LOMB-2**, quant à **PSY**, on peut envisager que malgré les lourds antécédents de la patiente, certains praticiens pourraient estimer pouvoir gérer seuls, en première intention, la problématique de la rupture sentimentale, possible facteur déstabilisant. Si certains praticiens débutaient tout de suite un traitement opioïde fort pour **ÉTHYL** et **PSY** (respectivement 5 et 4 médecins), tous ne demandaient pas d'avis par la suite (respectivement 1 sur 4 et 3 sur 4) ; ces dernières situations pourraient s'avérer potentiellement problématiques en l'absence d'expertise poussée.

Très peu de médecins introduisaient un traitement sans demander un avis spécialisé alors qu'ils étaient pessimistes quant à leur prise en charge pour **ÉTHYL**, **PSY**, **LOMB-2**, **FIBRO** et **DYSP**. Cette constatation est de portée limitée en raison du faible nombre de praticiens instituant un opioïde fort pour les 4 premiers patients et l'unique praticien pessimiste pour **DYSP**. Cependant, 6 praticiens sur 11 pessimistes pour **LOMB-1** et 3 sur 4 pour **GÉRONT** débutaient un traitement sans demander d'avis : ces praticiens étaient donc susceptibles de se mettre en difficulté.

Enfin, parmi tous les patients, **DYSP** était le seul dont la durée de traitement était prévisible, limitée dans le temps : il s'agissait là d'un facteur probablement important ayant poussé pratiquement tous les participants à le traiter par opioïde fort, contrairement à **NEURO** chez qui l'indication d'un traitement opioïde fort semblait tout aussi posée mais pour lequel, en plus des réserves citées précédemment, la perspective d'un traitement prolongé pouvait être un facteur limitant.

La surveillance des effets indésirables était l'élément auquel les praticiens accordaient le plus d'importance à l'exception d'**ÉTHYL**, pour lequel il s'agissait du risque de dépendance psychique ; cette importance relative des effets indésirables dans la surveillance était particulièrement marquée pour **LOMB-1**, **GÉRONT** et **DYSP** pour lesquels le risque de surdosage était également très surveillé. Il n'est pas étonnant que les risques d'abus / mésusage et de dépendance psychique fassent partie des principales préoccupations des praticiens envisageant un opioïde fort pour **ÉTHYL** et **PSY**, des antécédents psychiatriques constituant des facteurs de risques d'usages problématiques d'opiacés, au contraire des autres cas cliniques pour lesquels cette préoccupation n'était pas majeure, hormis pour **NEURO** pour lequel je n'ai pas d'explication au résultat obtenu.

Même si elle était citée par environ un quart à un peu moins de la moitié des praticiens, selon la vignette clinique, l'importance accordée à la surveillance de la dépendance physique paraissait être une préoccupation finalement assez limitée. Une remarque similaire peut être faite à propos du risque d'accoutumance. Quant au problème de détournement de la prescription, l'importance accordée par les médecins était quasi nulle. On peut noter par ailleurs que les généralistes ayant été confrontés à une situation d'usage problématique d'opioïdes semblaient surveiller davantage le risque de dépendance psychique.

Finalement, les risques liés aux dépendances ne semblaient pas constituer, en dehors de cas considérés à risque (alcoolisme, terrain « psychiatrique »), les principales inquiétudes des praticiens. Cette constatation, qui concerne uniquement les praticiens qui envisageaient un traitement opioïde pour les vignettes cliniques présentées, est à confronter à ce que Potter et al. rapportaient en 2001 [208], à savoir qu'une plus faible préoccupation autour des risques d'accoutumance et des dépendances physique et psychique (« *addiction* ») était prédictive d'une plus grande volonté de prescription d'opioïdes (palier II et III) dans les DCNC. Mon

étude ne permet toutefois pas de connaître les raisons des réticences des praticiens à envisager un tel traitement pour les différents patients. Toutefois, la part relative plus importante de la surveillance du risque de dépendance psychique parmi les praticiens envisageant une opiothérapie et ne la débutant pas pour **ÉTHYL** et **PSY**, par rapport à ceux qui la débutent, amène à penser que cet item pourrait constituer un élément de réticence à sa mise en route parmi les quelques participants envisageant cette thérapeutique.

Les résultats concernant la surveillance de l'opiothérapie restent délicats à analyser surtout pour les vignettes cliniques comportant le plus petit nombre de réponses (**ÉTHYL**, **NEURO** et **PSY**). Pour ces patients, initialement, relativement peu de praticiens envisageaient un traitement opioïde fort ; parmi ceux-ci, tous n'ont pas renseigné les éléments de surveillance de l'opiothérapie (réponses exploitables) ; parmi ceux ayant renseigné ces éléments, tous ne l'ont pas fait de façon attendue (trois réponses ordonnées pondérées par la suite) : au total, environ la moitié des praticiens envisageant un traitement pour ces chacun de ces trois patients n'a pas donné de réponses pondérables. Tous ces éléments limitent grandement l'exploitation des données relatives notamment à ces trois cas cliniques et la comparaison avec les autres vignettes.

Une courte majorité de généralistes (56,1%) préférait effectuer le sevrage en opioïde du patient de la vignette n°9 à domicile. Je rappelle qu'il n'existait pas ici d'indication formelle à l'hospitaliser en l'absence de trouble de la conscience et de bradypnée. Il semblerait que le choix du sevrage à domicile ait tendance à diminuer avec la classe d'âge du praticien ; une activité hebdomadaire moins importante semblerait également associée à davantage de maintien à domicile ; enfin, l'espace d'exercice semblait également associé au lieu de sevrage : les praticiens exerçant en espace rural hospitalisaient davantage le patient (66,7%), à l'inverse des médecins urbains et semi-ruraux (respectivement 32,2% et 36,4%). Il est impossible d'affirmer le lien de causalité entre ces éléments et le choix du lieu de sevrage : l'indépendance de ces 3 variables est inconnue, il existe probablement des facteurs de confusion. L'hypothèse la plus séduisante et en quelque sorte la plus prosaïque, serait l'influence de l'activité hebdomadaire sur ce choix de sevrage : plus le praticien est « occupé », plus il délègue la prise en charge de situations comme celle décrite par la vignette n°9.

Si 60% des praticiens proposaient d'effectuer une diminution de posologie par palier inférieur ou égal au tiers de la posologie quotidienne, comme attendu, seulement 2 médecins (6,7%) le faisaient également tous les 7 jours. En s'arrêtant à ces deux points d'évaluation, on pourrait conclure que les recommandations de l'AFSSAPS sont quasiment ignorées par les praticiens participant à l'étude. Toutefois, si l'on considère que l'opiothérapie ne constituait pas ici un traitement prolongé, le délai entre chaque palier de diminution n'aurait plus été que de 24 heures : seuls les 4 médecins ayant indiqué une diminution supérieure au tiers de la posologie quotidienne de morphine auraient donné une réponse incorrecte. Enfin, le palier d'une semaine s'intégrant dans une stratégie optimale, 60% des praticiens ayant répondu ont donné finalement une réponse pouvant être considérée comme correcte.

La qualité de la rédaction de ce cas clinique apparaît rétrospectivement médiocre : manque de précision dans les réponses à fournir (amplitude de la diminution, délai entre chaque palier, relais ou non avec autre classe d'antalgique), description d'un surdosage et durée du traitement peut-être incompatibles avec le référentiel choisi. L'exploitation des informations obtenues est par conséquent très limitée. On peut toutefois souligner que près de la moitié des médecins (46,3%) ayant indiqué un lieu de sevrage, soit n'a donné aucune précision sur les

modalités du sevrage, soit s'est contenté de n'indiquer qu'une diminution progressive ; il s'agissait surtout (78,3%) de praticiens préférant un sevrage hospitalier. On pourrait formuler ici l'hypothèse selon laquelle la préférence pour un sevrage hospitalier est tout simplement liée au manque de connaissance sur les prises en charge du sevrage. Enfin, un autre élément à prendre en compte est justement la grande diversité des réponses données par les praticiens, témoin, peut-être, au-delà de la méconnaissance des recommandations, au moins d'une absence de pratique commune.

On peut retenir également de l'analyse de ces résultats trois caractéristiques particulières des praticiens ayant participé à l'enquête :

- le suivi de toxicomanes aux opiacés semblait associé à un usage plus large des opioïdes forts (rotation d'opioïde de leur propre initiative, utilisation d'autres opioïdes forts que la morphine et le fentanyl TD dans les DCNC) et à une plus grande aisance de prescription des opioïdes ;
- le suivi d'une formation spécifique au maniement des opioïdes forts semblait également associé à un usage plus large des opioïdes forts et à une plus grande aisance de prescription des opioïdes forts ; les praticiens ayant suivi cette formation semblaient également prescrire davantage systématiquement des laxatifs ;
- l'accessibilité à une structure « douleur » semblait aussi associée à un usage plus large des opioïdes forts, mais également à une prescription de laxatifs davantage systématique, à un délai de réévaluation de l'opiothérapie pour les différentes vignettes plus souvent inférieur ou égal à sept jours.

Si l'on pouvait effectivement s'attendre à certains bénéfices liés au suivi d'une formation spécifique sur le maniement des opioïdes forts, il est étonnant de pouvoir constater que le fait d'assurer le suivi de toxicomanes aux opiacés est associé à un usage plus aisé, plus large des traitements opioïdes : on aurait en effet pu s'attendre à observer un comportement plus méfiant vis-à-vis de cette classe médicamenteuse, potentiellement addictogène, mais c'est l'inverse que suggèrent les résultats de l'enquête, en quelque sorte, comme si le contact avec les toxicomanes aidait à démystifier cette prescription. Plus surprenant est le rôle que pourraient jouer les structures « douleur » dans la prescription des opioïdes forts : on pourrait y voir un rôle d'enseignement des bonnes pratiques, à travers les échanges confraternels.

Ces caractéristiques n'étaient cependant probablement pas totalement indépendantes, la petite taille de l'échantillon ne peut faire écarter l'existence de facteurs de confusion.

6 CONCLUSION

Au terme de mon enquête, il apparaît que chez une majorité de médecins, il a été rapporté une inadaptation de la formation médicale initiale au maniement des opioïdes forts. De façon cohérente, 36,4% rapportaient un manque d'aisance à leur prescription, et 25% ont suivi secondairement une formation spécifique. Certaines recommandations restent mal connues, ce que l'on retrouve lorsqu'on s'intéresse aux modalités de sevrage, à la connaissance d'une posologie « seuil » amenant à remettre en cause la prescription ou au délai de reconduction du traitement, items pour lesquels les réponses étaient caractérisées par une grande variabilité inter-individuelle. Il existe cependant probablement une part de confusion avec les recommandations relatives à l'opiothérapie pratiquée en cancérologie.

À l'inverse, malgré la faiblesse des preuves de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des opioïdes forts dans le traitement des DCNC, on a pu constater un usage des opioïdes forts globalement assez large, voire parfois décomplexé : une majorité de praticiens considérait que leur prescription au long cours était possible (92,7%), qu'ils ne devraient pas être réservés à la phase terminale d'une pathologie (92,9%) et que le soulagement des douleurs, sans amélioration de la qualité de vie ni du statut fonctionnel, justifiait à lui seul leur prescription (74,4%). Les praticiens interrogés ne sollicitaient pas nécessairement d'avis pour des patients dont les antécédents pourraient justifier d'une concertation avant la prescription (éthylisme et terrain psychiatrique), voire des patients pour lesquels l'indication d'une opiothérapie n'était a priori pas à retenir en première intention (pour **LOMB-2** notamment). Ce recours facile aux opiacés apparaissait aussi sous la forme d'une utilisation relativement fréquente du fentanyl TD en première intention pour le sujet âgé, prescription pourtant à préférer en seconde intention.

Cette prescription des opioïdes forts, parfois peu encadrée, pourrait se révéler problématique lorsque le risque iatrogène devrait appeler à la prudence dans la prise en charge de patients ayant des profils comparables à **ÉTHYL**, **PSY** et **GÉRONT**.

Parallèlement, mon étude a identifié certains freins potentiels à la prescription d'opioïdes forts dans le cadre de la douleur neuropathique et pour le patient ancien toxicomane aux opiacés et sevré.

Quelques profils de médecins semblant être plus à l'aise et mieux connaître le maniement des opioïdes forts en référence à certaines recommandations ont été identifiés : il s'agit des praticiens assurant le suivi de toxicomanes aux opiacés, ceux ayant suivi une formation spécifique au maniement des opioïdes forts et ceux ayant une meilleure accessibilité aux structures « douleur ».

Même si ces vignettes cliniques m'ont paru être un bon point de départ pour décrire les connaissances et les pratiques de prescription, mon enquête n'explorait pas les représentations qu'ont les médecins généralistes des opioïdes forts dans le traitement des DCNC. Un travail de recherche qualitative sur ces représentations pourrait être réalisé, utilisant les techniques d'entretien ou de *focus groups*. Une étude pourrait également s'attacher plus particulièrement à la prescription des opioïdes forts dans les douleurs neuropathiques.

Un autre travail intéressant pourrait concerner la prescription du fentanyl TD chez le sujet âgé souffrant de DCNC. Deux faits ont en effet marqué l'actualité relativement récente de ce produit :

- il a fait l'objet d'une extension de ses indications thérapeutiques aux douleurs non cancéreuses (sans pour autant être remboursable) avec la particularité de ne devoir être prescrit qu'après titration par morphine orale dans cette indication ; cette extension ayant été faite très peu de temps avant mon enquête, les habitudes de prescriptions relatives à l'ancienne AMM (prescription possible d'emblée chez la personne âgée dans le cadre de la pathologie cancéreuse) peuvent expliquer une partie des résultats observés ;
- la SFETD et la SFAP ont récemment publié une mise au point sur son bon usage [215], soulignant que chez la personne âgée, un traitement minimal de 45mg/j de morphine orale devait être pris avant passage sous seulement 12 µg/h de fentanyl TD ; ces sociétés ne recommandent pas l'usage du fentanyl TD en première intention dans cette population, quel que soit le type de douleur.

Une enquête centrée sur la prescription du fentanyl TD pourrait être réalisée d'ici quelques mois, à distance de cette mise au point conjointe. Elle pourrait également explorer les pratiques de prescription en cancérologie, à fin de comparaison, et pourrait aussi faire appel à la méthode des vignettes. Une autre méthode consisterait en l'analyse de dossiers de patients suivis par les praticiens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève : OMS ; 1986.
2. Circulaire DGS/3D du 26 août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. Direction générale de la santé.
3. La douleur chronique : Les structures spécialisées dans son traitement. Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité. Bulletin officiel n°91-3 bis, 1991.
4. Circulaire DGS/DH n° 94-3 du 7 janvier 1994 relative à l'organisation des soins et la prise en charge des douleurs chroniques. Direction générale de la santé. Direction des hôpitaux.
5. Circulaire DGS/DH n° 98-47 du 4 février 1998 relative à l'identification des structures de lutte contre la douleur chronique rebelle. Direction générale de la santé. Direction des hôpitaux.
6. Circulaire DGS/DH N° 98/586 du 22 septembre 1998 relative à la mise en œuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Direction générale de la santé. Direction des hôpitaux.
7. Circulaire DHOS/E2 N°266 du 30 avril 2002 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 dans les établissements de santé. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.
8. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. Paris: Ministère de la Santé et des Solidarités ; 2006.
9. Haute autorité de santé. Recommandations pour la pratique clinique. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Service des bonnes pratiques professionnelles. Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2008.
10. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. La prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. ANDEM : Paris ; 1995.
11. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Services des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 1999.
12. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. Service des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 2000.

13. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. Service des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 2000.
14. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Service des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 2001.
15. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Service des recommandations et références professionnelles et service évaluation économique. ANAES : Paris ; 2002.
16. Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Service des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 2002.
17. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. Paris : FNCLCC ; 2002.
18. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour). Paris : FNCLCC ; 2003.
19. Agence française d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. CCQ (céphalées chroniques quotidiennes) : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, prise en charge. Service des recommandations professionnelles. Paris : ANAES ; 2004.
20. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2004.
21. Haute autorité de santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Service des recommandations professionnelles. Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2005.
22. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions sanguines, lombaires et osseuses chez l'enfant en cancérologie. Paris : FNCLCC ; 2005.

23. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique 2005. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions lombaires, osseuses et sanguines chez l'adulte atteint de cancer. Paris : FNCLCC ; 2005.
24. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique de l'enfant. Saint Denis : AFSSAPS ; 2009.
25. Serrie A, Queneau P. Le livre blanc de la douleur. Paris : Comité d'Organisation des États Généraux de la Douleur ; 2005.
26. Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center. Country Profiles on Opioid Availability - New 2007 Data. France: opioid consumption trends. Consultable à l'URL : <http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/EURO/France/opioids.pdf>
27. Kalso E, Edwards J, Moore R, McQuay H. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004;112(3):372-80.
28. Furlan A, Sandoval J, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174(11):1589-94.
29. Avouac J, Gossec L, Dougados M. OARSI - Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis*. 2007;15(8):957-65.
30. Noble M, Treadwell J, Tregear S, Coates V, Wiffen P, Akafomo C, Schoelles K. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane database of syst rev*. 2010;1:CD006605.
31. Eisenberg E, McNicol E, Carr D. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane database syst rev*. 2006;3:CD006146.
32. Finnerup B, Otto M, McQuay H, Jensen T, Sindrup S. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.
33. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur j neurol*. 2006;13(11):1153-69.
34. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
35. Trescot A, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser S, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) guidelines. *Pain physician*. 2008;11(2 Suppl):S5-S62.

36. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs*. 2010;11(1):3-21.
37. Martell B, O'Connor P, Kerns R, Becker W, Morales K, Kosten T, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):116-27.
38. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer J, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids *Cancer*. 2004;100(4):851-8.
39. Daniell H, Lentz R, Mazer N, Katz N, Mazer N. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J pain*. 2006;7(3):200-10.
40. Vuong C, Van Uum S, O'Dell L, Lutfy K, Friedman T. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr rev*. 2010;31(1):98-132.
41. McCarthy L, Wetzel M, Sliker J, Eisenstein T. Opioids, opioid receptors, and immune response. *Drug alcohol depend*. 2001;62(2):111-23.
42. Budd K. Pain management: is opioid immunosuppression a clinical problem? *Biomed pharmacother*. 2006;60(7):310-7.
43. Crane E, Lemanki N. The DAWN report: narcotic analgesics, 2002 update. Office of applied studies, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA); 2004.
44. Cicero T, Inciardi J, Muñoz. A. Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*. 2005;6(10):662-72.
45. Van Zee A. The Promotion and marketing of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy. *Am j public health*. 2009;99(2):221-7.
46. Portenoy R, Foley K. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*. 1986;25(2):171-86.
47. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics (lettre). *N engl j med*. 1980;302(2):123.
48. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioid in chronic pain patients: a literature review. *Eur j pain*. 2007;11(5):490-518.
49. Ballantyne J, LaForge K. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*. 2007;129(3):235-5.

50. Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, Javier R-M, Glowinski J, Le Bars M., Trèves R. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. *Rev Rhum.* 1999;66(11):651-67.
51. Tajfel P, Gerche S, Huas D. La douleur en médecine générale. Le point de vue du médecin de la douleur. *Douleur analg.* 2002;15(1):71-9.
52. Serrie A, Queneau P. Le livre blanc de la douleur. Paris : Comité d'Organisation des Etats Généraux de la Douleur ; 2005.
53. Maubert J-P, Silvera L, Ouahnnon P, Raimbaux J, Beladina J, Beladina M, et al. Prise en charge de la douleur chronique chez l'adulte en Ile-de-France. *Rev prat med gen.* 2005;712-713(19):1372-6.
54. Bredeau O. Les opioïdes forts dans le cadre de la douleur chronique non cancéreuse : une iatrogénie sous-estimée. *Douleur analg.* 2008;21(3):163-8.
55. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain suppl.* 1986;3:S1-226.
56. Circulaire DGS/DH/DAS n° 99/84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. Direction Générale de la santé. Direction des hôpitaux. Direction de l'action sociale.
57. Bonica J. *The Management of Pain.* New York : Lea & Febigar ; 1990.
58. Kaplun A. Health promotion and chronic illness. Discovering a new quality of health. *WHO reg publ eur ser.* 1992;44:461 pages.
59. Practice guidelines for chronic pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force. *Anesthesiology* 1997;86(4):995-1004.
60. Ferrari R. The biopsychosocial model - a tool for rheumatologists. *Baillieres best pract res clin rheumatol.* 2000;14(4):787-95.
61. Vibes J. *Guide de la douleur: Le syndrome douloureux chronique.* Paris : Éditions Estem ; 2001.
62. Diez F, Hirszowski F, Boureau F. *La douleur, le réseau et le médecin généraliste.* John Libbey Eurotext : Montrouge ; 2001.
63. Leriche R. *La chirurgie de la douleur.* Paris : Masson & Cie ; 1940.
64. Gatchel R, Weisberg J. *Personality characteristics of patients with pain.* Washington D.C. : American Psychological Association ; 2000.

65. Société Scientifique de Médecine Générale. Recommandations de Bonne Pratique : La douleur Chronique. Bruxelles : SSMG ; 2004.
66. Ospina M, Harstall C. Prevalence of chronic pain: an overview. HTA 29. Edmonton : Alberta Heritage Foundation for Medical Research ; 2002.
67. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eu j pain.* 2006;10(4):287-333.
68. Bertin P, Vergne-Salle P. Douleurs neuropathiques. *Rev rhum.* 2009;76(6):550-5.
69. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In: Descriptions of chronic pain syndromes and definition for terms. Seattle : IASP Press ; 1994.
70. Organisation mondiale de la santé. La classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision (CIM-10). Genève : OMS ; 1992.
71. Boccard E. Pratique du traitement de la douleur. Paris : Institut UPSA de la douleur ; 2006.
72. Beecher H.K. The measurement of pain. Prototype for the quantitative study responses. *Pharmacol rev.* 1957;9:60-189.
73. Institut national de la santé et de la recherche médicale. La migraine connaissances descriptives, traitements et prévention. Expertise collective. Paris : INSERM Éditions ; 1998.
74. Lothon Demerliac C, Laurent-Beq A, Marec P. Évaluation du plan triennal de lutte contre la douleur. Société française de santé publique. Rapport réalisé à la demande de la Direction Générale de la Santé. Vandœuvre-lès-Nancy : Société française de santé publique ; 2002.
75. Programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 – État d'avancement au 1er février 2004. [En ligne]. 2004 [consulté le 10 avril 2009] : [7 pages]. Consultable à l'URL : http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Suivi_du_programme_national_de_lutte_contre_la_douleur.pdf
76. Société d'étude et de traitement de la douleur. La Douleur en Questions. SETD. Ministère de la santé et de la protection sociale ; 2004.
77. Centre National de Ressources de lutte contre la douleur (CNRD). Consultable à l'URL : <http://www.cnrdr.fr>

78. Arrêté du 26 janvier 2007 modifiant l'arrêté du 22 septembre 2004 fixant la liste et la réglementation des diplômes d'études spécialisées complémentaires de médecine. Ministère de l'Éducation Nationale, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Ministère de la Santé et des Solidarités ; 2007.
79. Société française d'étude et de traitement de la douleur. La Douleur en Questions. SFETD. Ministère de la santé et de la protection sociale ; 2008.
80. Haute autorité de santé. Critères d'EPP gériatrie. Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2009. [En ligne] 2009 septembre [Consulté le 20/02/2010]. Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_779082/criteres-depp-en-geriatrie
81. Décret n° 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique. Journal officiel du 1 avril 1999.
82. Arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Journal officiel du 24 septembre 1999.
83. Arrêté du 20 octobre 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Journal officiel du 25 octobre 2000.
84. Arrêté du 15 juillet 2002 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Journal officiel du 23 juillet 2002.
85. Arrêté du 12 juin 2009 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours. Journal officiel du 17 juin 2009.
86. Carré-Auger E., Charpiat B. Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature. J pharm clin. 1998;17(4):187-94.
87. Civ., 20 mai 1936, Mercier, D.P. 1936-1-88, concl. Matter, rapp. Josserand et note E. P., S. 1937-1-321, note Breton, Gaz. Pal. 1936-2-41.
88. Tamburini S. Prescrire hors AMM : la Cour de cassation se prononce enfin. Responsabilité. 2009; 9(33):26-8.
89. Avouac B. La prescription hors AMM et remboursement par la sécurité sociale. Rev rhum. 2002;69(12):1168-71.
90. Paoletti O. La prescription hors AMM. Neurologies 2003;6(2):46-9.

91. Haute autorité de santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Service des recommandations professionnelles. HAS : Saint-Denis la Plaine ; 2006.
92. Lassaunière JM. La place de la méthadone en France dans le soulagement de la douleur cancéreuse. *Méd palliat*.2005;4(5):253.
93. Commission de la transparence « Avis de la Commission - DUROGÉSIC® » 10 décembre 2008:14 pages.
94. European Medical Agency. Avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) suite à une procédure de saisine conformément à l'article 29, paragraphe 41, pour FENTANYL-RATIOPHARM® 25/50/75/100 µg/h TTS et dénominations associées. EMEA : Londres ; 2007.
95. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross T, Shekelle P, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann intern med*. 2007;147(7):478-91.
96. Perrot S, Javier R, Marty M, Le Jeune C, Laroche F; CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie France), French Rheumatological Society, Pain Study Section. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions ? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology*. 2008;47(8):1117-23.
97. Urquhart D., Hoving J., Assendelft W., Roland M., van Tulder M. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane database of syst rev* 2008 ;1:CD001703.
98. Perrot S. Le syndrome fibromyalgique. Des médicaments sont-ils efficaces dans la fibromyalgie ? Journée Thématique Douleur ; 16 mars 2007 ; Paris [En ligne] 2007 Mars [Consulté le 30/03/2009]. Consultable à l'URL : <http://www.sfetd-douleur.org/diaporamas/jtd2007/6-perrot/>
99. Carville S, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco J, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann rheum dis*. 2008;67(4):536-41.
100. Menkès C, Godeau P. La fibromyalgie. *Bulletin de l'académie nationale de médecine*. 2007;191(1):143-8.
101. Jordan K, Arden N, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma J, Dieppe P, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann rheum dis*. 2003;62(12):1145-55.

102. Zhang Z, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann rheum dis.* 2005;64(5):669-81.
103. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G, Abramson S, Altman R, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(9):981-1000.
104. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G, Abramson S, Altman R, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis cartilage.* 2008;16(2):137-62.
105. Nüesch E, Rutjes A, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane database of syst rev.* 2009;4:CD003115
106. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis J, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann rheum dis.* 2006;65(4):442–52.
107. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby J, Linde M, May A, Sándor S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur j neurol.* 2006;13(6):560-72.
108. Silberstein S, Freitag F, Rozen T, Kudrow D, Hewitt D, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache.* 2005;45(10):1317-27.
109. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby J, Linde M, May A, Sándor S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur j neurol.* 2009;16(9):968-81.
110. Lantéri-Minet M. Recommandations professionnelles sur la prise en charge des douleurs neuropathiques. Stratégies thérapeutiques pour les douleurs neuropathiques - Journée Thématique Douleur ; 21 mars 2008 ; Paris [En ligne] 2008 Avril [Consulté le 30/03/2009]. Consultable à l'URL : <http://www.sfetd-douleur.org/diaporamas/jtd2008/lminet/>
111. Louville A-B. Le syndrome douloureux régional complexe de type I ou algodystrophie. *Revue du rhumatisme* 2009;76(6):556-61.
112. Fall M, Baranowski A, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink E, et al. EAU Guidelines on chronic pelvic pain. *European urology* 2010;57(1):35-48.
113. Portenoy R. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain a review of the critical issues. *J pain symptom manage.* 1996;11(4):203-17.

114. Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen N. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain. An epidemiological study. *Pain*. 2006;125:172-9.
115. Keane M. Caution with epidemiological data in relation to chronic opioid use (lettre). *Pain*. 2007;129(1-2):226-7.
116. Jamison R, Raymond S, Slawsby E, Nedeljkovic S, Katz N. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600.
117. Bjerneboe O, Herrero-Beaumont G, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol int*. 2004;24(6):325-32.
118. Markenson J, Croft J, Zhang P, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin j pain*. 2005;21(6):524-35.
119. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassák J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis rheum*. 2006;54(6) :1829-37.
120. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane database of syst rev*. 2004;3:CD004847.
121. Furlan A, Reardon R, Wepler C, Jovey R. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. [En ligne] 2010 Mai [Consulté le 15/05/2010]. Consultable à l'URL : <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
122. The Pain Society, the Royal College of Anaesthesiologists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. Opioids for persistent pain: Good practice. The Pain Society : Londres ; 2010.
123. Aeschlimann A, Büettner U, Desmeules J, de Stoutz N, Eychmüller S, Limacher F et al. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. 1^{ère} partie. *Schweiz med forum*. 2005;5(48):1203–1209.
124. Aeschlimann A, Büettner U, Desmeules J, de Stoutz N, Eychmüller S, Limacher F et al. Recommandations pour l'opiothérapie des douleurs chroniques. 2^{ème} partie. *Schweiz med forum*. 2005;5(49):1228–1233.
125. Chou R, Fanciullo G, Fine P, Adler J, Ballantyne J, Davies P et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J pain*. 2009;10(2):113-30.
126. Béziaud N, Pellat JM, Villard ML, Liatard K, Laval G. Opioïdes forts et douleurs liées au cancer : quelles galéniques et quelles équianalgésies ? *Méd. palliat*. 2009;8(1):27-34.

127. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*. 1996;64(3):527-34.
128. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain : preference, efficacy, and quality of life - The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J pain symptom manage*. 1997;13(5):254-61.
129. Sykes N. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients *Palliat med*. 1998 Sep;12(5):375-82
130. Robinson C, Fritch M, Hullett L, Petersen M, Sikkema S, Theuninck L, Timmer K. Development of a protocol to prevent opioid-induced constipation in patients with cancer: a research utilization project. *Clin j oncol nurs*. 2000;4(2):79-84.
131. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am j surg*. 2001;182(5A Suppl 1):11S-18S.
132. A. J. Clark A, Ahmedzai S, Allan L, Camacho F, Horbay L Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr med res ppin*. 2004;20(9):1419-28.
133. Moore R, McQuay H. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis res ther*. 2005;7(5):R1046-51.
134. Béziaud N, Laval G, Barbier C, Couteau S, Dehaye A, De La Marandais S et al. Recommandations pour la prise en charge préventive et curative de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Méd. palliat*. 2009;8(Suppl 1):S1-S29.
135. South S, Smith M. Analgesics tolerance to opioids. *Pain: clin updat*. 2001;9(5):9 pages.
136. Hayashida M, Fukunaga A, Hanaoka K. Detection of acute tolerance to the analgesic and nonanalgesic effects of rémifentanil infusion in a rabbit model. *Anesth analg*. 2003;97(5):1347-52.
137. Kissin I, Brown P, Robinson C, Bradley E. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology*. 1991;74(1):166-71.
138. Kissin I, Lee S, Arthur G, Bradley E. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth analg*. 1996;83(3):600-5.
139. Vinik H, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth analg*. 1998;86(5):1307-11.

140. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler D, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.
141. Crawford M, Hickey C, Zaarour C, Howar A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth analg*. 2006;102(6):1662-7.
142. Gustorff B, Nahmil G, Hoerauf K, Kress K. The absence of acute tolerance during remifentanyl infusion in volunteers. *Anesth analg*. 2002;94(5):1223-8.
143. Angst M, Chu L, Tingle M, Shafer S, Clark J, Drover D. No evidence for the development of acute tolerance to analgesic, respiratory depressant and sedative opioid effects in humans. *Pain*. 2009;142(1-2):17-26.
144. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *The medical clinics of north America* 2007;91(2):199-211.
145. Coluzzi F, Pappagallo M. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva anesthesiol*. 2005;71(7-8):425-33.
146. Rosenblum A, Marsch L, Joseph H, Portenoy R. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp clin psychopharmacol*. 2008;16(5):405-16.
147. American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, and American Society of Addiction Medicine. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. Glenview : AAPM, APS, ASAM ; 2001.
148. American Psychiatric Association, Guelfi JD. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé. Paris : Masson ; 2003.
149. Eddy N, Halbach H, Isbell H, Seevers M. Drug dependence: its significance and characteristics. *Bull wld hlth org*. 1965(5);32:721-33.
150. Portenoy R, Payne R. Acute and chronic pain. In: Lowinson J, Ruiz P, Millman R, Langrod J. dir. Substance abuse: a comprehensive textbook. Philadelphie : Williams & Wilkins ; 2005. p. 863-903.
151. Bickel W, Stitzer M, Liebson I, Bigelow G. Acute physical dependence in man: effects of naloxone after brief morphine exposure. *J pharmacol exp ther*. 1988;244(1):126-32.
152. Heishman S, Stitzer M, Bigelow G, Liebson I. Acute opioid physical dependence in humans: effect of varying the morphine-naloxone interval. I. *J pharmacol exp ther*. 1989;250(2):485-91.

153. Kirby K, Stitzer M, Heishman S. Acute opioid physical dependence in humans: effect of varying the morphine-naloxone interval. II. *J pharmacol exp ther.* 1990;255(2):730-7.
154. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts des drogues engendrant la toxicomanie. Dixième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1952 (OMS, Série de Rapports techniques, n°57).
155. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts des drogues engendrant la toxicomanie. Septième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1957 (OMS, Série de Rapports techniques, n°116).
156. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts des drogues engendrant la toxicomanie. Treizième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1964 (OMS, Série de Rapports techniques, n°273).
157. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Seizième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1969 (OMS, Série de Rapports techniques, n°407).
158. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Vingt-huitième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1993 (OMS, Série de Rapports techniques, n°836).
159. Organisation mondiale de la santé. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Trentième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1998 (OMS, Série de Rapports techniques, n°873).
160. Savage S, Joranson D, Covington E, Schnoll S, Heit H, Gilson A. Definitions related to the medical use of opioids: evolution towards universal agreement. *J pain.* 2003;26(1):655-67.
161. Portenoy R. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J pain symptom manage.* 1990;5 (Suppl 1):46S-62S.
162. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br f addict.* 1990;85(11):1403-8.
163. Delaveau P. Communiqué: définition du mot « Drogue ». *Bulletin de l'académie nationale de médecine.* 2006;190(8):1831.
164. Dupuy G, Vorspan F, Lépine JP. Épidémiologie des usages de substances addictives: résultats d'études réalisées en France et perspectives internationales. *Ann méd psychol.* 2009;167(7):498-503.
165. Bair M, Robinson R, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity : a literature review. *Arch intern med.* 2003;163(20):2433-45.
166. Currie S, Wan J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain.* 2004;107(1-2):54-60.

167. Munce S, Stewart D. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics*. 2007;48(5):394-9.
168. Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte. Service des recommandations professionnelles. Service évaluation médico-économique et santé publique. HAS : Saint-Denis la Plaine ; 2007.
169. Thielke S, Fan M-Y, Sullivan M, Unützer J. Pain limits the effectiveness of collaborative care for depression. *Am j geriatr psychiatry*. 2007;15(8):699-707.
170. Mavandadi S, Ten Have T, Katz I, Durai U, Krahm D, Llorente M, et al. Effect of depression treatment on depressive symptoms in older adulthood : the moderating role of pain. *J am geriatr soc*. 2007;55(2): 202-11.
171. Breckenridge J, Clark J. Patient characteristics associated with opioid versus nonsteroidal anti-inflammatory drug management of chronic low back pain. *J pain*. 2003;4(6):344-50.
172. Sullivan M, Edlund M, Steffick D, Unützer J. Regular use of prescribed opioids: Association with common psychiatric disorders. *Pain*. 2005;119(1-3):95-103.
173. Sullivan M, Edlund M, Zhang L, Unützer J, Wells K. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch intern med*. 2006;166(19):2087-93.
174. Quello S., Brady K., Sonne S. Mood disorders and substance use disorder: a complex comorbidity. *Sci pract perspect*. 2005;3(1):13-21.
175. Braden J, Sullivan M, Ray G, Saunders K, Merrill J, Silverberg M, et al. Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *Gen hosp psychiatry*. 2009;31(6):564-70.
176. Bodkin J, Zornberg G, Lukas S, Cole S. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J clin psychopharmacol*. 1995;15(1):49-57.
177. Callaway E. Buprenorphine for depression: the un-adoptable orphan. *Biol psychiatry*. 1996;39(12):989-90.
178. Dean A, Bell J, Christie M, Mattick R. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur psychiatry*. 2004;19(8):510-3.
179. Reeves R, Cox S. Similar effects of tramadol and venlafaxine in major depressive disorder. *South med j*. 2008;101(2):193-5.
180. Holderness C, Brooks-Gunn J, Warren M. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int j eat disord*. 1994;16(1):1-34.

181. The national center on addiction and substance abuse at Columbia university, Food for thought: substance abuse and eating disorders. New York : The national center on addiction and substance abuse at Columbia university ; 2003.
182. Gadalla T, Piran N. Co-occurrence of eating disorders and alcohol use disorders in women A meta analysis. *Arch womens ment health.* 2007;10(4):133-40.
183. Neumärker K. Mortality rates and causes of death. *Eur eat disord rev.* 2000;8(2):181-7.
184. Salbach-Andrae H, Lenz K, Simmendinger N, Klinkowski N, Lehmkuhl U, Pfeiffer E. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Child psychiatry hum dev.* 2008;39(3):261-72.
185. Krug I, Pinheiro A, Bulik C, Jiménez-Murcia S, Granero R, Penelo E, et al. Lifetime substance abuse, family history of alcohol abuse/dependence and novelty seeking in eating disorders: comparison study of eating disorder subgroups. *Psychiatry clin neurosci.* 2009;63(1):82-7.
186. Root T, Pinheiro A, Thornton L, Strober M, Fernandez-Aranda F, Brandt H, et al. Substance use disorders in women with anorexia nervosa. *Int j eat disord.* 2010;43(1):14-21.
187. Harrop E, Marlatt G. The comorbidity of substance use disorders and eating disorders in women: prevalence, etiology, and treatment. *Addict behav.* 2010;35(5):392-8.
188. Hudson J, Weiss R, Pope H, McElroy S, Mirin S. Eating disorders in hospitalized substance abusers. *Am j drug alcohol abuse.* 1992;18(1):75-85.
189. Dunn E, Larimer M, Neighbors C. Alcohol and drug-related negative consequences in college students with bulimia nervosa and binge eating disorder. *Int j.eat.disord.* 2002;32(2):171-8.
190. Pisetsky E, Chao Y, Dierker L, May Alexis, Striegel-Moore R. Disordered eating and substance use in high-school students: results from the Youth Risk Behavior Surveillance System. *Int j disord.* 2008;41(5):464-70.
191. Krug I, Treasure J, Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, di Bernardo M, et al. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: a European multicenter study. *Drug alcohol depend.* 2008;97(1-2):169-79.
192. Katon W, Egan K, Miller D. Chronic pain: lifetime psychiatric diagnoses and family history. *Am j psychiatry.* 1985;142(10):1156-60.
193. Reid M, Engles-Horton L, Weber MA, Kerns R, Rgers E, O'Conner P. Use of opioid medications for chronic non-cancer pain syndromes in primary care. *J gen inter med.* 2002;17(3):173-9.

194. Rueff B, Crnac J, Darne B. Dépistage des malades alcooliques par l'autoquestionnaire systématique DETA. *Presse méd.* 1989;18(33):1654-6.
195. Beck F, Legleye S, Spilka S, Briffault X, Gautier A, Lamboy B, et al. Exploitation des données du baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *Tendances (OFDT)*. 2006;48:6 pages.
196. Michna E, Ross E, Hynes W, Nedeljkovic S, Soumekh S, Janfaza D, et al. Predicting aberrant drug behaviour in patients treated for chronic pain: importance of abuse history. *J pain symptom manage.* 2004;28(3):250-8.
197. Webster L, Webster R. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain med.* 2005;6(6):432-42.
198. Ives T, Chelminski P, Hammett-Stabler C, Malone M, Perhac J, Potisek N et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: A prospective cohort study. *BMC health serv res.* 2006;6:46.
199. Butler S, Fernandez K, Benoit C, Budman S, Jamison R. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R). *J pain.* 2008;9(4):360-72.
200. Fleming M, Balousek S, Klessig C, Mundt M, Brown D. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J pin.* 2007;8(7):573-82.
201. Schug S, Large R. Opioids for chronic non-cancer pain. *Pain: clin updat.* 1995;3(3):4 pages.
202. Kalso E, Allan L, DelleMijn P, Faura C, Ilias WK, Jensen T et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain.* 2003;7(5):381-6.
203. Serra E, Saravane D, De Beauchamp I, Pascal JC, Peretti CS, Boccard E. La douleur en santé mentale: première enquête nationale auprès des PH chefs de service de psychiatrie générale et de pharmacie. *Douleur analg.* 2007;20(2):96-101.
204. Chou R, Fanciullo G, Fine P, Miaskowski C, Passik S, Portenoy R. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J pain.* 2009;10(2):131-46.
205. Belgrade M, Schamber C, Lindgren B. The DIRE score: predicting outcome of opioid prescribing for pain. *J pain.* 2006;7(6):671-81.

206. Jolly P. Prise en charge de la douleur chez le patient usager de drogue. Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et structures de soins auprès des usagers de drogue [En ligne] 2001 décembre [Consulté le 11/03/2010]; 6 : [4 pages].
Consultable à l'URL : <http://www.rvh-synergie.org/documents/6.pdf>
207. Authier N, Llorca P, Courty P. Soulager la douleur chez les patients dépendants aux opiacés. *Le courrier des addictions*. 2008;10(4):11-3.
208. Potter M, Schafer S, Gonzalez-Mendez E, Gjeltema K, Lopez A, Wu J, et al. Opioids for chronic nonmalignant pain. Attitudes and practices of primary care physicians in the UCSF / Stanford Collaborative Research Network. *J fam pract*. 2001;50(2):145-51.
209. Guerville MA, Paraponaris A, Régi JC, Vaissade L, Ventelou B, Verger P, et al. Les pratiques en médecine générale dans cinq régions : formation médicale continue, évaluation des pratiques et utilisation des recommandations de bonne pratique. *Études et résultats*. 2009;708:1-8.
210. Rethans J, Sturmans F, Drop R, van der Vleuten C, Hobus P. Does competence of general practitioners predict their performance? Comparison between examination setting and actual practice. *BMJ*. 1991;303(6814):1377-80.
211. Peabody J, Luck J, Glassman P, Dresselhaus T, Lee M. Comparison of vignettes, standardized patients, and chart abstraction: a prospective validation study of 3 methods for measuring quality. *JAMA*. 2000;283(13):1715-22.
212. Peabody J, Luck J, Glassman P, Jain S, Hansen J, Spell M, Lee M. Measuring the quality of physician practice by using clinical vignettes: a prospective validation study. *Ann intern med*. 2004;141(10):771-80.
213. Hartz A, Lucas J, Cramm T, Green M, Bentler S, Ely J et al. Physician surveys to assess customary care in medical malpractice cases. *J gen intern med*. 2002;17(7):546-55.
214. Cazale L, Tremblay D, Roberge D, Touati N, Dents JL, Pineault R. Développement et application d'une vignette clinique pour apprécier la qualité des soins en oncologie. *Rev épidémiol santé publique*. 2006;54(5):407-20.
215. Laval G, Delavois B, Richard A, Bruxelles J, Chapiro S, Perrot S et al. Dispositifs transdermiques de fentanyl. Bon usage et mise au point en pratique clinique. *Rev prat med gen*. 2010;24(834):67-71.
216. Garnier M, Delamare V, Delamare V, Delamare T. Dictionnaire des termes de médecine (25^{ème} édition). Paris : Maloine ; 1998.
217. Charpak Y, Favre I, Bloch J, Jauffret M ; Maire A. Dépendance, cumul, abus et détournement de médicaments : connaissances et attitudes des médecins libéraux d'Ile-de-France. *Rev épidémiol santé publique*. 1999;47(3):239,47.

218. Laure P, Binsinger C. Les médicaments détournés. Paris : Masson ; 2003.
219. Huas D, Tajfel P, Gerche S. Prévalence et prise en charge de la douleur en médecine générale. Rev prat med gen. 2000;14(512):1837-41.
220. Emery C, George B, Gomas JM, Delfieu D, Minaud V, Guillon P, Fognani F. Prise en charge de la douleur en médecine générale: l'étude EPIDOL. Douleurs. 2005;6(6):366-73.
221. Veys B, Bera Louville A, Gilquin N, Duneton O, Dumarquez I, Defontaine MC et al. Traitement morphinique au long cours de la lombosciatalgie chronique rebelle. Résultats et indications. Douleur analg. 2002;15(2):87-96.
222. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G; MONTAS Study Group. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). Pain. 2002;97(3):223-33.
223. Pin S. Drogues : la prise en charge des toxicomanes. In : Gautier A, dir. Baromètre santé médecins / pharmaciens. Paris : INPES ; 2003. p. 165-89.
224. Scanlon M, Chugh U. Exploring physicians' comfort level with opioids for chronic noncancer pain. Pain res manage. 2004;9(4):195-201.
225. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Lett rhumatol. 2004;306:34-6.
226. Mise au point de l'AFSSAPS. Le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. MT méd théor. 2004;10(4):283-5.
227. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Douleurs. 2004;5(6):324-326.
228. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Services des recommandations et références professionnelles. Paris : ANAES ; 2000.
229. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ. 1998;317(7162):858-61.
230. Le Loët X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: an open, multicenter study. BMC Musculoskelet Disord. 2005;6:31.

231. Kalso E, Simpson K, Slappendel R, Dejonckheere J, Richarz U. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC med.* 2007;5:39.
232. Max E, Hernandez J, Sturpe D, Zuckerman I. Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of Medicare beneficiaries *Am J Geriatr pharmacother.* 2007;5(2):129-36.
233. Bouvy M, Buurma H, Egberts T. Laxative prescribing in relation to opioid use and the influence of pharmacy-based intervention. *J clin pharm ther.* 2002;27(2):107-10.
234. Breivik H, Cherny H, Collett B, deConno F, Filbet M, Foubert A, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann. oncol.* 2009;20(8):1420-33.
235. Nunes E, Sullivan M, Levin F. Treatment of depression in patients with opiate dependence. *Biol psychiatry.* 2004;56(10):793-802.
236. Fédération française de psychiatrie. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations de bonne pratique. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés. Paris : FFP ; 1998.
237. Savage S. Principles of pain treatment in the addicted patient. In: Graham A, Schultz T, Wilford B. dir. *Principles of Addiction Medicine.* Chevy Chase: American Society of Addiction Medicine; 1998. p. 919-43.
238. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin pharmacol ther* 1990;47(5):639-46.
239. Maddocks I., Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J pain symptom manage.* 1996;12(3):182-9.
240. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73(1):37-45.
241. Mucci-LoRusso P, Berman B, Silberstein P, Citron M, Bressler L, Weinstein S, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double blind, parallel-group study. *Eur j pain.* 1998;2(3):239-49.
242. Hanks W, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br j cancer.* 2001;84(5):587-93.

243. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support care cancer*. 2006;14(5):400-7.
244. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H, et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J pain*. 2001;2(4):197-204.
245. Auvray L. et Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol soc*. 2002;103:13-27.
246. David E, Maresca B, Fontaine A. La prise en charge de la douleur chronique ou liée aux soins chez les personnes âgées, par la médecine de ville, les services à domicile et l'hospitalisation à domicile. Document de travail. Série études : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ; 2006.
247. Higgins P, Johanson J. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am j gastroenterol*. 2004;99(4):750-59.
248. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J pain symptom manage*. 2004;28(5):497-504.
249. Rigler S, Shireman T, Kallenbach L. Predictors of long-acting opioid use and oral versus transdermal route among older Medicaid beneficiaries. *Am j geriatr pharmacother*. 2007;5(2):91-9.
250. Bell J, Klaukka T, Ahonen J, Hartikainen S. National utilization of transdermal fentanyl among community-dwelling older people in Finland. *Am j geriatr pharmacother*. 2009;7(6):355-61.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1	Sexe et âge des participants.....	51
Tableau 2a	Caractéristiques de l'exercice.....	52
Tableau 2b	Caractéristiques de l'exercice.....	53
Tableau 3	Formation au maniement des opioïdes forts – formations initiale et spécifique.....	53
Tableau 4	Évaluation a priori des vignettes cliniques.....	60
Tableau 5	Modalités du traitement opioïde.....	61
Tableau 6	Délai envisagé pour une nouvelle consultation.....	62
Tableau 7	Demande d'un avis spécialisé – réponses pour chaque vignette.....	63
Tableau 8	Surveillance de l'opiothérapie – réponses exploitables.....	64
Tableau 9	Surveillance de l'opiothérapie – pondération des réponses ordonnées et part de cette pondération pour chaque élément.....	65
Tableau 10	Modalités du sevrage en opioïdes forts en fonction du lieu choisi.....	66
Tableau 11	Lieu du sevrage, âge et activité hebdomadaire en fonction de l'espace d'exercice.....	67
Tableau 12	Demande d'un avis spécialisé en fonction de l'optimisme du praticien pour chaque patient.....	70
Tableau 13	Demande d'un avis spécialisé parmi les praticiens introduisant un opioïde fort.....	70
Tableau 14	Demande d'un avis spécialisé parmi les praticiens pessimistes introduisant un opioïde fort.....	71
Tableau 15	Éléments associés à la surveillance de l'opiothérapie : dépendance physique et âge du praticien – dépendance psychique et confrontation à une situation d'usage problématique d'opioïdes forts.....	72

Figure 1	Date d'obtention de la thèse d'exercice en fonction du sexe.....	51
Figure 2	Exercice médical particulier.....	52
Figure 3	Formations diplômantes effectuées par les médecins répondants.....	52
Figure 4	Accessibilité à une structure « douleur »	56
Figure 5	Situations d'usage problématique rencontrées par les praticiens répondants.....	56
Figure 6	Aisance des praticiens répondants lors de la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses.....	57
Figure 7	Aisance des praticiens répondants avec la prescription d'opioïdes de palier III.....	57
Figure 8	Sevrage à domicile, en fonction des classes d'âge des praticiens.....	66

ANNEXES

- Annexe 1** **Durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants**
- Annexe 2** **Les recommandations de Limoges**
- Annexe 3** **Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses – AFSSAPS 2004**
- Annexe 4** **Questionnaire de l'enquête**
- Annexe 5** **Pyramide des âges des médecins participants. Répartition par effectifs**
- Annexe 6** **Pyramide des âges des médecins généralistes libéraux dans les Pays de la Loire – Répartition par effectifs URCAM juin 2009**
- Annexe 7.** **Délai envisagé par les praticiens réponders avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°1 (LOMB-1)**
- Annexe 8.** **Délai envisagé par les praticiens réponders avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°3 (NEURO)**
- Annexe 9.** **Délai envisagé par les praticiens réponders avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°6 (GÉRONT)**
- Annexe 10.** **Délai envisagé par les praticiens réponders avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°8 (DYSP)**
- Annexe 11.** **Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour ÉTHYL et le débutant tout de suite**
- Annexe 12.** **Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour ÉTHYL et ne le débutant pas**
- Annexe 13.** **Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour PSY et le débutant tout de suite**
- Annexe 14.** **Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour PSY et ne le débutant pas**

Annexe 1 Durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants



REPUBLIQUE FRANÇAISE

DUREE MAXIMALE DE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS CLASSES COMME STUPEFIANTS

DUREE DE PRESCRIPTION	D.C.I.	Liste	FORMES PHARMACEUTIQUES	Voie d'administration
30 jours prescription renouvelable	Buprenorphine ⁴	Liste I	Comprimé sublingual	Orale
28 jours	Méthylphénidate ¹	Stupéfiant/ PIH	Comprimé et comprimé à libération prolongée	Orale
	Morphine ¹ sous forme de préparations à libération prolongée	Stupéfiant	Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée /	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Morphine ¹ sous forme de préparations orales autres que les formes à libération prolongée	Stupéfiant	Solution buvable / Comprimé/ Gélule /	Orale
	Hydromorphone ⁷	Stupéfiant	Gélule	Orale
	Oxycodone ¹⁰	Stupéfiant	Comprimé à libération prolongée / Gélule	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Clorzébate dipotassique ¹¹	Liste I	Comprimé	Orale
Oxybate de sodium	Stupéfiant	Solution buvable	Orale	
28 jours mais fractionnement pour 14 jours	Fentanyl ⁹	Stupéfiant	Dispositif transdermique et transmuqueux	Transdermique
28 jours mais fractionnement pour 7 jours	Buprénorphine ³	Liste I	Comprimé	Orale
	Fentanyl ⁹	Stupéfiant	Dispositif transmuqueux	Transmuqueux
14 jours mais fractionnement pour 7 jours	Méthadone ^{5 et 8}	Stupéfiant	Sirop	Orale
	Flunitrazépan ⁶	Liste I	Comprimé	Orale

7 jours	Alfentanyl ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Fentanyl ² sous forme de préparations injectables	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
			Solution injectable (Ampoule / Réserve hospitalière)	
	Morphine ² sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Pentazocine ² sous forme de préparations injectables	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Péthidine ²	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Phénopéridine ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Oxycodone ¹⁰ sous forme de préparations par voie rectale	Stupéfiant	Suppositoire	Rectale
	Oxycodone ¹⁰ sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable (Ampoule)	Injectable
	Rémifentanyl ²	Stupéfiant / RH	Lyophilisat pour solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable
Sufentanil ²	Stupéfiant / RH	Solution injectable (réserve hospitalière)	Injectable	

¹Article R. 5132-30 du Code de la santé publique issu du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 (publié au J.O.R.F. du 1^{er} avril 1999)

² Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours

³ Arrêté du 20 septembre 1999 (publié au J.O.R.F. du 24 septembre 1999) relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine

⁴ Arrêté du 20 septembre 1999 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de buprénorphine

Annexe 2. Les recommandations de Limoges

Préalable :

1. Il n'existe pas de recommandation pour l'utilisation de la morphine en rhumatologie.
2. Le but n'est pas d'inciter à une utilisation imprudente de la morphine mais d'aider le clinicien à son bon usage quand il a décidé d'y recourir.
3. La morphine n'est qu'une des possibilités, mais une possibilité, du traitement de la douleur non cancéreuse en rhumatologie.

Sélection des patients et évaluation initiale :

4. Pourront être traités par la morphine ; les patients douloureux chroniques non ou insuffisamment soulagés par les thérapeutiques usuelles de la pathologie antérieurement définie (dégénérative, inflammatoire...).
5. L'évaluation initiale comprend
 - la synthèse de l'histoire de la maladie et des thérapeutiques entreprises ;
 - un avis psychiatrique spécialisé dans le cas de pathologies mal définies, de sujets très jeunes, d'abus médicamenteux, du suspicion de troubles psychiatriques ;
 - une évaluation de la douleur et de son retentissement (échelles et indices appropriés).
6. Ne seront pas traités par la morphine : les patients dont les symptômes ne sont pas médicalement expliqués (douleurs idiopathiques) ou les patients atteints de troubles du caractère sévères ou psychosociaux prédominants.

Mise en route pratique du traitement :

7. Une information sera donnée au patient et à ses autres médecins sur les buts, les modalités et les effets indésirables potentiels du traitement.
8. Les buts du traitement seront définis conjointement par le patient et son médecin qui prendra la responsabilité de la prescription de morphine.
9. La dose initiale préconisée se situera entre 10 et 30 mg de sulfate de morphine à libération prolongée, administré par voie orale deux fois par jours, à horaire fixe, en tenant compte du terrain.
10. Les posologies faibles seront instituées chez les sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques.
10. Un ajustement posologique se fera par ailleurs par paliers (lors de chaque consultation prévue) en augmentant au plus de 50% la dose journalière.
11. Une surveillance rapprochée, au minimum à J14 et J28, sera instituée pour apprécier les effets indésirables et l'efficacité de la morphine jusqu'à l'obtention d'une posologie optimale.
12. Un complément antalgique sera prescrit dans le cas de douleurs fluctuantes (paracétamol, morphine à libération immédiate...).
13. Une prévention de la constipation sera réalisée systématiquement à l'instauration du traitement (mesures hygiéno-diététique et laxatifs).

Évaluation et suivi du traitement :

14. À chaque visite, on recherchera des signes orientant vers un mésusage, un abus ou une dépendance psychique
15. Toute augmentation trop rapide des doses doit faire reconsidérer l'indication du traitement
16. En cas de décision d'arrêt, on diminuera progressivement et on cherchera les signes de sevrage.

Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, Javier RM, Glowinski J, Le Bars M., Trèves R. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. Rev rhum. 1999;66(11):651-67.

Annexe 3 Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses – AFSSAPS 2004



MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES OPIOÏDES FORTS DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES

Six opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en France : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine.

Seule la morphine est indiquée pour les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse.

Par ailleurs, la méthadone est un opioïde dévolu en France uniquement au traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts (opiacés) est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique.

Six points essentiels

1. la prise en charge des DCNC est globale : la plainte du patient doit être évaluée en tenant compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels ;
2. la stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques ;
3. le recours aux opioïdes forts dans les DCNC est un traitement de deuxième intention : les douleurs de type neuropathique (secondaires à des lésions ou à un dysfonctionnement du système nerveux) réagissent de manière imprévisible au traitement opioïde ;
4. certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication, notamment ceux dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi ;
5. en cas de doute sur l'indication, il faut savoir solliciter un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur ;
6. les risques liés à l'usage des opioïdes forts doivent être pris en compte :
 - survenue d'effets indésirables : essentiellement, troubles digestifs (nausées, vomissements lors de l'instauration du traitement ; constipation avec nécessité fréquente d'avoir recours à un traitement laxatif pendant toute la durée du traitement), confusion, sédation, effets dysphoriques, altération du réflexe de toux, dépression respiratoire. Chez les sujets très âgés, il conviendra d'être particulièrement vigilant ;
 - possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique ou un phénomène de tolérance ;
 - lors d'une utilisation au long cours : éventuelle survenue d'un dérèglement endocrinien, d'une altération des réponses immunitaires, peut-être d'altérations génétiques en rapport avec des propriétés génotoxiques potentielles.

Un principe de référence

Au terme d'une période test, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un opioïde fort est considéré comme favorable si l'effet antalgique est jugé significatif par le patient et le médecin et les effets indésirables mineurs, en l'absence d'effets connexes (abus, dépendance).

LA DECISION DE TRAITEMENT

La décision de la mise en route d'un traitement par un opioïde fort suppose que l'indication ait été rigoureusement discutée et qu'un contrat d'objectifs et de moyens ait été établi entre le prescripteur et son patient.

Indication

Il convient de s'assurer que :

- la cause somatique est clairement identifiée ;
- la douleur est intense et non suffisamment calmée par les traitements étiologiques ;
- les traitements antalgiques symptomatiques « usuels » (autres que les opioïdes forts) sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués ;
- les éléments du contexte psychologique personnel, familial, et socio-professionnel, ayant éventuellement favorisé la persistance au long cours de la douleur, ont été évalués :
 - ce bilan peut, si possible, être réalisé dans une structure pluridisciplinaire d'évaluation et de traitement de la douleur ;
 - cette évaluation est indispensable en cas d'antécédents d'abus, de dépendance, de toxicomanie, ou de troubles graves de la personnalité ;
 - lors de situations complexes, en particulier avec retentissement psychosocial important, il peut être utile de recourir à un avis spécialisé psychiatrique et/ou psychologique.

Le traitement opioïde doit être intégré dans une prise en charge globale, faisant appel à d'autres traitements médicamenteux et à des traitements non médicamenteux (psychothérapie, traitement physique et réadaptatif).

Contrat d'objectifs et de moyens

Le traitement ne sera instauré qu'à la suite d'une information donnée par le médecin et acceptée par le patient concernant les objectifs thérapeutiques, les conditions et modalités de prescription, de suivi et d'arrêt éventuel du traitement. Cette démarche impose à chacun un code de conduite permettant une utilisation maîtrisée du médicament.

Avant le traitement, il est nécessaire d'expliquer au patient le choix du traitement opioïde fort dans le cadre d'une prise en charge globale, et la nécessité d'y recourir pour tenter de soulager la douleur.

Le patient devra être informé des éléments suivants :

- si le traitement ne permet peut-être pas de supprimer toute douleur, il doit apporter un soulagement significatif afin de permettre une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie, une reprise des activités familiales, sociales ou professionnelles ;
- un seul médecin doit centraliser et coordonner la prescription et il est souhaitable que le patient s'adresse au même pharmacien. Des éléments relatifs à la réglementation en vigueur peuvent être communiqués (par exemple : les règles de prescription et de délivrance particulières) ;
- les doses et les horaires de prise prescrits doivent être respectés ;
- la posologie et la durée du traitement doivent être adaptées en fonction de l'évolution de la douleur, de la survenue d'effets indésirables ou de problèmes connexes à la prescription apparus au cours du traitement ;
- il existe un risque de dépendance : une dépendance physique conduit à un risque de syndrome de sevrage en cas d'interruption trop rapide du traitement ; elle doit être différenciée de la notion de dépendance psychique (addiction) pouvant survenir chez tous les patients, mais particulièrement chez des sujets prédisposés ;
- les modalités de surveillance doivent être explicitées : en particulier, une augmentation anormalement rapide de la posologie peut traduire une tolérance ou une conduite addictive ;
- le traitement doit être interrompu et une réévaluation doit être effectuée en cas :
 - d'absence d'efficacité ;
 - d'épuisement de l'effet en dehors d'une aggravation de la pathologie somatique responsable de l'état algique ;
 - d'effets indésirables importants et/ou non contrôlés par les médicaments appropriés ;
 - de survenue d'un comportement incompatible avec une prescription au long cours (non observance du programme thérapeutique global proposé, mésusage itératif, développement d'une dépendance psychique).

INITIATION ET SUVI DU TRAITEMENT

Choix de la forme galénique

Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nyctéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchants, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée (LP) ;
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI).

Dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible.

Initiation du traitement

Il est recommandé de débiter avec une posologie faible. Chez l'adulte, la dose recommandée est de l'ordre de 10 à 30 mg de morphine orale LP, 1 à 2 fois par jour, en tenant compte des horaires diurnes ou nocturnes de la douleur, du terrain (par exemple : sensibilité particulière des sujets âgés), et d'éventuelles pathologies en cours (insuffisances hépatique, rénale, respiratoire) ou associations médicamenteuses. Chez le sujet très âgé, il convient de débiter le traitement avec une posologie encore plus faible, de l'ordre de 2.5 à 5 mg de morphine orale LI, 4 à 6 bis par jour.

La recherche de la posologie avec le meilleur rapport bénéfice/effets indésirables s'effectue au cours de la titration par une augmentation progressive de la posologie antérieure représentant au maximum le tiers de la dose journalière précédente.

Les modifications des doses et la correction d'éventuels effets indésirables justifient au minimum un suivi hebdomadaire au cours du premier mois de traitement.

Au terme de cette période de titration, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement est prise en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/effets indésirables.

Traitement d'entretien

Les avantages et inconvénients de la prescription et les modalités d'observance du programme thérapeutique sont évalués tous les 28 jours lors des consultations de suivi.

La posologie est adaptée en fonction de la pathologie en cause et de la présence d'effets indésirables importants et/ou non contrôlés.

L'augmentation de la posologie est réalisée selon la procédure utilisée lors de la titration.

Chez l'adulte, une réponse insuffisante pour des posologies journalières supérieures à 120 mg de morphine doit obligatoirement conduire à une réévaluation des mécanismes de la douleur et à une remise en cause de l'intérêt du traitement par un opioïde fort.

Chez le sujet très âgé, à la fin de la période de titration par la forme LI, la dose quotidienne peut être convertie en morphine LP.

RAISONS ET MODALITES D'ARRET DU TRAITEMENT

Le traitement doit être interrompu en cas :

- de non respect du contrat d'objectifs et de moyens entre le prescripteur et le patient (non respect de la prescription, mésusage, abus répétés ...) ;
- d'absence de soulagement satisfaisant après le premier mois de traitement ;
- d'amélioration substantielle de la symptomatologie douloureuse, des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, par le biais de traitements plus spécifiques ou non médicamenteux ;

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif pour éviter un syndrome de sevrage :

- la diminution de la posologie peut être réalisée par une diminution maximale de 1/3 de la dose précédente chaque jour, au mieux chaque semaine en cas de traitement prolongé ;
- tout arrêt de traitement, pour inefficacité, impose une nouvelle évaluation du syndrome douloureux chaque semaine pendant la durée de réduction de la posologie avec si possible l'avis et le soutien de praticiens expérimentés dans le domaine du traitement de la douleur chronique.

Les cas graves d'abus et de pharmacodépendance doivent être transmis aux CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Les observations d'effets indésirables graves ou inattendus doivent être transmises aux CRPV (Centres régionaux de Pharmacovigilance).

Ce document a été réalisé à partir des évaluations d'un groupe d'experts de l'Afssaps, des réseaux nationaux de pharmacodépendance et de pharmacovigilance et de la Société d'Etude et de Traitement de la Douleur (SETD). Afssaps (B. Bennewith, A. Costot, C. Caulin, C. Deguines, N. Dumarcet, C. Gaignol, V. Lavigne, S. Legrain, D. Messat, C. Messine-Gourbot, F. Pletta, A. Rouleau), réseau national de pharmacodépendance (M. Lepays-Mestre, M. Melfort), réseau national de pharmacovigilance (A. Coquery), SETD (JP. Aitbou, S. Blond, J. Bruslé, JB. Cellét, E. Collin, G. Cunin, C. Delorme, M. Doussé, R. Ducés, A. Escheller, M. Ribot, MT. Batt, I. Krakowski, M. Lanteri-Minat, A. Margot-Ducrot, B. Mick, M. Navet, J. Nizard, S. Perrot, C. Réard, R. Trévas, P. Veigne).

Annexe 4. Questionnaire de l'enquête

Chère consœur, cher confrère,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de médecine générale portant sur la prescription des antalgiques de palier III dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, je vous invite à participer à un questionnaire. Ce travail est en particulier centré sur la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (désignées dans ce qui suit par DCNC).

La première partie a pour but de vous décrire. La seconde partie se présente sous la forme de petites vignettes cliniques dont les réponses, hormis pour la dernière, sont à donner dans un tableau synoptique. Il est préférable de d'abord lire les premières vignettes cliniques et le tableau leur correspondant avant de répondre aux questions. La dernière partie précise vos pratiques et vos représentations des morphiniques dans cette indication.

Les données recueillies sont anonymes et n'ont qu'une finalité de traitement statistique.

Votre participation à ce travail est la bienvenue et je vous remercie de prendre le temps (entre 20 et 30 minutes) pour compléter le questionnaire qui suit.

Confraternellement,

Nicolas Zawadka

Vous êtes: Un homme Une femme

Votre âge: –

Année d'obtention de votre diplôme: –

Votre lieu d'exercice: Rural Urbain Semi-rural

Activité: En cabinet seul En association Remplaçant

Nombre moyen d'actes hebdomadaires: –

Activité hospitalière: Oui Non

Exercice médical particulier: Acupuncture Homéopathie Mésothérapie Ostéopathie

Autres diplômes (DIU, DU, capacité)
 Addictologie Alcoologie Douleur Gériatrie
 Hypnose Médecine du sport Soins palliatifs Autre

Avez-vous suivi une formation sur le maniement des opioïdes forts ? Oui Non
 - si oui, laquelle (lesquelles) ?

- votre formation initiale est-elle adaptée à votre exercice ? Pas du tout d'accord Pas d'accord
 D'accord Tout à fait d'accord

Assurez-vous le suivi de toxicomanes aux opiacés (sevrés ou non) ? Oui Non

Avez-vous déjà reçu un traitement par opioïdes forts? Oui Non

Vignette n°1

Patiente de 62 ans, commerciale à la retraite. Elle souffre de lombalgies depuis 3 ans, d'intensité modérée à sévère, persistantes, permanentes, malgré une kinésithérapie intensive, des infiltrations des articulaires postérieurs, un traitement par AINS, palier I et II. Il n'y a pas d'indication chirurgicale.

Vignette n°2

Patient de 35 ans, maçon. Alcoolisme sevré depuis 2 ans d'après lui mais il ne se rend plus aux réunions des alcooliques anonymes. Il présente des lombalgies persistantes depuis 5 ans suite à une fracture de L3 lors d'une chute sur le lieu de travail. Il est en arrêt maladie depuis 7 mois en raison de douleurs devenues permanentes, d'intensité modérée, parfois sévère, persistantes malgré une kinésithérapie intensive, des séances de balnéothérapie et un traitement médicamenteux par AINS, paliers I et II qui ne le soulage que partiellement. Il refuse tout geste (infiltration, chirurgie).

Vignette n°3

Patiente de 50 ans, couturière. Elle présente une polynévrite diabétique avec des douleurs qui persistent malgré un bon équilibre glycémique et un traitement par antiépileptique et antidépresseur. Elle a déjà pris du tramadol pour un épisode de gonalgies mais a présenté des troubles visuels.

Vignette n°4

Patiente de 25 ans, ouvrière agricole en arrêt maladie depuis 2 mois. Elle présente des lombalgies chroniques, évoluant depuis 11 ans, persistantes malgré 2 ans de recul suite à la cure chirurgicale d'un spondylolisthésis de L5 sur S1. Son traitement comprend AINS, paliers I et II. Elle a des antécédents d'anorexie mentale et de dépression. Elle est toujours traitée par antidépresseur et a un suivi psychiatrique. Les douleurs sont devenues plus importantes depuis sa séparation d'avec son concubin il y a 3 mois. Il n'y a pas d'indication chirurgicale.

	Vignette n°1 (lombalgie)		Vignette n°2 (alcoolisation)		Vignette n°3 (neuropathie)		Vignette n°4 (dépression)	
Je sais évaluer et traiter ce patient	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Je suis optimiste quant à ma prise en charge	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Peut-on envisager un traitement par opioïde fort chez ce patient ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Je traite dès à présent par opioïde fort	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
<i>- si oui, quelle molécule et quelles posologie et galénique initiales envisagez-vous ?</i>								
<i>- et dans quel délai (en jours) prévoyez-vous une nouvelle consultation ?</i>								
Je demande un avis pour l'évaluation et le traitement de la douleur de ce patient	Oui	Spécialiste <input type="checkbox"/>						
		Structure douleur <input type="checkbox"/>						
	Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>	
Si un traitement par opioïde fort est envisagé, quels sont les 3 éléments auxquels vous ferez-vous le plus attention ? (ordonnez de 1 à 3, selon l'importance relative que vous accordez à ces éléments)								
Dépendance physique								
Dépendance psychique								
Accoutumance								
Abus / mésusage								
Effets indésirables								
Surdosage								
Détournement de la prescription								

Vignette n°5

Patient de 45 ans, ouvrier métallurgiste. Il se plaint de lombalgies depuis 3 ans. Il prend du paracétamol codéiné au coup par coup, parfois de l'ibuprofène, qui le soulage, quand il « n'en peut plus ». Il vient vous consulter pour la première fois parce que les douleurs, permanentes, perturbent de plus en plus son sommeil. Pas de bilan réalisé.

Vignette n°6

Patient de 82 ans, cultivateur à la retraite. Il présente des douleurs de hanches et des gonalgies diffuses, mécaniques évoluant depuis plusieurs années, devenant de plus en plus invalidantes. Le bilan réalisé ne permet de ne retenir qu'une pathologie arthrosique diffuse. Il n'est pas soulagé par les antalgiques de palier I et insuffisamment par les paliers II. Les AINS sont contre-indiqués chez ce patient ayant déjà eu un ulcère gastrique et sous antiagrégant plaquettaire pour une cardiopathie ischémique La fonction rénale est normale pour l'âge. Il est marié et ses fonctions supérieures sont conservées.

Vignette n°7

Patiente de 42 ans, secrétaire. Fibromyalgie diagnostiquée il y a 10 ans. Elle est actuellement traitée par IRS, tricyclique et buspirone mais leur efficacité est insuffisante. Elle a été récemment améliorée, mais seulement partiellement, par l'ajout d'une association paracétamol-tramadol. Il persiste des douleurs d'intensité modérée, rarement intenses, avec une gêne fonctionnelle modérée malgré une prise en charge kinésithérapeutique.

Vignette n°8

Patient de 35 ans, pêcheur, en arrêt maladie depuis 1 mois. Il se plaint de douleurs de la hanche droite depuis plusieurs années, sur une coxarthrose évoluée compliquant une dysplasie congénitale de hanche négligée. Une arthroplastie totale de hanche est prévue à 3 semaines. Les douleurs sont d'intensité sévère lors des mobilisations et entraînent une impotence fonctionnelle majeure. Le patient est insuffisamment calmé par un traitement incluant kinésithérapie, infiltrations, AINS, paliers I et II.

	Vignette n°5 (lombalgie)		Vignette n°6 (patient âgé)		Vignette n°7 (fibromyalgie)		Vignette n°8 (dysplasie)	
Je sais évaluer et traiter ce patient	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Je suis optimiste quant à ma prise en charge	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Peut-on envisager un traitement par opioïde fort chez ce patient ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
Je traite dès à présent par opioïde fort	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>						
<i>- si oui, quelle molécule et quelles posologie et galénique initiales envisagez-vous ?</i>								
<i>- et dans quel délai (en jours) prévoyez-vous une nouvelle consultation ?</i>								
Je demande un avis pour l'évaluation et le traitement de la douleur de ce patient	Oui	Spécialiste <input type="checkbox"/>						
		Structure douleur <input type="checkbox"/>						
	Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>	
Si un traitement par opioïde fort est envisagé, quels sont les 3 éléments auxquels vous ferez-vous le plus attention ? (ordonnez de 1 à 3, selon l'importance relative que vous accordez à ces éléments)								
Dépendance physique								
Dépendance psychique								
Accoutumance								
Abus / mésusage								
Effets indésirables								
Surdosage								
Détournement de la prescription								

Vignette n°9

Patient de 58 ans, électricien à son compte. Il présente des lombalgies chroniques depuis 17 ans sur une arthrose interapophysaire lombaire étagée évoluée pour laquelle il n'y a pas d'indication chirurgicale envisageable. Il doit partir à la retraite dans deux ans et souhaite poursuivre son activité. Les douleurs persistent malgré des paliers I et II ainsi que des AINS. Il a été décidé de le traiter par sulfate de morphine. Il vient en consultation alors qu'il prend 50 mg de morphine à libération prolongée le matin et 40 le soir, associée à du paracétamol et des AINS. Il a été nettement soulagé pendant 2 mois mais depuis 8 jours, les douleurs sont revenues, plus diffuses, difficiles à définir. Il est à fleur de peau, pleure facilement et se plaint de souvent lâcher ses outils. Son épouse le trouve somnolent, ce dont il ne se plaint pas. Il est manifestement en surdosage. Il dit qu'il ne veut plus entendre parler de morphiniques.

Vous décidez donc d'arrêter son traitement opiacé :

- **vous effectuez le sevrage à domicile** Oui Non
- **vous hospitalisez le patient** Oui Non

Quelles sont les modalités de diminution de la posologie d'opioïdes forts chez ce patient (les grandes lignes du sevrage) ?

Existe-t-il une posologie d'opioïdes forts à partir de laquelle vous remettez en cause leur intérêt dans le cadre du traitement des DCNC ?				
Oui <input type="checkbox"/> Laquelle ? (en mg/j) :		Non <input type="checkbox"/>		NSP <input type="checkbox"/>
Si vous êtes prescripteur, quel délai (en jours) vous accordez-vous en général avant de prendre la décision de la poursuite ou non d'un opioïde fort dans le traitement des DCNC ?				
jours			NSP <input type="checkbox"/>	
Si vous êtes prescripteur, à l'initiation du traitement morphinique, associez-vous un traitement laxatif dans les DCNC ?				
Systématiquement <input type="checkbox"/>		Seulement si besoin <input type="checkbox"/>		NSP <input type="checkbox"/>
Si vous êtes prescripteur, utilisez-vous des opioïdes forts, autres que la morphine et le fentanyl transdermique en traitement de DCNC ?				
Oxycodone <input type="checkbox"/>	Hydromorphone <input type="checkbox"/>	Buprénorphine <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Si vous êtes prescripteur, effectuez-vous de votre propre initiative des rotations d'opiacés en cas de douleurs insuffisamment contrôlées et/ou d'effets toxiques (signes de surdosage ou effets indésirables jugés inacceptables) dans le cadre du traitement de DCNC ?				
Oui <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		NSP <input type="checkbox"/>
Face à un patient présentant des DCNC, traité par opioïdes forts et développant un syndrome dépressif ou présentant une aggravation d'une dépression préexistante, avez-vous déjà évoqué la responsabilité du traitement opiacé ?				
Oui <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>		Je n'ai jamais été confronté à cette situation <input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà vécu des situations au cours desquelles, après une période de stabilisation de douleurs non cancéreuses et des doses d'opioïdes forts, la posologie d'opiacés a dû être augmentée, avec le temps, mais de façon significative, pour garder la même efficacité antalgique ?				
Jamais <input type="checkbox"/>		Rarement <input type="checkbox"/>		Souvent <input type="checkbox"/>
				Très souvent <input type="checkbox"/>
Avez-vous facilement accès à une structure spécialisée dans l'évaluation et le traitement de la douleur ?				
Très difficilement <input type="checkbox"/>		Difficilement <input type="checkbox"/>		Facilement <input type="checkbox"/>
				Très facilement <input type="checkbox"/>

Êtes-vous d'accord avec les propositions suivantes ?

On peut prescrire des opioïdes forts au long cours en traitement de DCNC		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Les opioïdes forts ne devraient être utilisés en traitement de DCNC qu'à la phase terminale		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Les opioïdes forts n'ont qu'une place réduite dans l'arsenal thérapeutique des patients présentant des DCNC en raison d'une dimension psychosociale importante participant au syndrome douloureux		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Le soulagement des douleurs sans amélioration fonctionnelle ni de la qualité de vie, justifie à lui seul la prescription d'opioïdes forts		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
La prescription d'un opioïde fort chez un patient toxicomane aux opiacés, en traitement de DCNC est contre-indiquée		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Je ne sais pas <input type="checkbox"/>
La prescription d'un opioïde fort chez un patient ancien toxicomane aux opiacés, sous traitement de substitution par méthadone, en traitement de DCNC est contre-indiquée		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Je ne sais pas <input type="checkbox"/>
La prescription d'un opioïde fort chez un patient ancien toxicomane aux opiacés, sevré, en traitement de DCNC est contre-indiquée		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Je ne sais pas <input type="checkbox"/>

Avez-vous déjà été confronté à un problème de comportement aberrant chez un patient traité par opioïde fort pour la douleur (cancéreuse ou non) ?			
Oui <input type="checkbox"/> - Quel type de comportement ?			Non <input type="checkbox"/>
Toxicomanie <input type="checkbox"/>	Abus / mésusage <input type="checkbox"/>	Détournement de la prescription d'opioïde <input type="checkbox"/>	

À propos de la mise au point de l'AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses publiée en 2004

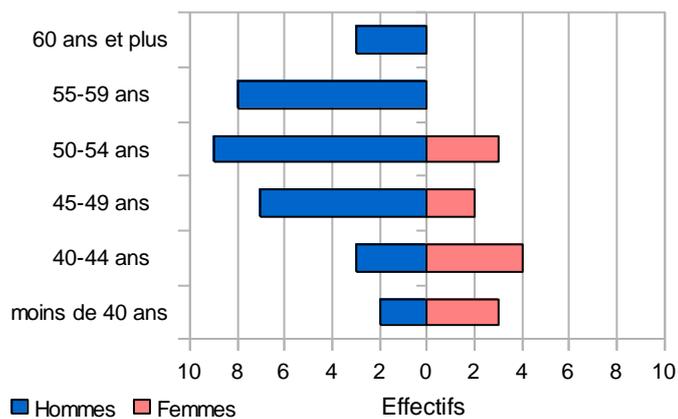
Vous l'avez lue		
Oui <input type="checkbox"/>		Non <input type="checkbox"/>
- elle est facilement applicable		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
- elle est trop restrictive, incite trop à la prudence		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
- elle est trop libérale, est source d'excès de prescription		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

À propos de la prescription médicale

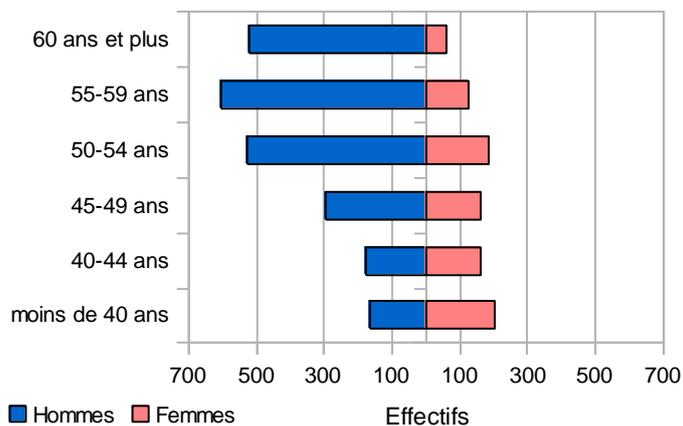
Les règles de rédaction de l'ordonnance des opioïdes forts constituent un obstacle à leur prescription		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
La règle des 28 jours est un obstacle à la prescription des opioïdes forts		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
La restriction de l'AMM à la morphine et au fentanyl transdermique dans le traitement des DCNC, et l'absence d'AMM pour les autres opioïdes forts, constituent des obstacles à l'usage des opioïdes forts dans cette indication		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
Les contrôles de la caisse d'assurance maladie constituent un obstacle à la prescription des opioïdes forts dans cette indication		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

De manière générale, vous sentez-vous à l'aise lors de la prise en charge de patients souffrant de DCNC ?				
Pas du tout à l'aise <input type="checkbox"/>	Peu à l'aise <input type="checkbox"/>	A l'aise <input type="checkbox"/>	Très à l'aise <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>
De manière générale, vous sentez-vous à l'aise avec la prescription des opioïdes de palier III ?				
Pas du tout à l'aise <input type="checkbox"/>	Peu à l'aise <input type="checkbox"/>	A l'aise <input type="checkbox"/>	Très à l'aise <input type="checkbox"/>	NSP <input type="checkbox"/>

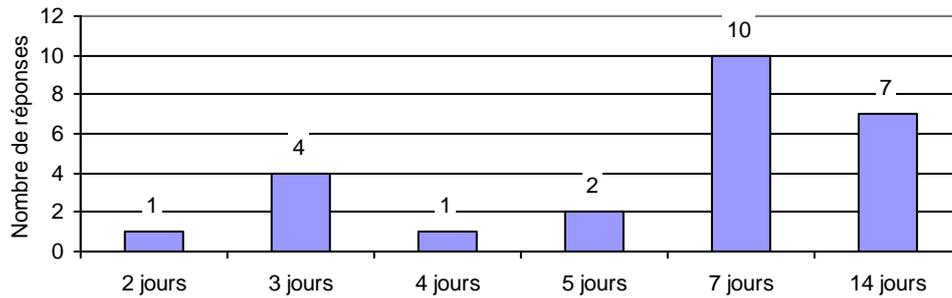
Annexe 5 Pyramide des âges des médecins participants. Répartition par effectifs



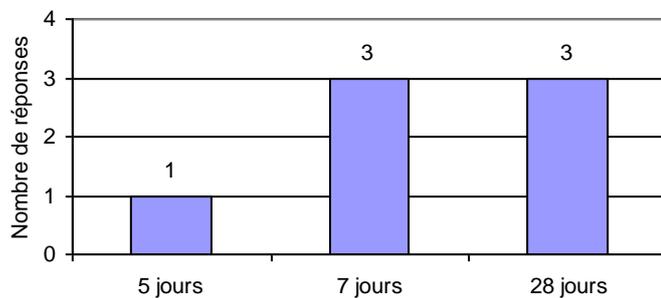
Annexe 6 Pyramide des âges des médecins généralistes libéraux dans les Pays de la Loire – Répartition par effectifs. Données URCAM 1^{er} juin 2009



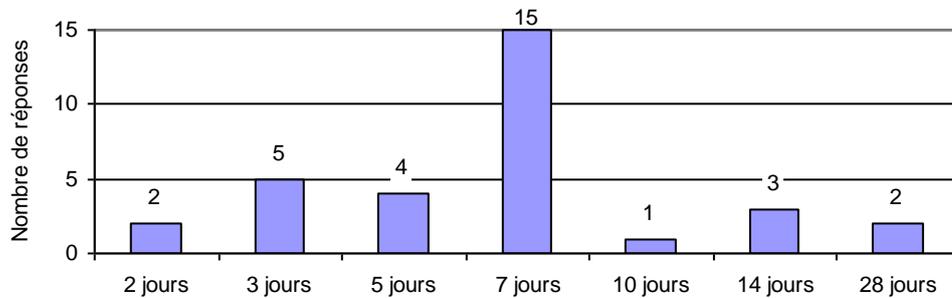
Annexe 7. Délai envisagé par les praticiens répondeurs avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°1 (LOMB-1)



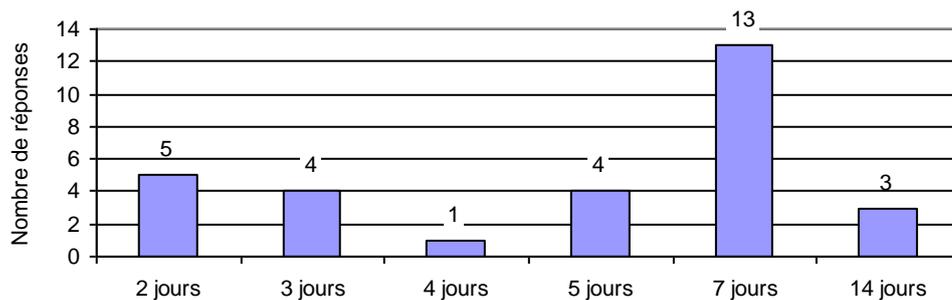
Annexe 8. Délai envisagé par les praticiens répondeurs avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°3 (NEURO)



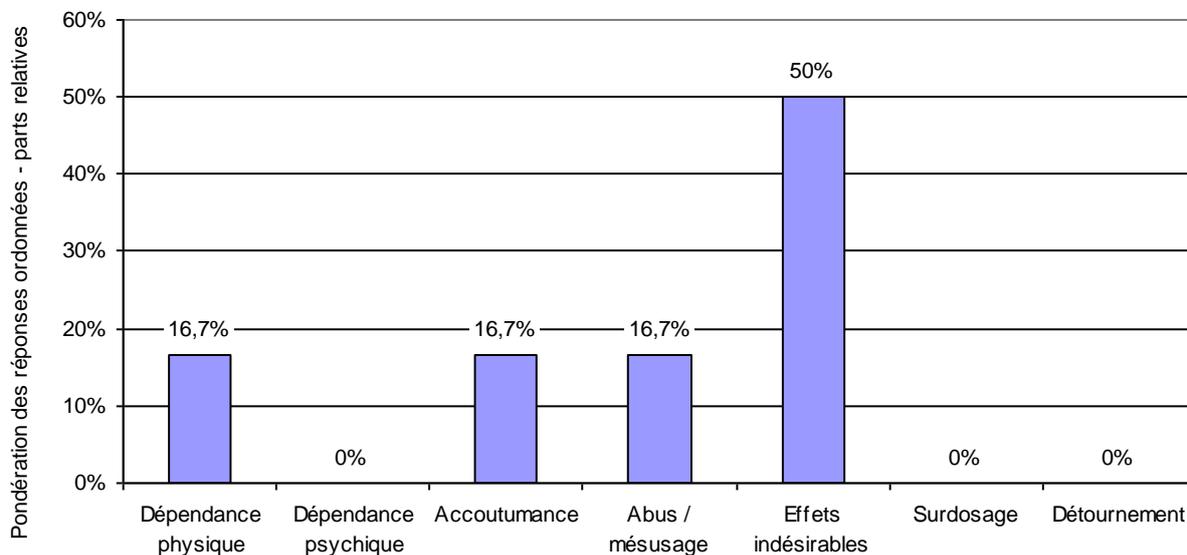
Annexe 9. Délai envisagé par les praticiens répondeurs avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°6 (GÉRONTE)



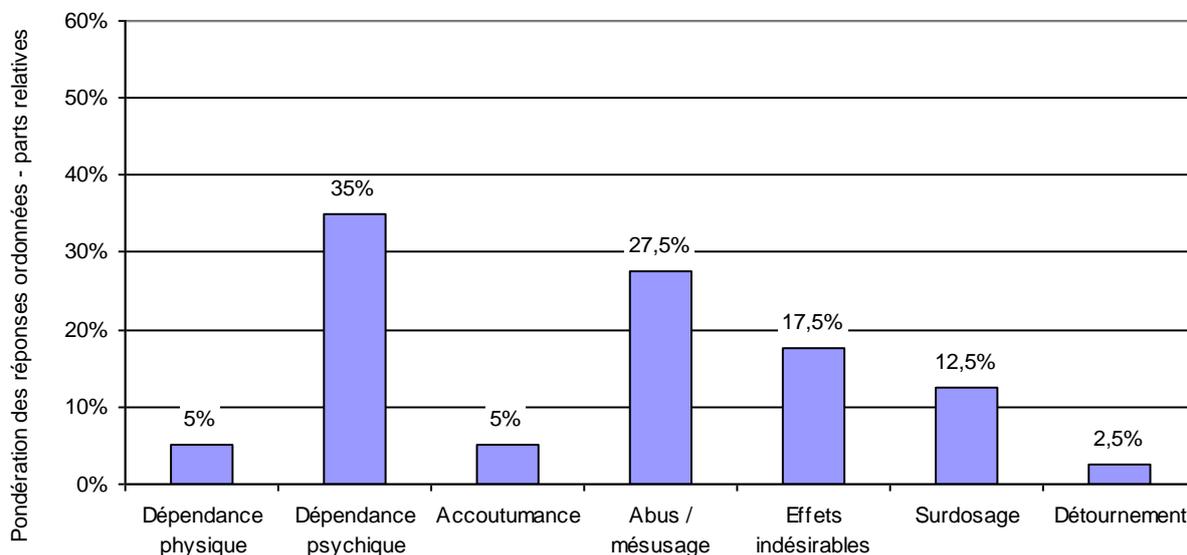
Annexe 10. Délai envisagé par les praticiens répondeurs avant une nouvelle consultation - vignette clinique n°8 (DYSP)



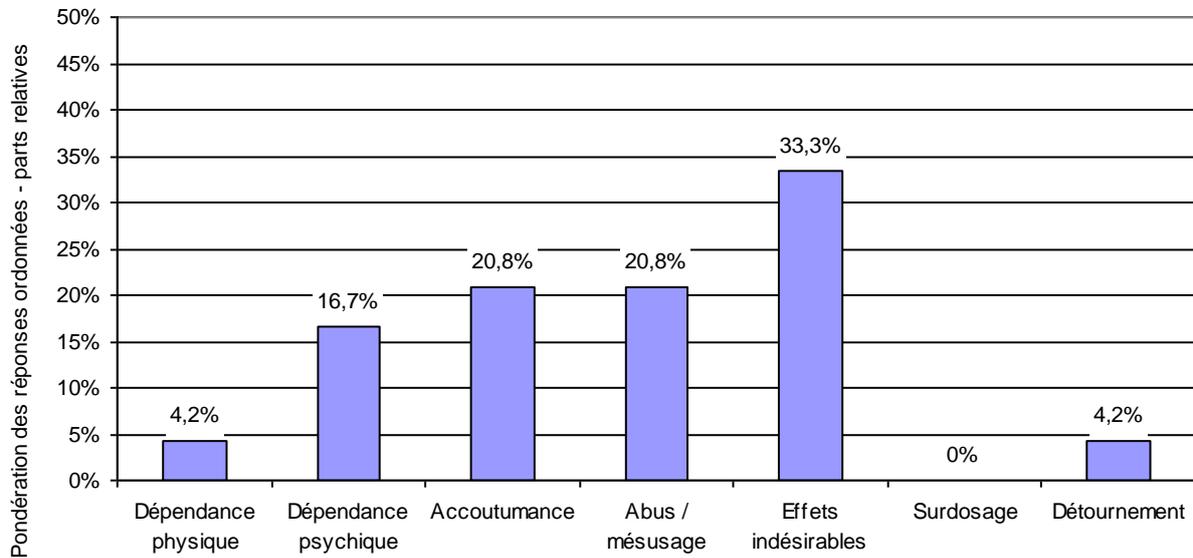
Annexe 11. Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour ÉTHYL et le débutant tout de suite



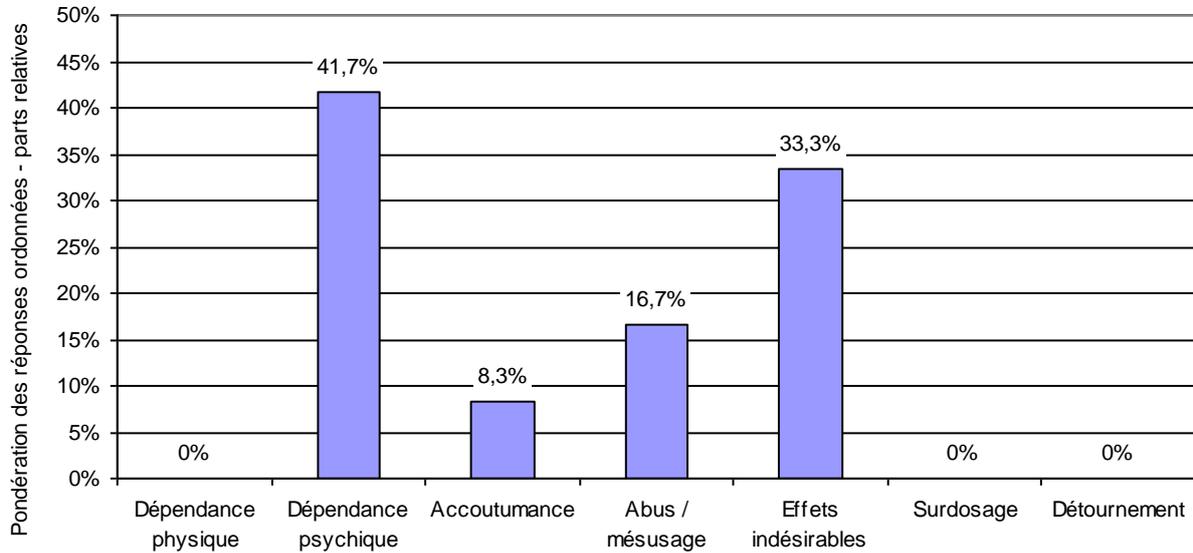
Annexe 12. Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour ÉTHYL et ne le débutant pas



Annexe 13. Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour PSY et le débutant tout de suite



Annexe 14. Pondération des réponses ordonnées - parts relatives parmi les praticiens envisageant un traitement opioïde fort pour PSY et ne le débutant pas



SERMENT MÉDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Titre de la Thèse : Utilisation des opioïdes forts en traitement des douleurs chroniques non cancéreuses : enquête auprès de 44 médecins généralistes.

RÉSUMÉ

Contexte : La prescription des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses est encadrée depuis peu, notamment par une mise au point de l'AFSSAPS de 2004, mais cette indication fait toujours débat. **Objectifs :** Mon étude a tenté de décrire les connaissances théoriques des médecins généralistes et leurs pratiques de prescription des opioïdes forts dans ce contexte, en les confrontant aux recommandations. **Méthode :** Enquête par questionnaire réalisée auprès de 79 praticiens au cours de quatre sessions de formation professionnelle. Le questionnaire comportait 9 vignettes et 31 questions sur la prescription des opioïdes forts. **Résultats :** La participation a été de 55,7%. 57,5% des praticiens jugeaient leur formation initiale au maniement des opioïdes forts inadaptée. La notion d'un seuil amenant à reconsidérer la prescription était peu connue, les recommandations sur les modalités de sevrage semblaient relativement ignorées. Cependant, les médecins affirmaient prescrire assez facilement des opioïdes forts : 92,7% pourraient les prescrire au long cours. À noter que le suivi de toxicomanes aux opiacés, une meilleure accessibilité aux structures « douleur » et une formation spécifique au maniement des opioïdes forts semblaient associés à une prescription des opioïdes forts plus aisée et / ou plus conforme aux recommandations. **Conclusion :** Bien que d'indication récente, le recours aux opiacés forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses suscite peu de réticences pour les médecins généralistes. Cette prescription, parfois peu encadrée, pourrait poser problème lorsque le risque iatrogène appelle à la prudence, notamment chez le sujet âgé ou en cas d'antécédents psychiatriques ou d'éthylisme.

MOTS-CLÉS

- AFSSAPS
- Douleur chronique non cancéreuse
- Médecin généraliste
- Morphine
- Opiïdes forts
- Recommandations