

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 237

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Médecine Générale

PAR

CHAN Iman

Née le 29 août 1994 à STRASBOURG (67)

**Élaboration d'un outil d'aide à la prescription des antalgiques opioïdes
dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte**

Présidente de thèse : Pr LALANNE Laurence, PU-PH, Cheffe du service d'Addictologie,
Strasbourg

Directeur de thèse : Dr LANG Jean-Philippe, Psychiatre Addictologue, Président du CIRDD
Alsace, Vice-Président Grand Est Addiction

Z - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Z1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr Yves DUMAS-CARTE
 Dr Noël SIBILLIER-LUC
 Dr Yves GODESCOT-CHAMBER
 Dr Noël SIBILLIER-LUC
 Dr Noël SIBILLIER-LUC
 Dr Yves GODESCOT-CHAMBER

Z2 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr CHAMBERLAIN
 Dr SIBILLIER-LUC

Z3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr Yves DUMAS-CARTE
 Dr Yves GODESCOT-CHAMBER
 Dr Noël SIBILLIER-LUC
 Dr Yves GODESCOT-CHAMBER
 Dr Noël SIBILLIER-LUC

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ATTIE-FAVRE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal et de néonatal en collaboration
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral et Pédiatre - Centre de diagnostic génétique périnatal
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Pédiatre - gynécologue / DRAD - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Pédiatre et Gynécologue - Centre de diagnostic génétique - DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Pédiatre - Gynécologue / DRAD / MARS - Centre
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Pédiatre - Gynécologue / DRAD / MARS - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Pédiatre - Gynécologue / DRAD / MARS - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Chef de Service - Pédiatre - Gynécologue / DRAD / MARS - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS
Dr ANNE-SOPHIE	- Médecin généraliste libéral - Centre de diagnostic génétique périnatal / DRAD / MARS

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Madame la Professeure Laurence LALANNE,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, d'avoir porté votre intérêt à mon travail et d'accepter de l'évaluer. Merci de m'avoir accordé du temps et dirigée dans l'orientation de mon travail. Je vous adresse mes remerciements respectueux.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANG,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse. Je vous adresse mes remerciements respectueux pour votre accompagnement, votre réactivité et vos conseils tout au long de ce travail.

À Monsieur le Professeur Éric SALVAT,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée et formée au CETD de Strasbourg durant mes six derniers mois d'internat et de m'avoir guidée dans l'élaboration de ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury afin d'examiner mon travail.

À Monsieur le Docteur Philippe HILD,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans le jury et d'apporter votre expérience de médecine générale pour l'appréciation de mon travail.

À mes parents 爸爸, 妈妈,

Aucun mot n'est assez fort pour exprimer mon amour et ma reconnaissance envers vous. Merci de m'avoir offert cette belle vie en France, de m'avoir toujours préservée et protégée même dans les moments les plus difficiles pour vous et de m'avoir transmis les valeurs et les principes qui ont fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir offert l'opportunité de découvrir le monde de la musique, de m'avoir appris la culture chinoise et sa langue. Vous êtes mes piliers et je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien inébranlable et votre amour inconditionnel. Sans vous, je ne serais pas là aujourd'hui. Je vous aime.

À ma meilleure amie, Mathilde

23 ans d'amitié... 23 ans de fous rires, de partage, d'écoute et de soutien. Merci pour les heures passées au téléphone, l'apprentissage de l'alsacien, les marches gourmandes de Rumersheim, les cueillettes annuelles de cerises, les journées à la BU et tant d'autres souvenirs inoubliables. Merci d'avoir toujours été présente dans les bons et les mauvais moments. Merci pour ta fidélité, ta sincérité, ta joie de vivre, tes câlins, tes rires aux éclats. Bref, merci d'être la personne que tu es ! Aux beaux souvenirs partagés ensemble et à nos futures aventures !

Merci à Cécile, Florentine, Patricia et Pierre-François de m'avoir considérée comme la « 4^{ème} fille » de la famille. **Patricia**, vous avez été une maîtresse formidable en Cm1 et je vous remercie pour la tendresse et la bienveillance que vous m'avez manifestée. **Pierre-François**, merci pour tous les moments musicaux partagés et d'avoir aidé votre petit rouleau de printemps dans cette dernière ligne droite ! **Cécile** et **Florentine**, quel bonheur de vous retrouver à chaque fois que ce soit en présentiel ou en visio whatsapp.

À mes belles rencontres durant ces années de médecine :

A la team des moustiquaires : **Célia et Johanna**, merci pour tous ces moments de folie, de rire où j'ai eu l'impression de retourner en enfance et aux conversations enrichissantes (eh oui, même les yeux fermés, je vous écoute). Merci de m'avoir tant soutenue à distance. Johanna, à ta sagesse et tes talents de mime qui te donnent la

capacité de me raisonner et de me faire rire aux éclats simultanément. Célia, tu agrémentes nos moments avec ton grain de folie et ta façon de t'émerveiller de choses simples me rappelle qu'il en faut peu pour être heureux. À nos futurs 4 mains !

A **Chloé**, merci pour ta sincérité, ta douceur et ces moments partagés ensemble.

Sarah, eh oui, tu es devenue Docteur avant moi ! Je suis tellement heureuse de te voir épanouie dans ton métier. Les patients ont la chance de t'avoir comme médecin et moi j'ai la chance d'avoir une amie sincère comme toi. Merci pour ta tendresse, tes rires et cette amitié qui a débuté sur les bancs du grand amphithéâtre et qui perdure toujours malgré la distance. Je viendrai plus souvent à Nice pour que nos retrouvailles aient lieu sous le soleil !

Élise, tu es mon petit rayon de soleil. Merci pour ton sourire, ta bonne humeur et ton optimisme. Notre rencontre à la zumba a été le point de départ d'une belle amitié qui s'est intensifiée d'année en année malgré la distance. J'admire cette volonté que tu as pour atteindre tes objectifs. Tu es une femme et une amie formidable qui compte beaucoup pour moi. Que nos futures retrouvailles soient plus longues mais toujours aussi intenses et autour d'un bon plateau de sushis !

Albane, merci pour tous ces moments de tutorat qui auraient été différents sans toi ainsi que ces moments culinaires partagés ensemble ! Merci d'avoir préservé ce lien entre nous même après l'internat, c'est toujours un plaisir de te retrouver. À nos futurs restos !

A l'équipe des Urgences de Saverne

Merci aux « petites sœurs et petits frères » : Cyril, Edwin, Emilie, Emma, Francis, Laura, Marie, Mathias et Pauline. Malgré la difficulté des urgences et des gardes, j'ai passé un super semestre grâce à vous.

Emma, merci à toi d'avoir été là durant mes premières 24h aux urgences qui étaient également mes premières 24h en tant qu'interne.

Pauline, je te découvre finalement durant un autre stage. Ce fameux stage en médecine A à Wissembourg qui a été intense et riche en émotions pour toutes les deux. Merci pour ton énergie débordante, ta générosité, ton soutien, de m'avoir

supportée pendant les périodes difficiles et de continuer à le faire encore aujourd'hui. Tu es une amie sur qui on peut compter à tout moment et j'apprécie ta franchise. Mais ne t'oublie pas et fais toi confiance, super Dr LE PEUTREC ! Merci aussi de m'avoir fait découvrir le Morbihan (et d'être ma fournisseuse officielle de caramel beurre salé).

Laura, j'admire la force et l'énergie que tu as pour mener tes projets. Pour moi, tu es déjà et tu seras une superbe pédiatre ! C'est toujours un plaisir de nous retrouver avec petite sœur Pauline au QG.

Je remercie **Dr Marie NAUNY** ainsi que toute l'équipe paramédicale pour votre patience, votre encadrement et accompagnement durant mon premier semestre.

A l'équipe de pédiatrie de Mulhouse,

À **Camille** et **Rozenn**, grâce à qui j'ai passé un super stage de pédiatrie. Merci aux **Dr BANSEPT, Dr BELLON-SERRE, Dr BOLOCAN, Dr CAMPAGNI, Dr GIRARD, Dr MURA** pour votre patience, votre dynamisme et votre encadrement. Merci également à toute l'équipe paramédicale pour votre bonne humeur et votre énergie malgré les moments difficiles au service.

Spéciale dédicace à ma binôme Rozenn, mon petit coup de cœur de Mulhouse. Je n'oublierai pas ces longs trajets en train, ces heures passées ensemble au service Grands Enfants, cette garde du 31 décembre et tant d'autres bons souvenirs. Merci pour cette belle amitié qui j'espère durera toujours. Merci pour ton écoute, ton soutien et ta compréhension. Je tiens également à te dire qu'Arthur a de la chance d'avoir une mère comme toi.

À toute l'équipe de Wissembourg,

Pauline tu as été une co-interne au top. Merci **Dr Camilla MANDACHE** pour ta patience, ton énergie, ton écoute et ta bienveillance. Cela a été un vrai plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés. Merci également à l'équipe paramédicale au top avec qui j'ai eu la chance de travailler.

À Gaëlle et Tristan,

Merci pour ces rires et cette bonne humeur pendant ces trois mois en gynécologie.

À toute l'équipe d'Ithaque, merci à **Dr Flavie OSTER, Dr Camille BRAND et Dr Georgette HESS** de m'avoir fait découvrir le domaine de l'addictologie. Merci également à toute l'équipe paramédicale et aux travailleurs sociaux pour votre accueil et votre accompagnement. J'admire votre implication et votre désir de faire encore mieux chaque jour. Enfin, à toutes les personnes que j'ai rencontrées au CAARUD et à ARGOS, merci de m'avoir accordé votre confiance en dévoilant votre histoire, en me laissant vous examiner et vous soigner. Je suis contente également d'avoir pu assister à l'ouverture de l'hébergement ARGOS. Ce stage m'a profondément changée et enrichie humainement.

Flavie, merci encore pour l'intérêt que tu as porté pour mon travail.

À toute l'équipe du CETD de Colmar

Les 6 mois de stage ont passé tellement vite à vos côtés !

Erwan, Laura et Marie-Madeleine, merci d'avoir eu la patience de me former dans ce domaine complexe de la douleur chronique. Merci pour votre enthousiasme, vos conseils et vos encouragements. Merci à **Anne-Claire, Annick, Claire, Gaëlle, Jennifer, Patricia** pour votre accueil, votre accompagnement, votre bonne humeur, les rires et les discussions au self.

Merci de m'avoir tant chouchoutée. C'était un réel plaisir de vous avoir rencontrés et d'avoir pu travailler avec chacun d'entre vous !

À l'équipe du CETD de Strasbourg,

À mes adorables co-internes **Charlotte** et **Yoanna**, merci pour votre bonne humeur, votre énergie, votre soutien dans l'élaboration du guide et surtout ces petites pauses sucrées partagées ensemble ! **Dr Mirela MURESAN, Pr Éric SALVAT** merci de m'avoir formée dans la douleur chronique. **Anne et Margaux**, quel plaisir d'avoir travaillé avec vous.

Spécial dédicace à Charlotte, ma fidèle auditrice des audios whats'app ! Merci pour ta douce voix qui apaise, ton humour, tes origamis et bien sûr ton amour des chats. Je suis tellement contente d'avoir partagé avec toi cette expérience incroyable de l'adoption de notre petit chaton Uglich ! Tu es une marraine au top ! A notre belle amitié naissante qui j'espère durera longtemps !

Aux médecins généralistes que j'ai rencontrés tout au long de mon parcours :

Au Dr Adolphe JURAS,

J'ai eu la chance d'avoir un super médecin traitant comme vous. Je vous remercie pour vos encouragements, vos conseils, votre écoute et votre bienveillance.

Au Dr Pascal MEYVAERT,

Merci pour votre accompagnement durant ces trois années de tutorat et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Au Dr Jean COSTAGLIOLA,

Quel plaisir d'avoir été en stage à vos côtés. Votre dévouement et votre amour pour le métier m'ont touchée. Merci pour cette petite pause au *Panorama* à Hohrod avec cette magnifique vue sur la vallée de Munster, cette promenade au Lac Vert, ces discussions, ces moments de rires entre deux visites à domicile. Je remercie également votre femme, **Brigitte** pour ses délicieux repas et sa gentillesse.

Au Dr Dominique LEIBER,

Merci de m'avoir accompagnée et d'avoir partagé vos expériences professionnelles. Merci aussi de m'avoir accordé ces 15 minutes de sieste (très importantes pour moi !) durant les après-midis.

À Dr Sandrine MENGIS,

Je pense souvent à toi. Merci d'avoir partagé cette amour pour les nourrissons et les enfants, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

À Dr Christine HILD,

Les quelques jours de stages passés à vos côtés ont été très formateurs pour moi et je vous remercie pour votre encadrement.

Aux Dr Sylvie FUGER, Dr Hélène MAGINOT et Dr Anne RITTER,

Merci pour votre disponibilité et votre implication dans ma formation lors de mon SASPAS. **Dr RITTER**, merci encore pour ton écoute et j'ai été ravie d'avoir partagé l'expérience des raviolis mi-frits avec toi.

A Dr Elsa AUBIN, ma sénioooooor ! Ton optimisme, ton rire, notre amour commun des plats italiens et nos discussions ont égayé mes journées aux urgences de Mulhouse.

À mes rencontres « hors médecine » :

À **Julie** et **Willy**, votre présence ce jour me touche beaucoup. C'est toujours un plaisir de vous voir et de discuter avec vous. Willy, tu peux enfin « légitimement » m'appeler « Dr TCHAN » !

À ma formidable rencontre avec les Badass Originals ! Eh oui, **Antoine, Gaëlle et Nolwenn** je n'allais pas vous oublier. Merci pour ces séances de badminton artistique remplies de fous rires qui m'ont permis de me défouler et me dépenser avec vous. J'espère continuer à progresser avec vous et surtout à créer notre propre HAKA !

Je remercie également mes anciens amis du lycée : **Camille, Jean, Jean-Philippe** et **Marie**. Certes nos chemins se sont séparés, mais je retiens les bons moments passés ensemble qui m'ont donné cette force durant les premières années de médecine et en particulier la P1. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Après tous ces remerciements, je m'adresse enfin à toi, mon cher et tendre **Ugo**. Tu es mon confident, mon meilleur ami, mon amour. Depuis que nos chemins se sont croisés, tu ne cesses de me soutenir quoique je fasse, de me supporter et d'être toujours à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Je te remercie de si bien me connaître et d'aimer qui je suis avec mes qualités et mes défauts. Merci également pour ta patience et d'avoir attendu quelques années avant que j'accepte enfin d'accueillir notre petit chaton d'amour, Uglich.

Merci pour tant de bons souvenirs partagés ensemble, j'ai hâte de continuer à en créer avec toi. Je t'aime.

Karine et Laurent merci de m'avoir accueillie dans votre famille, pour votre écoute, votre soutien et bien sûr pour tous ces délicieux moments partagés ensemble. Mille merci encore à vous Karine de m'avoir aidée dans cette dernière ligne droite.

Je remercie également tous les patients que j'ai rencontrés et soignés au cours de mes études. Merci à eux de m'avoir permis d'apprendre.

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION.....	29
II.	L'ÉTAT DES LIEUX.....	32
	1) LA CRISE DES OPIOÏDES AUX ETATS-UNIS	32
	2) EN FRANCE	36
III.	LA DOULEUR	40
	1) GENERALITES	40
	1.1) Définition.....	40
	1.2) Les composantes de la douleur.....	41
	1.3) La douleur aiguë.....	42
	1.4) La douleur chronique.....	43
	1.5) Les différents mécanismes de douleur.....	44
	2) LES BASES FONDAMENTALES DE LA DOULEUR.....	45
	2.1) Les voies ascendantes de la douleur.....	46
	2.1.1) Les nocicepteurs périphériques :.....	46
	2.1.2) Les neurones nocicepteurs centraux au niveau de la moelle épinière.	48
	2.1.3) Les voies ascendantes issues de la corne dorsale de la moelle.....	49
	2.2) Les systèmes de modulation de la douleur et les mécanismes supra- spinaux.....	50
	2.2.1) La modulation périphérique	50
	2.2.2) Les systèmes de modulation centrale	53
	3) L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR	58
	4) LES ANTALGIQUES OPIOÏDES	62
	4.1) Introduction sur les paliers antalgiques de l'OMS.....	62

4.2) Les opioïdes et le système opioïde endogène	65
4.3) Les opioïdes faibles :	66
4.3.1) La codéine	66
4.3.2) Le tramadol.....	67
4.4) Les opioïdes forts.....	67
4.4.1) La morphine.....	67
4.4.2) L'oxycodone	68
4.4.3) Le fentanyl.....	68
4.4.4) Autres antalgiques opioïdes	69
4.4.5) Petit rappel concernant le métabolisme par les cytochromes P450.....	69
4.5) Les effets indésirables des opioïdes	70
4.6) Le changement d'opioïdes (72).....	73
5) LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES DANS LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE	76
5.1) Les recommandations de Limoges 2010	76
5.2) Les recommandations de la SFETD et de la HAS pour la prescription des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse.....	78
5.2.1) Les indications.....	78
5.2.2) Avant la prescription des opioïdes.....	79
5.2.3) L'instauration de la prescription.....	79
5.2.4) Le suivi	79
6) LES THERAPEUTIQUES COMPLEMENTAIRES ET ALTERNATIVES	81
6.1) L'hypnose.....	82
6.2) L'acupuncture.....	84
6.3) Ostéopathie.....	86

6.4) La mésothérapie	86
6.5) Tai chi et Qi gong.....	87
IV. MESUSAGE, DEPENDANCE, TROUBLE DE L'USAGE DES OPIOÏDES ET LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION ORALE	88
1) DEFINITIONS	89
2) PHYSIOPATHOLOGIE.....	91
Les mécanismes de la dépendance	92
Les mécanismes de la tolérance	93
3) LES ECHELLES D'ÉVALUATION A UTILISER SELON LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE LA HAS.....	95
3.1) Échelle ORT – Opioid Risk Tool	95
3.2) L'échelle POMI – Prescription Opioid Misuse Index	96
4) LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION ORALE	97
L'OBJECTIF PRINCIPAL DU TRAVAIL	99
V. METHODE ET MATERIEL.....	102
1) L'ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	102
2) MISE EN PLACE D'UNE METHODOLOGIE D'ÉLABORATION D'UN GUIDE DE BONNES PRATIQUES :.....	102
2.1) Travail bibliographique	102
2.2) Recherche de guide ou fiche de bonnes pratiques déjà existants.....	104
3) L'ÉLABORATION DU GUIDE DE BONNES PRATIQUES	105
3.1) Détermination de la forme du guide de bonnes pratiques	105
3.2) Détermination du contenu	105
4) ÉLABORATION DE LA FICHE MEMO DE BONNES PRATIQUES	106

5) ÉVALUATION DU GUIDE ET DE LA FICHE MEMO	107
6) DIFFUSION DU DOCUMENT	108
VI. RESULTATS	108
1) ÉLABORATION DU GUIDE ET DU DEPLIANT	108
2) ÉVALUATION DU GUIDE ET DU DEPLIANT	111
2.1) La forme et la structure du guide et du dépliant.....	112
2.2) Le contenu du guide et du dépliant.....	112
2.3) Utilité et pertinence du guide et du dépliant.....	114
2.4) Suggestions concernant le guide et le dépliant.....	114
3) LA VERSION DEFINITIVE DU GUIDE ET DU DEPLIANT	114
VII. DISCUSSION	116
1) LES LIMITES DE CE TRAVAIL	116
1.1) Limites dans la méthodologie	116
1.2) Limites dans le format du guide et du dépliant.....	116
1.3) Biais de sélection et de réponse pour les entretiens.....	117
1.4) Limite dans son utilité	117
2) CHOIX DES ECHELLES D'ÉVALUATION	119
3) DISCUSSION DE L'UTILISATION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE L'USAGE DES OPIOÏDES SELON DSM V.	121
4) LE CHOIX DE NE PAS INTRODUIRE « OPIOCONVERT » DANS LA VERSION FINALE DU GUIDE ET DU DEPLIANT	122
5) LES QUALITES DE CE TRAVAIL	123
6) PERSPECTIVES	125
VIII. CONCLUSION	129

IX. LES ANNEXES	133
ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DN4	133
ANNEXE 2 : SCHEMA CORPOREL.....	134
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE SAINT ANTOINE (QDSA), VERSION FRANÇAISE DU QUESTIONNAIRE DE MC GILL	135
ANNEXE 4 : QDSA ABREGÉ	136
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE CONCIS SUR LES DOULEURS (VERSION FRANÇAISE DU BPI), VERSION COURTE	137
ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE SF-12	139
ANNEXE 7 : ÉCHELLE HAD	140
ANNEXE 8 : DIAGNOSTIC DU TROUBLE DE L'USAGE DES OPIOÏDES D'APRÈS LA DSM V	141
ANNEXE 9A : ÉCHELLE ORT - OPIOID RISK TOOL.....	143
ANNEXE 9B : ÉCHELLE ORT REVISÉE (ORT-LOUD).....	143
ANNEXE 10 : ÉCHELLE POMI-5F	144
ANNEXE 11 : GUIDE D'ENTRETIEN.....	145
X. BIBLIOGRAPHIE.....	147

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution du nombre de décès directement liés aux drogues dans le registre général du CépiDc, Tendances 133, OFDT, juillet 2019	39
Figure 2 : Nocicepteurs périphériques et transduction du signal. Les stimuli nociceptifs sont traduits en activité électrique au niveau des terminaisons périphériques de fibres C amyéliniques et des petites fibres A δ myélinisées par des récepteurs spécifiques ou canaux ioniques sensible à la chaleur, aux stimulations mécaniques, aux protons et au froid. « Can we conquer Pain ? », J.Scholz and al., Octobre 2002.....	47
Figure 3 : Modulation et dérèglement neurophysiologique des voies de la douleur, T.Osinski et al., 2017.....	52
Figure 4 : Schéma de la « théorie du portillon » (« gate control theory ») tel que proposé par Melzack et Wall [4] en 1965	54
Figure 5 : La sensibilisation centrale : (1) sensibilisation régulée par récepteur NMDA/glutamate, (2) Désinhibition, (3) Activation microgliale, Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur. Kinesither Rev, Osinski T, et al., 2017.....	56
Figure 6 : Échelle EVA, téléchargé sur le site www.sfetd-douleur.org	59
Figure 7 : Échelle numérique, téléchargé sur le site www.sfetd-douleur.org	59
Figure 8 : Échelle verbale simple, téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org	60
Figure 9 : Paliers analgésiques selon OMS « Traitement de la douleur cancéreuse » (1986)	63
Figure 10 : classification des antalgiques "Les médicaments de la douleur" , Actualité pharmaceutiques, Lussier et Beaulieu, P.Coudert, février 2021	64

Figure 11: Sélectivité fonctionnelle des ligands des récepteurs opiacés (2010) N. Audet et coll.....	94
Figure 12 : 1 ^{ère} version fiche mémo recto.....	109
Figure 13 : 1 ^{ère} version de la fiche mémo verso	109
Figure 14 : 2 ^{ème} version de la fiche mémo recto.....	110
Figure 15 : 2 ^{ème} version de la fiche mémo verso.....	111
Figure 16 : Version finale du dépliant verso	115
Figure 17 : Version finale du dépliant recto.....	115
Figure 18 : Parcours du patient douloureux chronique en trois niveaux (guide de bonnes pratiques, parcours de santé du patient présentant une douleur chronique, HAS, 2023).....	127
Figure 19 : Délai pour une prise en charge médicalement adaptée des douleurs, (guide de bonnes pratiques, parcours de santé du patient présentant une douleur chronique, HAS, 2023)	128

Liste des abréviations

AAPM : American Academy of Pain Medicine

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

AMPc : Adénosine-Monophosphate cyclique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APS : American Pain Society

ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances sécurisées

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CEDR : Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie

CETD : Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur

CGRP : Peptide relié au gène de la calcitonine

CIM : Classification Internationale des Maladies

CLUD : Comité de Lutte contre la Douleur

CMG : Collège de Médecine Générale

CPM : Conditioned Pain Modulation

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DDLDD : Décès Directement liés aux Drogues

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EMO : Équivalent Morphine Orale

FFA : Fédération Française d'Addictologie

HAS : Haute Autorité de Santé

IASP: International Association for the Study of Pain

IFRI : Institut Français des Relations Internationales

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche médicale

NCHS : National Center for Health Statistics

NHIS : National Health Interview Survey

NMDA : N-méthyl-D Aspartate

NOUGG : National Opioid Use Guideline Group

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OIH : Hyperalgésie induite par les opioïdes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire.

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

ORT : Opioid Risk Tool

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

OUD : Opioid Use Disorder

PGIC : Impression Globale de Changement Clinique du Patient

POMI : Prescription Opioid Misuse Index

RESPADD : Réseau des Établissements de Santé pour la Prévention des Addictions

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs

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

SNC : Système Nerveux Central

TENS : Neurostimulation électrique transcutanée

TSO : Traitement de Substitution Orale

TUO : Trouble de l'Usage des Opioïdes

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

WDR : Wide Dynamic Range

I. Introduction

Tout un chacun connaîtra, un jour ou l'autre au cours de sa vie, l'expérience de la douleur. En médecine générale, le symptôme de la douleur est un des motifs les plus fréquemment rencontrés en consultation. En France, plus de 12 millions de personnes souffrent de douleur chronique, soit un Français sur cinq (1). La douleur chronique est devenue un enjeu majeur de santé publique. En parallèle, nous constatons un accroissement de la prescription d'antalgiques opioïdes, ainsi qu'une augmentation des troubles de l'usage des opioïdes.

Concernant la douleur, la législation est en constante évolution depuis le 4 février 1995, date de parution du premier texte de loi stipulant que les établissements de santé sont tenus de « *mettre en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent (...)* » (2).

Avec la loi Kouchner du 4 mars 2002, le soulagement de la douleur est reconnu comme un droit fondamental pour le patient. Ainsi, selon l'article L.1110-5 : « (...) *Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. (...)* »(3).

En considérant la douleur comme un sujet prioritaire de santé publique, la France a été pionnière dans la lutte contre la douleur par la mise en œuvre de trois plans nationaux successifs de 1998 à 2010 (4). Ces derniers ont permis l'amélioration de la prise en charge de la douleur par la création de structures spécialisées dans la douleur chronique composées d'une équipe multidisciplinaire, la création de Comités de Lutte contre la Douleur (CLUD), l'instauration d'un module obligatoire de douleur et soins palliatifs, de capacités de médecine d'évaluation et traitement de la douleur et de diplômes universitaires sur la prise en charge de la douleur ainsi qu'une

meilleure information du public (par exemple le livret d'accueil des patients hospitalisés contient une brochure d'information sur la prévention, le traitement de la douleur).

A travers ces plans, les pouvoirs publics ont également porté un grand intérêt à la prise en charge de la douleur des populations vulnérables (personnes âgées, enfants, nourrissons, personnes polyhandicapées), permis l'extension de l'indication des antalgiques opioïdes aux douleurs chroniques non cancéreuses, ainsi que l'élaboration de recommandations de prescriptions afin d'accompagner au mieux les professionnels. Par ailleurs, un Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD) a été créé (en 2002) afin de fournir un appui scientifique et une actualité des recherches cliniques sur la douleur.

Depuis l'élargissement de la prescription des opioïdes aux douleurs chroniques non cancéreuses, nous observons une augmentation nationale mais aussi mondiale de ce type de prescription, avec une augmentation des troubles de l'usage associés. L'augmentation des hospitalisations liées au mésusage des opioïdes et des décès liés à des overdoses d'opiacés est interpellant (1). Pourtant, des recommandations existent mais ne sont pas toujours suivies et/ou connues. Une revue de la littérature sur 14 études observationnelles de différents pays (Australie, Canada, France et Etats-Unis), réalisée en 2014 par Tournebize, Gibaja, Muszczak et al., a montré que les médecins généralistes respectaient moins de la moitié des 21 recommandations de bonnes pratiques recensées par les auteurs (5). Une enquête sur la prescription des opioïdes par les médecins généralistes dans la douleur chronique non cancéreuse, réalisée dans la région du Grand-Est dans le cadre d'une thèse par Dr Amandine Muszczak (6) en 2015, confirme ce manque de suivi des

recommandations de prescription, notamment dans l'évaluation du risque addictif et la remise en cause de la prescription d'opiacé.

Malgré la rareté des études à fort niveau de preuve pouvant attester l'association entre la consommation d'opioïdes prescrits dans le cadre d'un traitement antalgique et la survenue des overdoses (7), il est de notre devoir de prévenir les troubles de l'usage du fait du recours croissant aux opioïdes comme thérapeutique de dernière intention pour les douleurs chroniques rebelles.

Des recherches sont toujours en cours afin de trouver d'autres possibilités pour soulager le patient. Pour exemple, depuis mars 2021, l'ANSM mène une expérimentation innovante avec un comité scientifique temporaire dirigé par Dr Nicolas Authier, sur l'usage du cannabis médical en France en y évaluant sa pertinence, sa faisabilité, son efficacité et sa sécurité d'utilisation (8). Bien que ce sujet soit intéressant et pourrait être la prochaine avancée dans le domaine de la douleur en France, nous ne l'aborderons pas ici.

En tant que médecin généraliste, nous devons constamment nous mettre à jour au sujet des recommandations de différentes spécialités. Malgré notre bonne volonté, nous manquons parfois de temps pour en prendre connaissance.

Notre travail s'inscrit dans un objectif d'information à visée de prévention. Il consiste à créer un outil d'aide à la prescription des antalgiques opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Cet outil rassemblera l'essentiel des recommandations et des informations dont le médecin a besoin pour la prescription des antalgiques opioïdes. Il pourrait être mis à disposition des médecins généralistes dans le but de favoriser une prescription plus éclairée des antalgiques opioïdes et une meilleure prise en charge du patient douloureux chronique.

Avant d'exposer les étapes de l'élaboration de cet outil et afin de bien cerner l'enjeu de ce travail, il nous semble judicieux d'établir tout d'abord un état des lieux en France et aux Etats-Unis. Ensuite, nous aborderons les thèmes de la douleur, des antalgiques opioïdes, de leurs effets indésirables tout en rappelant les recommandations existantes. Nous parlerons également des situations de douleur chronique chez les patients sous traitement de substitution orale.

II. L'État des lieux

1) La crise des opioïdes aux Etats-Unis

Une enquête transversale nationale, la National Health Interview Survey (NHIS), est menée annuellement auprès de la population non militaire et non institutionnalisée, afin d'obtenir des données sur l'état de santé, l'accès aux soins ainsi que les progrès qui ont été réalisés dans le domaine de la santé. Cette enquête est sous la direction de la National Center for Health Statistics (NCHS), qui fait partie de la principale agence fédérale en matière de protection de la santé publique : les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En 2016, selon la NHIS 20,4% de la population aux Etats-Unis était touchée par une douleur chronique (9). En 2019, les données étaient quasi-identiques. Un peu plus d'un tiers (36,4%) des adultes atteints de douleur chronique ont eu des impacts importants sur leurs vies quotidiennes (10). La douleur chronique toucherait plus souvent les femmes que les hommes, et la prévalence est plus élevée chez les patients dont l'âge est supérieur ou égal à 65 ans. P.M. Mullins et al.(11) ont mené une étude transversale sur la base de données du NHIS, en étudiant la prévalence de la douleur chronique selon les facteurs démographiques de la population d'adultes aux Etats-Unis. Une forte prévalence de

la douleur chronique se confirme chez les femmes appartenant à la population blanche non hispanique et de bas niveau d'éducation. A noter que parmi les patients douloureux chroniques, les immigrants originaires d'Amérique latine et les Afro-américains sont les plus impactés dans leur vie quotidienne.

En 2019, 22,1% de la population des patients douloureux chroniques a eu une prescription d'antalgique opioïde dans les trois derniers mois avant l'enquête (12). La prescription se trouve être plus importante dans la tranche d'âge de 45 à 64 ans.

Depuis les années 2000, une augmentation constante du trouble de l'usage des opioïdes et des décès par surdoses est également constatée. Selon les données de la CDC, plus de 263.000 personnes sont décédées par overdoses d'opioïdes prescrits sur ordonnance de 1999 à 2020 (13). En 2015, près de 2 millions de personnes sont atteintes de troubles de l'usage des opioïdes sur prescription. En octobre 2017, l'état d'urgence sanitaire concernant l'épidémie des opioïdes a été proclamé par le président Donald Trump.

Les Etats-Unis comptent en 2020, 68.630 décès par surdose en opioïdes (14). Parmi eux, près de 18% sont dus à des opioïdes prescrits sur ordonnance. Autrement dit, 44 personnes décèdent chaque jour d'une surdose d'opioïde prescrit sur ordonnance (15). En 2021 nous notons encore plus de 80.000 morts par overdoses d'opioïdes, dont plus de 16.000 sont dus à des opioïdes prescrits sur ordonnance (16). Les opioïdes les plus fréquemment concernés sont la morphine, la codéine, l'oxycodone, l'hydromorphone, le fentanyl et la méthadone.

La directrice adjointe de l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT), Ivana Obradovic, a publié dans une note en ligne nommée *Potomac Papers* (appartenant à l'IFRI : Institut Français des Relations Internationales) un article concernant la crise des opioïdes aux Etats-Unis en

expliquant comment la prescription d'opioïde a pu se transformer en une épidémie et devenir un problème de santé publique majeur (17). Cette crise des opioïdes s'est installée en plusieurs vagues. La première vague (1999 - 2011) se compose d'une hausse de décès liés aux troubles de l'usage des opioïdes naturels et semi-synthétiques, en particulier l'oxycodone, obtenus sur ordonnance. S'en est suivie la deuxième vague (à partir de 2010) avec une hausse de la mortalité liée à la consommation de l'héroïne et enfin la dernière vague dans laquelle les Etats-Unis se trouvent encore depuis 2013, où l'augmentation de la mortalité est liée aux surdoses d'opioïdes synthétiques, en particulier le fentanyl, souvent consommés en concomitance avec des psychotropes.

Mais comment cette crise des opioïdes a-t-elle pu s'installer aussi rapidement ? Et pourquoi cet engouement pour la prescription de ces derniers ? Tout cela commence au siècle dernier, dans les années 1990, où il a été estimé que les douleurs étaient insuffisamment traitées. En 1995, le président de l'American Pain Society, le Dr James Campbell, a introduit pour la première fois le concept de la douleur comme cinquième signe vital (18). A l'époque, selon l'American Pain Society (qui fermera ses portes en 2019), la douleur des patients était insuffisamment soulagée, du fait d'un manque de mesure objective et d'évaluation régulière par les professionnels de santé (19). Par la suite, tous les établissements de santé ont été tenus d'inclure la douleur comme cinquième signe vital à mesurer avec les autres constantes : pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et température corporelle.

La prescription des opioïdes, qui était réservée uniquement aux douleurs cancéreuses auparavant, s'est élargie aux douleurs chroniques non cancéreuses jusqu'alors partiellement voire non soulagées par des antalgiques non opioïdes. Les

firmes pharmaceutiques américaines, dont Purdue Pharma, ont profité de cette ouverture aux intérêts économiques indéniables et ont joué un rôle important dans cette marche vers la crise des opioïdes. Purdue Pharma a engendré la commercialisation à grande échelle de l'oxycodone. Pour cela, elle a dû utiliser un argument convaincant pour inciter les médecins à prescrire des opioïdes en grande quantité... La firme s'est alors appuyée sur des études non significatives (20), dont une publiée par les Drs Porter et Jick (21), afin de promouvoir la vente et la prescription des antalgiques opioïdes, en stipulant que les patients ne présenteraient quasiment pas de risque addictif. Leur marketing et lobbying auprès des médecins ont grandement influencé la prescription des opioïdes pour arriver à des chiffres choquants de ventes d'oxycodone qui « *s'élèvent de 45 millions à 1 milliard de dollars, représentant 30% du marché des analgésiques* » (17). En parallèle, se développe très rapidement le réseau du marché noir qui permet un accès plus facile à l'oxycodone, à des prix avantageux et en plus grande quantité. Se développe également la consommation d'héroïne, substance qui procure des effets similaires aux opioïdes médicamenteux et facilement accessible. Cette épidémie se poursuit, comme vu plus haut, avec l'apparition du fentanyl, puissant analgésique opioïde de synthèse, 50 fois plus puissant que l'héroïne à quantité égale et 100 fois plus puissant que la morphine. Tout un engrenage est enclenché, la dépendance s'installe, le trouble de l'usage, les overdoses et enfin la hausse de la mortalité. Contrairement à ce que l'on peut penser, cette épidémie a touché et touche encore des patients de toutes classes socio-professionnelles et venant de quartiers défavorisés ou non.

Dans cette crise des opioïdes, notons que les prescriptions n'ont pas toujours suivi la même tendance (22). De 2006 à 2010, nous retrouvons 72,4 à 81,2

prescriptions pour 100 personnes, puis la prescription s'est stabilisée entre 2010 et 2012 et a chuté de 13,1% de 2012 à 2015. La publication de guides de prescription a pu expliquer cette tendance, en définissant une limitation de la posologie des opioïdes à 200mg EMO/jour maximum. Par ailleurs, le gouvernement a développé d'autres stratégies de prévention dont le développement des cliniques spécialisées dans la douleur ainsi que la création de PDMP (prescription drug monitoring program data) qui est une base de données étatique sur les dispenses en pharmacie des stupéfiants prescrits sur ordonnance. Ainsi, la prescription d'opioïdes aurait diminué de 8% et la mort par overdose d'opioïdes prescrits aurait diminué de 12% (23). En 2020, la CDC comptabilise 43,4 prescriptions pour 100 personnes, soit plus de 142 millions de prescriptions d'opioïdes.

2) En France

Une première enquête épidémiologique nationale (étude STOPNEP) publiée en 2008, révélait une prévalence de la douleur chronique de 31.7% (24). Elle touchait principalement les femmes et la prévalence augmentait avec l'âge. La douleur chronique d'intensité modérée à sévère touchait 19.9% des adultes de plus de 18 ans, soit 12 millions de personnes en France. Une réactualisation des chiffres a été réalisée par une étude épidémiologique utilisant 3 bases de données différentes pendant une période de 2 ans entre 2013 et 2015, dévoilant ainsi une prévalence de la douleur chronique de 27.2% à 32.7% (25).

Concernant la consommation des antalgiques opioïdes, la France occupe la 3^{ème} place de consommateur d'antalgique opioïde faible parmi les pays européens suivants : Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Espagne, Italie et Danemark.

Cependant, elle fait partie avec l'Italie des pays les moins consommateurs d'opioïdes forts (26).

En 2015, 17,1% des Français ont bénéficié du remboursement d'un antalgique opioïde, d'après l'étude rétrospective analysant des données de remboursement de la sécurité sociale menée par Barreau et al. de 2004 à 2015 (27). En 2017, nous retrouvons 11 millions de patients consommateurs d'opioïdes faibles et 800.000 à 1 million de patients utilisateurs d'opioïdes forts.

Selon le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes (28), ces derniers occupent tout de même une place secondaire, après les antalgiques non opioïdes. De 2006 à 2017, la part de ces derniers a augmenté avec une croissance plus marquée en 2011, à la suite du retrait sur le marché du dextropropoxyphène, premier opioïde faible prescrit en France depuis 2004 (présent dans les médicaments tels que le Di-Antalvic®, où il était en association avec le paracétamol). La consommation d'opioïdes faibles a par conséquent diminué de 59% sur cette même période. Cependant, l'arrêt de la commercialisation du dextropropoxyphène n'a pas empêché l'augmentation de la prescription des autres opioïdes faibles. Le tramadol est l'opioïde faible le plus consommé en France et a connu une augmentation de 68% en 12 ans. Il est suivi de la codéine avec une augmentation de 84% de 2006 à 2014. Pour rappel, il était encore possible de se procurer des médicaments à base de codéine sans ordonnance obligatoire jusqu'en juillet 2017. L'opium associé au paracétamol dont la consommation a doublé en ville est le troisième opioïde faible le plus consommé en France. Enfin la consommation des opioïdes forts a quasiment doublé (augmentation de 45%) tout en restant globalement plus faible que les autres antalgiques. Nous retrouvons ainsi en premier

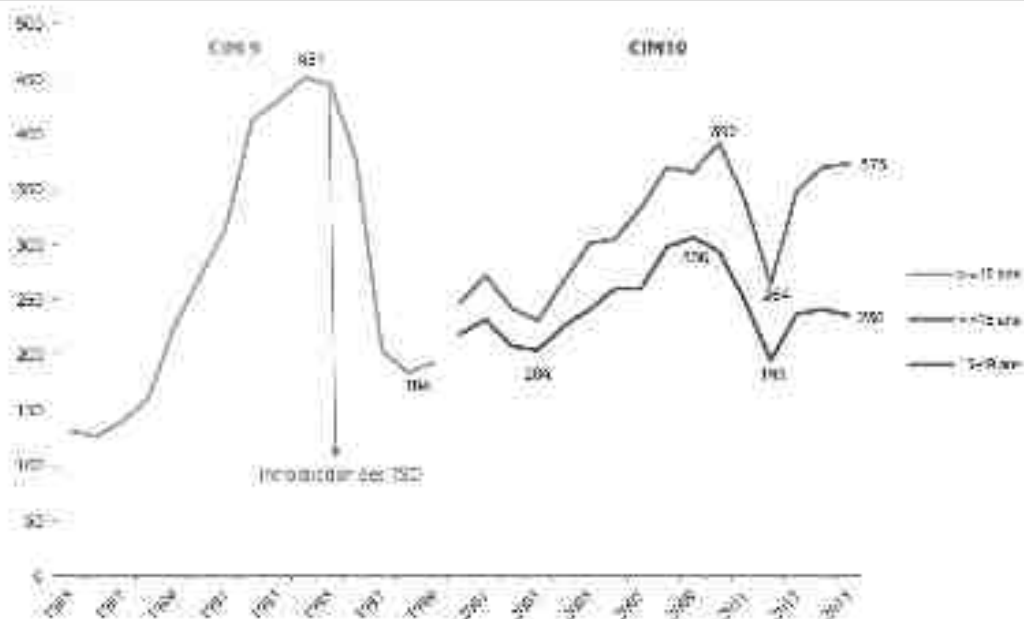
la morphine, puis l'oxycodone et le fentanyl dont la forme transmuqueuse a connu une nette augmentation par rapport à la forme transdermique.

La France fait partie des pays d'Europe où la mortalité par surdoses est beaucoup moins importante que celle observée aux Etats-Unis. Ainsi il est constaté neuf fois moins de décès en Europe qu'aux Etats-Unis (29). Le périodique « Tendances » de l'OFDT, publié en juillet 2019, expose une mise à jour des décès directement liés aux drogues (DDLDD). Les données des DDLDD sont recueillies à partir de trois sources différentes en France : le CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), les DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) et les DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances). Les DDLDD désignent pour la plupart les surdoses survenant lorsque la quantité prise est supérieure à la dose limite tolérée par l'organisme. La part des antalgiques opioïdes dans les DDLDD fluctue entre 9 et 14% de 2010 à 2017 (30).

Des années 1980 à 2015, nous relevons une forte variabilité du taux de DDLDD (Figure 1). Nous constatons tout d'abord un pic dans les années 1990, suivi d'une diminution flagrante avec l'introduction des traitements de substitution aux opioïdes conduisant à la diminution de la consommation d'héroïne. Le nombre des DDLDD a globalement augmenté de 2000 à 2015, avec une diminution transitoire entre 2011 et

2012.

Figure 1. Évolution du nombre de décès directement liés aux drogues dans le registre général du CépiDc



Source: CépiDc-INSERM, exploitation OFDT
Codes CIM10: F11, F12, F14, F15, F16, F19, X42, X62, Y12

Figure 1 : Évolution du nombre de décès directement liés aux drogues dans le registre général du CépiDc, Tendances 133, OFDT, juillet 2019

Durant cette hausse des DDL, un nouveau profil de patient est apparu : patient jeune prenant des antalgiques opioïdes afin de soulager une douleur aiguë ou chronique, hors contexte de cancer, sans consommation de drogues concomitantes. Selon le rapport de l'ANSM, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017 (28). Entre 2005 et 2016, le taux d'intoxication aux opioïdes (dont les principaux concernés sont le tramadol, la morphine et l'oxycodone) a pratiquement doublé. De même que le trouble de l'usage des opioïdes a également doublé entre 2006 et 2015. Entre 2000 et 2017, nous constatons une augmentation des décès accidentels liés aux opioïdes

de plus de 146% et des hospitalisations liées à l'intoxication accidentelle aux opioïdes de plus de 167% (31).

Bien que ces chiffres soient inquiétants, la France n'est pas au même stade que les Etats-Unis. En effet, les conditions de prescription, de délivrance et d'information auprès du grand public et des professionnels de santé sont différentes. Cependant, il est de notre devoir de prévenir les risques liés à la prescription des opioïdes car les conséquences peuvent être graves.

III. La Douleur

1) Généralités

1.1) *Définition*

En 1979, l'International Association Study of Pain (IASP) a défini la douleur comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes par le patient* ». Au fil des années de recherches et de découvertes sur la douleur, nous nous sommes rendus compte que cette définition omettait certains aspects. Par exemple, l'impossibilité d'une description verbale de la douleur par les patients non communicants (tels que les nouveau-nés, nourrissons, les personnes âgées ayant des troubles cognitifs ou linguistiques) a été occultée lorsqu'on lit « (...) *décrite en ces termes par le patient* ». De plus cette définition ne prenait pas en compte la douleur dans sa globalité. L'environnement social et professionnel, l'aspect psychologique, étaient omis. En 2020, l'IASP propose une définition révisée de la douleur (32). Cette dernière est devenue désormais une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable*

associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». S'associent à cette définition des notes-clés :

- *« La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.*
- *La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. La douleur ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels.*
- *A travers leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur*
- *L'expression d'une personne sur une expérience de douleur doit être respectée.*
- *La douleur peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien-être social et psychologique.*
- *La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements permettant d'exprimer la douleur ; l'incapacité à communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un être humain ou un animal non humain éprouve de la douleur ».*

Cette nouvelle définition nous donne une représentation plus précise de la douleur. La douleur n'est pas seulement la conséquence d'un processus physiopathologique : d'autres facteurs environnementaux, sociaux, génétiques entrent en compte. Avec cette nouvelle définition, le concept de la douleur psychologique, la douleur psychogène disparaît. En effet, la douleur peut être due à un dysfonctionnement du système nerveux sans être obligatoirement liée à une lésion tissulaire.

1.2) Les composantes de la douleur

La perception de la douleur par le patient se décline en quatre composantes (33) :

- **Sensori-discriminative**, correspondant au décodage, à la description de la douleur : intensité, type (torsions, crampes, piqûres...), rythme, horaire, durée et localisation.
- **Cognitive**, dont le terme désigne l'ensemble des processus mentaux pouvant influencer la perception de la douleur et donner du sens aux comportements du patient : attention, diversion de l'attention, interprétation, anticipation, mémorisation, rappel des expériences douloureuses antérieures, décision du comportement à adopter, etc...
- **Comportementale**, indiquant l'ensemble des expressions verbales et non verbales vis-à-vis de la douleur, de la maladie. Le ressenti du patient est exprimé à travers son comportement, qui assure également une communication avec l'entourage.
- **Affectivo-émotionnelle**, qui confère à la perception douloureuse le caractère pénible et désagréable. Elle représente également toutes les émotions ressenties par le patient face à la douleur, que ce soit la peur, la colère, l'anxiété, la dépression etc... Cette composante est déterminée par le contexte dans lequel le stimulus a été appliqué.

1.3) *La douleur aiguë*

La douleur aiguë est considérée comme un signal d'alarme pour le patient. Elle permet de prévenir le patient d'un dysfonctionnement corporel, somatique. Elle alerte le patient d'un danger contre lequel il doit se protéger. La douleur aiguë doit être prise en charge rapidement. Le traitement de la douleur aiguë est symptomatique et curatif. Il va d'ailleurs jouer un rôle dans le passage ou non à la douleur chronique.

Dans certains cas, nous parlons de douleur aiguë procédurale, telle que la douleur liée aux soins et aux gestes. C'est une douleur connue et prévisible, pour laquelle il

est possible d'établir des protocoles de soins afin de l'anticiper et d'agir en prévention.

1.4) *La douleur chronique*

Lorsque la douleur dure plus de 3 mois, elle devient chronique (34). Cette douleur chronique n'a pas de fonction protectrice ; au contraire, elle impacte et dégrade la qualité de vie des patients qui sont en souffrance. Le concept de syndrome douloureux chronique (35) est même évoqué, car cette douleur chronique est complexe et multidimensionnelle. Comme le souligne la CIM-11 (36), la douleur chronique est considérée comme une maladie à part entière. Ainsi nous distinguons cinq douleurs chroniques primaires et six douleurs chroniques secondaires. La douleur chronique primaire est considérée comme « *une douleur dans une ou plusieurs régions anatomiques qui persiste ou se reproduit pendant plus de 3 mois et est associée à une détresse émotionnelle importante ou un handicap fonctionnel (des activités de la vie quotidienne ou des activités sociales) non liés à une autre maladie chronique* ». Parmi les douleurs chroniques primaires nous retrouvons : les douleurs diffuses, les céphalées chroniques primaires, les lombalgies chroniques primaires, les douleurs viscérales complexes et le syndrome douloureux régional complexe. La douleur chronique secondaire est une douleur symptôme d'une maladie sous-jacente. Nous pouvons citer les douleurs dues au cancer, les douleurs viscérales secondaires, les douleurs musculosquelettiques secondaires, les céphalées et migraines, les douleurs neuropathiques secondaires ainsi que les douleurs post-chirurgicales et post-traumatiques.

La douleur chronique est une entité complexe contrairement à la douleur aiguë. En effet, nous devons avoir en tête le modèle bio-psycho-social introduit en 1977 par un psychiatre américain, Dr Georges Engel (37,38). S'opposant au modèle biomédical

existant, le Dr Engel a voulu montrer que la prise en charge d'une maladie ne se limite pas seulement aux phénomènes biologiques mais devrait s'étendre aux facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux (39). Ce modèle est applicable à la douleur chronique (40). Cette dernière peut être source de handicaps et d'incapacités. Elle peut avoir des retentissements psychosociaux et professionnels importants, induisant une altération de la qualité de vie du patient. En effet, elle augmente la prévalence des pathologies psychiatriques, des troubles de sommeil ou des addictions. Elle entraîne également une majoration de la consommation de soins, des absentéismes et des arrêts de travail. Le patient est non seulement fragilisé par sa douleur, mais également par l'impact négatif de celle-ci sur sa santé mentale, ses interactions socio-professionnelles, sa vie familiale, sa situation financières, ses activités quotidiennes etc...

La prise en charge de la douleur chronique aboutit rarement à la résolution de la douleur. L'objectif, selon le guide de parcours du patient ayant une douleur chronique de la HAS (41), est surtout de réduire le handicap corollaire de la douleur et d'améliorer la qualité de vie du patient.

1.5) Les différents mécanismes de douleur

- Douleur nociceptive ou par excès de nociception : provoquée par l'activation persistante et excessive des récepteurs périphériques (nocicepteurs) suite à un stimulus (par exemple : une lésion, une infection, une inflammation, une fracture, un cancer...)
- Douleur neuropathique (42) : selon la définition de l'IASP, c'est « *une douleur résultant d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somato-sensoriel* » (43). Autrement dit, la lésion des voies nociceptives centrales ou

périphériques ne permet pas de transmettre correctement le message douloureux et le contrôle de la douleur est défaillant. Les étiologies des douleurs neuropathiques sont multiples : traumatisme, toxique, agent viral, tumeur, chirurgie, chimiothérapie, origine métabolique, atteinte neurologique centrale etc... Un des outils d'aide au diagnostic les plus utilisés est le questionnaire DN4 (44), composé de 10 items, répartis sur une première partie interrogatoire et une deuxième partie examen clinique. Chaque item compte un point. Sur un total de 10 items, si le score est supérieur ou égal à 4/10, le patient est très probablement atteint d'une douleur neuropathique (Annexe 1). La douleur neuropathique concernerait 7% des douleurs chroniques (24).

- Douleur nociplastique : concept défini récemment en 2016 par l'IASP comme « *une douleur liée à l'altération de la nociception, malgré l'absence de preuve d'une lésion tissulaire activant les nocicepteurs ou d'une maladie ou lésion affectant le système somato-sensoriel* » (43). En effet, la douleur nociplastique s'explique par une perturbation de la modulation de la douleur. L'examen somatique est souvent normal.

La douleur mixte existe également, où plusieurs mécanismes de la douleur sont impliqués simultanément.

2) Les bases fondamentales de la douleur

Dans la physiologie de la douleur, nous constatons deux principales composantes : les voies ascendantes de la douleur et la modulation des voies de la douleur.

2.1) Les voies ascendantes de la douleur

Les voies de la douleur sont appelées voies nociceptives. La transmission du message douloureux dans les voies ascendantes passe par 3 niveaux : les nocicepteurs à la périphérie, la moelle épinière et enfin le cortex, endroit où se passe la réelle expérience de la douleur (45).

2.1.1) Les nocicepteurs périphériques :

Tout commence en périphérie au niveau du neurone nocicepteur qui présente une « *forme en T* ». Du corps cellulaire, appelé aussi le stroma – qui se situe dans le ganglion spinal ou rachidien (à proximité du trou de conjugaison) – partent deux branches : l'une se dirige et se ramifie à la périphérie (c'est-à-dire dans la peau, les tissus, les viscères, les muscles) et l'autre se termine également sous forme d'une ramification de terminaisons libres dans la moelle épinière.

En périphérie (tissus cutanés, articulations, muscles etc...), existent différents types de fibres afférentes primaires. Nous retrouvons les fibres $A\alpha$ et $A\beta$, d'un gros diamètre et myélinisées, dont la vitesse de conduction du potentiel d'action est la plus grande (30 à 120 m/seconde). Ces fibres véhiculent l'information de la proprioception et du toucher. Puis nous avons les fibres sensorielles nociceptives : les fibres $A\delta$ et C. Les fibres $A\delta$ de diamètre moyen et myélinisées, ont une vitesse de conduction entre 5 à 30 m/seconde. Elles sont polymodales, autrement dit activées par différents stimuli : mécanique et thermique. Elles véhiculent aussi la sensation de piqûre. Les fibres $A\delta$ sont divisées en deux catégories :

- Type I s'activant à un seuil de chaleur à partir de 50°C
- Type II s'activant à un seuil de chaleur plus bas et dont la vitesse de conduction est plus réduite.

Les fibres C sont les plus petites fibres afférentes, non myélinisées et dont la vitesse de conduction est lente, estimée entre 0,4 à 2 m/seconde. Elles sont polymodales également, s'activant à la suite de stimulus mécanique, thermique ou chimique et véhiculent la sensation de brûlure. Leur seuil d'activation est de 45°C. Les fibres C constituent 80% des afférences primaires. A noter que 10 à 20% des fibres C (dans la peau, les viscères et les articulations) sont des fibres « silencieuses » qui s'activent dans des conditions particulières de la douleur, en particulier lors de processus inflammatoires à la suite d'une lésion tissulaire.

A la surface membranaire des terminaisons périphériques de ces fibres nociceptives se trouvent les récepteurs nocicepteurs, « détecteurs » de la douleur (Figure 2).

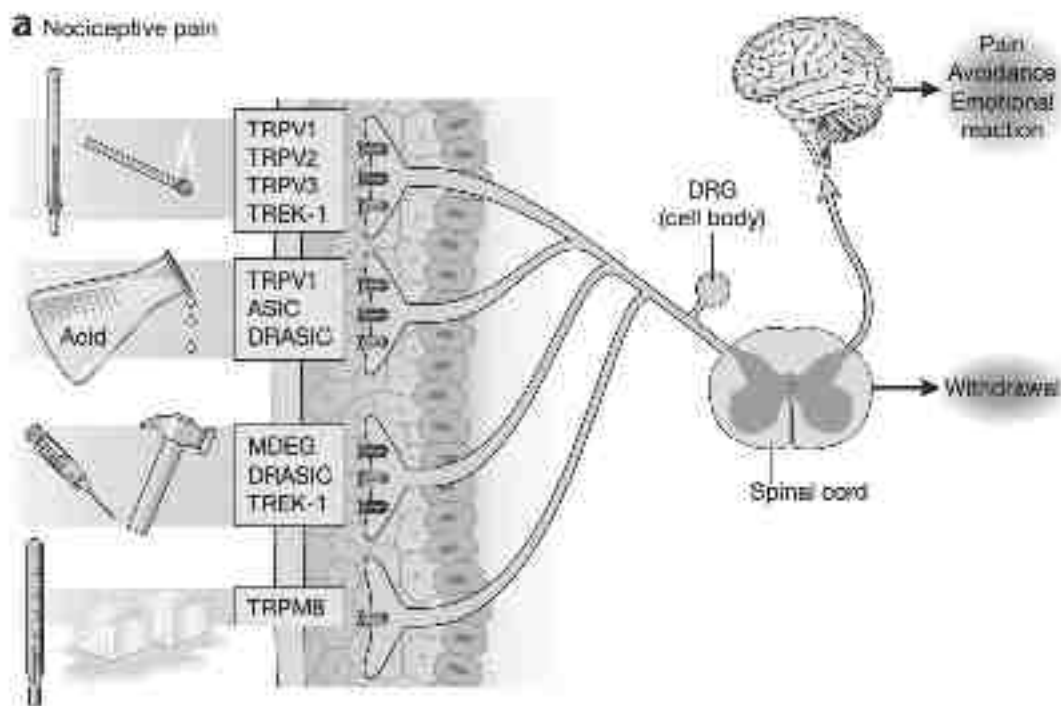


Figure 2 : Nocicepteurs périphériques et transduction du signal. Les stimuli nociceptifs sont traduits en activité électrique au niveau des terminaisons périphériques de fibres C amyéliniques et des petites fibres A δ myélinisées par des récepteurs spécifiques ou canaux ioniques sensible à la chaleur, aux stimulations mécaniques, aux protons et au froid. « Can we conquer Pain ? », J.Scholz and al., Octobre 2002

Le récepteur TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid 1) répond aux stimulations thermiques chaudes, ainsi qu'à la capsaïcine (le principe actif du piment et du poivre) et aux différentes toxines d'araignées. Ce récepteur fait partie d'une grande famille qui regroupe TRPV1-3 et TREK-1 (Potassium channel subfamily K1) également récepteurs au chaud. Il existe en outre la famille des récepteurs MDEG répondant à la stimulation mécanique, les récepteurs des protons ASIC sensibles au pH et les récepteurs TRPM8 activés par le froid et les agents pharmacologiques, générant une sensation semblable à celle du menthol. Parmi tous ces récepteurs périphériques, certains sont polymodaux (46).

À la suite de l'activation des nocicepteurs périphériques, le potentiel d'action longe l'afférence primaire jusqu'à la terminaison centrale, où il induira la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, la sérotonine, l'aspartate et une multitude de neuropeptides dont la substance P, la CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine) et la stomatostatine, qui iront se fixer sur les neurones nocicepteurs de la moelle épinière. Les deux principales substances qui jouent un rôle dans la transmission de la douleur sont le glutamate et la substance P (47).

2.1.2) Les neurones nocicepteurs centraux au niveau de la moelle épinière

Le relais médullaire du message douloureux se situe dans la corne dorsale de la moelle épinière. Deux sortes de neurones relais existent :

- Le neurone nocicepteur spécifique, situé dans la couche superficielle, zone I de la corne dorsale de la moelle

- Le neurone nocicepteur à large fenêtre d'activation (Wide Dynamic Range), situé dans les couches plus profondes de la corne dorsale de la moelle (V, VI, et VII).

Les neurones spécifiques sont activés seulement par des stimuli nociceptifs, alors que les neurones WDR sont activés autant par les stimulations non nociceptives que nociceptives. D'ailleurs, plus l'intensité de la stimulation est importante, plus la fréquence de décharge de ces neurones WDR sera importante. A partir d'un certain seuil d'activation, l'information deviendra nociceptive. En outre, la convergence sur ces neurones des différents types de fibres afférentes d'origine musculaire, viscérale et cutanée expliquerait le phénomène de douleur projetée.

Enfin, les informations provenant des régions buccales et crânio-faciales sont transmises par le noyau trigéminal spinal qui constitue le premier relais au système nerveux central. Il joue un rôle dans la sensibilité de la face, des cavités buccales et nasales.

2.1.3) Les voies ascendantes issues de la corne dorsale de la moelle

Les neurones partant de la corne dorsale de la moelle vont emprunter différentes voies ascendantes spinales pour rejoindre principalement le thalamus où le troisième neurone fera le relais vers le cortex cérébral (48).

Après avoir décussé, les neurones de la corne dorsale de la moelle rejoignent le cordon ventro-latéral de l'hémi-moelle controlatérale pour former le faisceau spino-thalamique. Ce dernier se compose de deux contingents. Tout d'abord, la voie néo-spino-thalamique faisant relais directement dans le noyau ventro-postéro-latéral (NVPL) du thalamus latéral d'où le troisième neurone se projettera sur le cortex somesthésique primaire (SI) et secondaire (SII). Cette voie joue un rôle dans

l'appréciation consciente de la douleur ainsi que dans son aspect sensitivo-discriminatif (analyse qualitative et quantitative de la douleur). Le deuxième contingent du faisceau spino-thalamique est la voie paléo-spino-thalamique effectuant divers relais synaptiques au niveau du tronc cérébral et des noyaux intralaminaires du thalamus médian, d'où le troisième neurone de la chaîne se projettera sur le cortex pré-frontal, l'hypothalamus, le système limbique et le striatum. Ce faisceau donne de nombreuses collatérales homolatérales et controlatérales et se projette à tous les niveaux du tronc cérébral. Il est responsable du comportement d'éveil et de défense (avec notamment le passage des neurones au niveau de la substance périaqueducale de la substance grise) ainsi que des composantes affective, cognitive et neurovégétative de l'expérience de la douleur. Précisons que certains neurones – en particulier ceux de la couche superficielle de la corne dorsale de la moelle – empruntent en plus la voie spino-para-brachiale latérale dont le relais s'effectue dans l'aire para-brachiale latérale au niveau du pont, pour aboutir à une projection sur l'hypothalamus et l'amygdale. Cette voie contribue également à l'aspect émotionnel de la douleur et permettra d'orienter et de réguler les réactions comportementales face à la douleur.

2.2) Les systèmes de modulation de la douleur et les mécanismes supra-spinaux

Le long de son trajet de la périphérie au cerveau, le message douloureux peut être modulé. Les systèmes de modulation agissent en périphérie et au niveau central.

2.2.1) La modulation périphérique

La modulation de la douleur peut s'opérer au niveau des terminaisons libres des neurones nocicepteurs. Lors d'une lésion tissulaire, plusieurs acteurs entrent en jeu et interagissent entre eux, conduisant à l'augmentation de la réactivité des neurones

et à la baisse du seuil d'activation des nocicepteurs. Nous parlons ici de la sensibilisation périphérique (49). A la suite de l'agression tissulaire, des médiateurs inflammatoires, tels que les prostaglandines E2 (PGE2), les leukotriènes, les cytokines, l'histamine, les bradykinines, les ions H⁺, l'adénosine triphosphate (ATP), le glutamate et le facteur de croissance nerveuse (NGF) sont libérés par nos cellules (cellules endothéliales, globules blancs, plaquettes, cellules du système immunitaire etc...). Ces médiateurs inflammatoires se fixent sur les récepteurs spécifiques, induisant une cascade d'évènements mettant en jeu des ions calcium, des adénosine-monophosphate cyclique (AMPC), des protéines kinases, pour aboutir à la phosphorylation et à la modification de conformation des canaux ioniques et canaux voltage-dépendants en surface membranaire des nocicepteurs. Ce processus amène finalement à un état d'hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs. S'ajoute à cela le réflexe d'axone, autrement appelé l'inflammation neurogène, qui participe également au phénomène de sensibilisation périphérique. En effet, la stimulation nociceptive va engendrer des potentiels d'action véhiculés non seulement de la périphérie à la moelle mais également vers les terminaisons libres des neurones afférents, provoquant la libération de neuropeptides (substance P et CGRP) localement au niveau de la zone lésée. La substance P et le CGRP induisent par conséquent une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire ainsi que la dégranulation des mastocytes. Ces derniers libèrent de l'histamine qui participe à la sensibilisation périphérique (Figure 3).

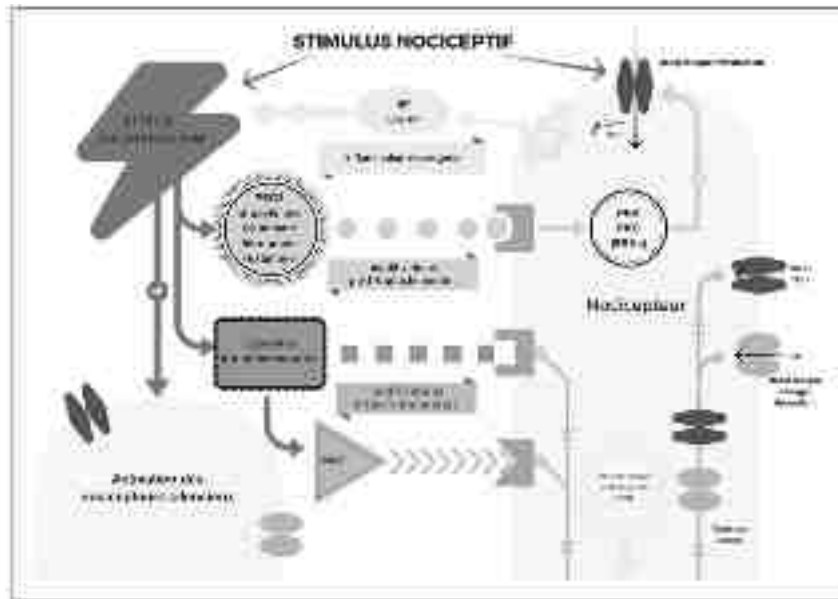


Figure 3 : Modulation et dérèglement neurophysiologique des voies de la douleur, T.Osinski et al., 2017.

La sensibilisation périphérique s'entretient par la stimulation répétée des neurones nocicepteurs et s'exprime cliniquement par l'hyperalgésie primaire. En guise d'illustration, prenons l'exemple du « coup de soleil ». A la suite d'une exposition prolongée au soleil, notre peau est lésée, brûlée. Nous devenons hypersensibles au moindre stimulus comme la prise d'une douche chaude qui en temps normal n'est pas douloureuse mais le devient à ce moment-là, car les nocicepteurs à la surface cutanée ont subi une sensibilisation. Par ailleurs, la sensibilisation périphérique est également due à l'activation des fibres C « silencieuses ». Ces dernières qui sont d'ordinaire insensibles aux stimulations mécaniques et/ou thermiques peuvent être « réveillées » dans un second temps lors de l'inflammation. Leur activation est plus tardive que celle des nocicepteurs classiques, mais leur activité est de plus longue durée.

2.2.2) Les systèmes de modulation centrale

La modulation de la douleur au niveau central se fait sur plusieurs niveaux : la moelle épinière, le tronc cérébral, la région hypothalamique et le cortex.

Au niveau médullaire, le système de modulation le plus connu est celui du Gate Control, autrement dit la théorie du portillon, décrit par Melzack et Wall en 1965 (50,51). Ce système met en jeu des interneurones inhibiteurs et des neurones non nociceptifs tels que les fibres $A\beta$ au niveau du premier relais synaptique dans la corne dorsale de la moelle. La théorie du portillon se traduit par l'activation des fibres $A\beta$ (véhiculant la sensibilité tactile) qui, par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs enképhalinergiques (localisés dans la couche II de la corne dorsale de la moelle : la substance gélatineuse), va empêcher la transmission du message douloureux vers le cortex. Les interneurones inhibiteurs activés diminuent en effet la fréquence de décharge du neurone nociceptif de relais et par conséquent induisent la diminution de l'intensité de la douleur. Ces mêmes interneurones inhibiteurs peuvent être inhibés par les fibres nociceptives. En conclusion, les fibres $A\beta$ permettent « la fermeture du portillon » par l'activation des interneurones inhibiteurs et inhibent la transmission du message douloureux, alors que les petites fibres C et $A\delta$ conduisent à « l'ouverture du portillon » par l'inhibition des interneurones permettant ainsi la transmission du message douloureux (Figure 4). En pratique, nous retrouvons l'application de cette théorie du portillon avec le TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation).

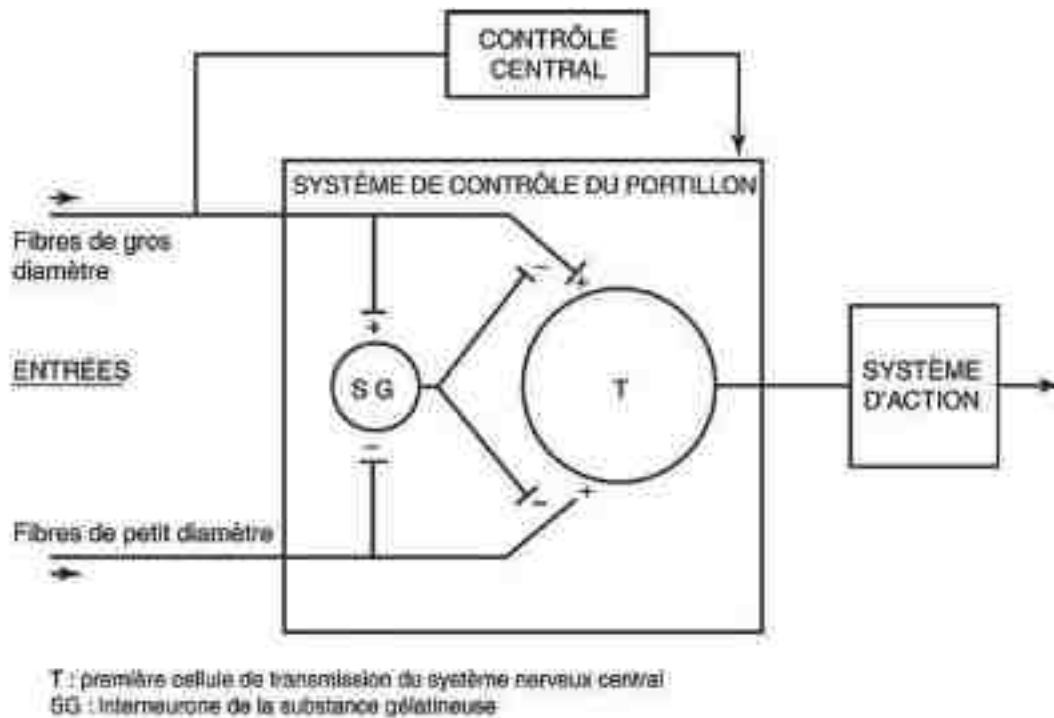


Figure 4 : Schéma de la « théorie du portillon » (« gate control theory ») tel que proposé par Melzack et Wall [4] en 1965

Un autre système de modulation de la douleur existe, mais celui-ci amplifie le message douloureux : il s'agit de la sensibilisation centrale (Figure 5). Selon l'IASP, la définition de la sensibilisation centrale est : « une augmentation de la réactivité des neurones nocicepteurs dans le système nerveux central face à des stimuli normaux ou inférieurs au seuil de l'activation des neurones » (52). En effet, la sensibilisation centrale est induite par une stimulation et une activation accrues des fibres afférentes primaires A δ et C. Elle comprend trois principaux mécanismes (Figure 5). Commençons par la neurotransmission glutamatergique au niveau des récepteurs N-méthyl-D aspartate (NMDA) qui se situent au niveau des neurones post-synaptiques dans la corne dorsale de la moelle. En temps normal, lors d'un simple stimulus nociceptif, le récepteur NMDA voltage-dépendant est bloqué par des ions de Magnésium. Lors d'une stimulation nociceptive répétée et intense, une libération accrue de neuropeptides (dont la substance P principalement) et de glutamate par

les neurones nocicepteurs périphériques est induite. La substance P se lie au récepteur NK1 et le glutamate au récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid). Cette libération prolongée de substance P et glutamate amène à la dépolarisation de la membrane du neurone post-synaptique et ainsi débloquent le récepteur NMDA en le libérant de l'ion Magnésium. L'activation du récepteur NMDA provoque une cascade d'évènements intracellulaires, qui conduira à la production de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines qui vont diffuser dans l'espace pré-synaptique et stimuler davantage la libération du glutamate dans la synapse (53). C'est par cette boucle de rétrocontrôle positif que se maintient une hyperexcitabilité centrale et par conséquent une perception amplifiée de la douleur par le cerveau.

Le deuxième mécanisme à l'origine de la sensibilisation centrale est le phénomène de désinhibition via le blocage des interneurones Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA) et glycine inhibiteurs. Ainsi l'activation prolongée et soutenue des fibres afférentes primaires conduit à une levée d'inhibition voire même à une inversion de l'effet de ces interneurones, menant par conséquent à une excitabilité des neurones de la moelle et à une transmission renforcée du message douloureux (49).

Enfin, il a été découvert récemment le rôle de la microglie. Outre son rôle dans le système immunitaire, la microglie participe également au maintien de la sensibilisation des nocicepteurs, en particulier lors de lésions nerveuses. En effet, elle possède des récepteurs aux substances libérées par les fibres primaires afférentes (substance P, CGRP, glutamate, ATP, etc..) au niveau de la moelle. L'activation de la microglie libère ainsi des molécules pro-inflammatoires qui participent à la boucle de rétrocontrôle positif maintenant l'inflammation et la sensibilisation des nocicepteurs (54).

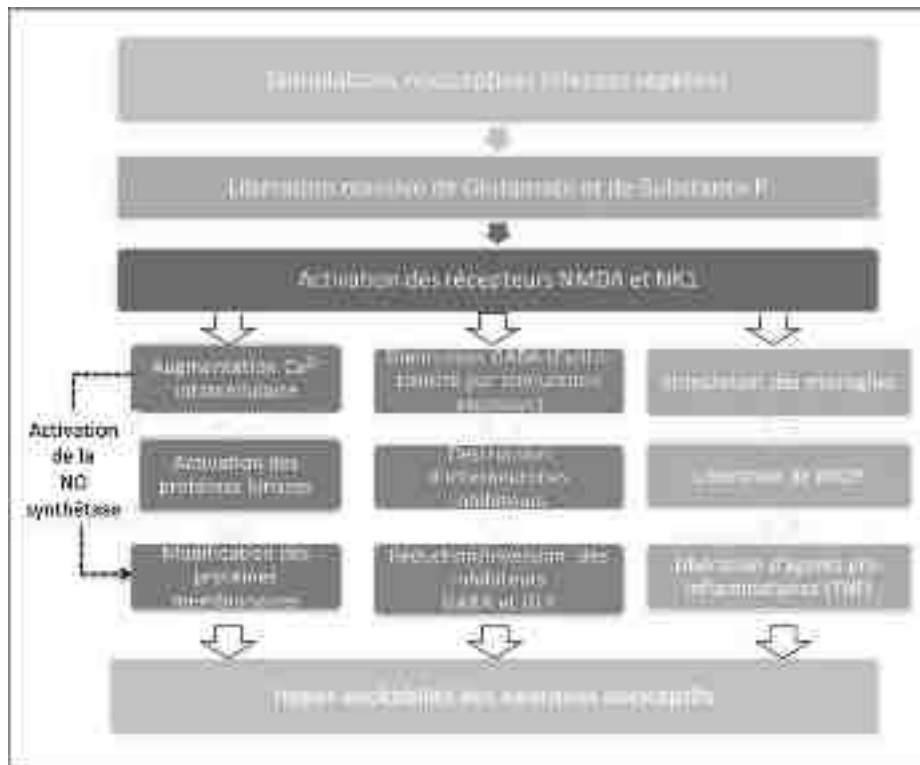


Figure 5 : La sensibilisation centrale : (1) sensibilisation régulée par récepteur NMDA/glutamate, (2) Désinhibition, (3) Activation microgliale, Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur. *Kinesither Rev, Osinski T, et al., 2017*

Au niveau du bulbe rachidien, la modulation de la douleur est effectuée par les contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception (CIDN), constituant un mécanisme inhibiteur endogène. Lorsque les fibres nociceptives en périphérie sont stimulées, un système d'inhibition descendant est déclenché et exerce un blocage du message nociceptif à différents niveaux : la substance grise périaqueducale (mésencéphale) et la partie rostro-ventrale du bulbe (qui active des voies sérotoninergiques et adrénergiques). A la différence de la théorie du portillon (expliquée ci-dessus) qui met en jeu des fibres non nociceptives, les CIDN sont activés par les fibres A δ et C et exercent une inhibition descendante qui ne se limite pas à la région stimulée. Ceci a été démontré chez l'homme par des techniques expérimentales de modulation conditionnelle de la douleur (Conditioned Pain Modulation – CPM en anglais). Il s'agit d'utiliser une stimulation douloureuse

conditionnelle (douleur très intense) pour inhiber un stimulus nociceptif test ou un état douloureux. Via l'enregistrement d'un réflexe nociceptif (Réflexe III) par stimulation du nerf sural gauche et l'enregistrement EMG (électromyogramme) du muscle fémoral gauche, il a été constaté qu'en exerçant une stimulation douloureuse thermique en trempant la main du patient dans de l'eau chaude, le réflexe III est diminué, voire inhibé et la douleur associée est également moindre (55). Une stimulation nociceptive très intense peut donc diminuer la perception d'une autre stimulation nociceptive de topographie différente.

L'hypothalamus est également impliqué dans la modulation de la douleur, notamment dans les migraines et céphalées. Une étude a démontré à l'IRM l'implication de l'hypothalamus lors des crises migraineuses (56), spécifiquement le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Ce dernier possède des connexions avec le noyau trijumeau, en particulier avec les neurones trigéminaux vasculaires et le noyau salivaire supérieur, qui sont impliqués lors des crises migraineuses et dans les symptômes végétatifs qui les accompagnent.

Enfin, le cortex joue évidemment un rôle dans la modulation de la douleur. Il est activé par les stimulations nociceptives et peut moduler l'activité du circuit limbique, des neurones de la moelle épinière, du thalamus et du tronc cérébral. C'est d'ailleurs sur ce rôle modulateur de douleur que s'appuie le traitement par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Cette dernière consiste en l'application répétitive d'une stimulation magnétique au niveau du cortex cérébral et selon la fréquence, elle induit une excitation ou une inhibition des neurones de la zone traitée. Ainsi, selon l'indication du traitement, différentes zones du cortex sont

stimulées. La rTMS est notamment utilisée pour des douleurs neuropathiques réfractaires ou la fibromyalgie.

3) L'évaluation de la douleur

Pour traiter une douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, il est nécessaire de l'évaluer. L'évaluation nous permettra de prodiguer le traitement adéquat et de suivre l'évolution de la douleur au cours du temps, notamment dans le cas d'une douleur chronique.

Débutons par l'évaluation de l'intensité de la douleur via trois échelles d'auto-évaluation unidimensionnelles (57). Parmi elles :

- L'échelle visuelle analogique (EVA) (Figure 6) : sous forme de réglette pouvant être lue horizontalement. Sur la face tournée vers le patient est représentée une ligne droite dont les deux extrémités portent les notions « absence de douleur » d'une part et « douleur maximale imaginable » de l'autre. Le patient devra placer le curseur le long de cette ligne pour indiquer sa douleur. Sur la face tournée vers le soignant, une échelle de 0 à 10 est représentée et permet le chiffrage de l'intensité de la douleur selon le placement du curseur.

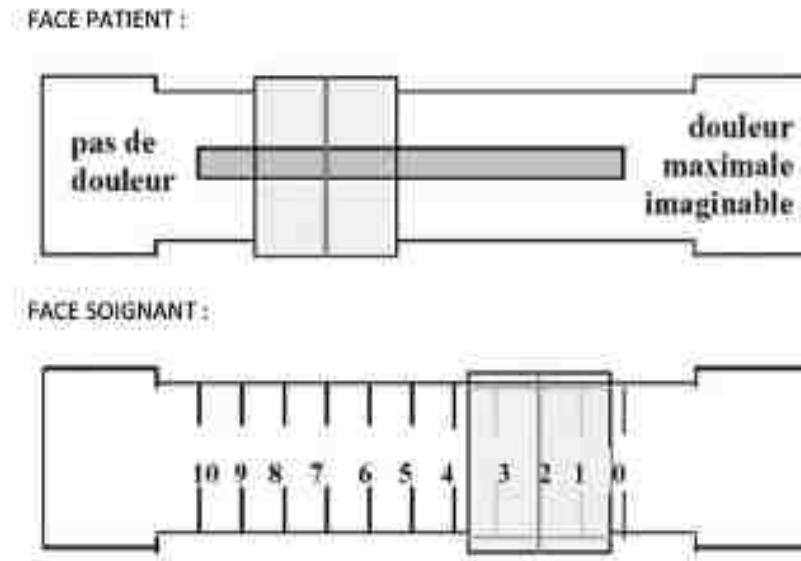


Figure 6 : Échelle EVA, téléchargé sur le site www.sfetd-douleur.org

- L'échelle numérique (EN) (Figure 7) : échelle seulement avec une cotation de 0 à 10.



Figure 7 : Échelle numérique, téléchargé sur le site www.sfetd-douleur.org

- L'échelle verbale simple (EVS) (Figure 8) : évalue l'intensité de la douleur par un adjectif qui correspond à un score.

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur Actuellement présente	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle (depuis les 5 derniers jours)	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense (depuis les trois derniers jours)	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 8 : Échelle verbale simple, téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org

Dans certaines situations, les échelles d'auto-évaluation ne sont pas applicables. Il existe des échelles d'hétéroévaluation permettant une évaluation comportementale de la douleur, notamment chez le patient âgé non communicant, telles que l'échelle DOLOPLUS intégrant les retentissements somatique, psychomoteur et psychosocial de la douleur chronique, l'échelle ECPA utilisée lors des soins ou l'échelle PACSLAC.

Continuons par le schéma corporel, un support utile pour illustrer de manière plus explicite les douleurs des patients. Le schéma comporte une face antérieure et une face postérieure du corps humain. Il est recommandé de l'utiliser de la façon suivante : hachurer les zones douloureuses, mettre un « S » dans les régions où la douleur est superficielle, mettre un « P » aux endroits où la douleur est profonde et un « I » à l'endroit où la douleur est la plus intense (Annexe 2).

Dans l'évaluation de la douleur chronique, des échelles multidimensionnelles sont utilisées. En France, les questionnaires les plus utilisés sont le questionnaire de Saint Antoine (la version française du questionnaire de Mc Gill), le questionnaire abrégé de Mc Gill et le questionnaire concis de la douleur (Brief Pain Inventory). Le questionnaire de Mc Gill, élaboré par Melzack Ronald en 1975 (58), comporte 78 qualificatifs répartis en 20 catégories permettant de décrire l'aspect sensoriel et

affectivo-émotionnel de la douleur et la dimension évaluative. Nous y retrouvons le schéma corporel ainsi que des caractéristiques temporelles de la douleur. Une version abrégée a été proposée en 1986, davantage utilisée en routine et dans les essais cliniques. Celle-ci comporte 15 items (11 items sur l'aspect sensoriel et 4 items sur l'aspect affectif) cotés sur une échelle catégorielle de 0 à 3, ainsi qu'une échelle EVA.

Le questionnaire de Saint Antoine (QDSA) est la version française adaptée du questionnaire de Mc Gill (Annexe 3). La notation de la douleur à l'instant présent (« Note ») s'effectue de 0 (absent, pas du tout) à 4 (extrêmement fort). L'utilisation de ce questionnaire est chronophage et demande aux patients d'avoir un vocabulaire varié et de comprendre les subtilités entre certains qualificatifs. Une version abrégée du QDSA à 15 items a été élaboré, plus concis (59), rapide d'utilisation, mais non validée pour l'instant (Annexe 4).

Le questionnaire concis sur les douleurs est la version française de Brief Pain Inventory (BPI) créé par Dr Cleeland (60). Il existe une version longue et une version courte qui est souvent utilisée dans les CETD (Annexe 5). L'objectif du Dr Cleeland et de son équipe était de créer un outil d'évaluation de la douleur, concis, compréhensible pour tous, facile à traduire en différentes langues, qui évalue non seulement l'intensité de la douleur mais également les conséquences de celle-ci sur la vie du patient.

Comme énoncé plus haut, l'évaluation d'un patient douloureux chronique passe également par l'évaluation du retentissement professionnel, social, psychologique et économique de la douleur sur la vie du patient. Pour cela, de multiples échelles existent. Certaines évaluent l'impact global de la douleur sur la qualité de vie : la SF-12 – correspondant à la forme abrégée du SF-36 (The Short Form Health Survey) –

composée de 12 questions (Annexe 6) et l'EQ 5D (Euroqol 5D) qui évalue 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/gêne, et anxiété/dépression). Récemment, une nouvelle version de l'EQ 5D a été établie. Ainsi le score de chaque dimension se fait sur cinq niveaux (au lieu de trois dans l'ancienne version) afin d'améliorer sa sensibilité (61). De plus, il existe des échelles PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) évaluant la fatigue et le sommeil. Enfin, le dépistage des troubles anxieux et dépressifs peut être évalué grâce à des outils tels que l'échelle de Beck, PROMIS dépression et anxiété, et l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) fréquemment utilisée (Annexe 7).

Dans la prise en charge de la douleur chronique, les patients sont suivis au long terme et l'échelle de soulagement en pourcentage ou l'échelle d'impression clinique global (Patient global impression of change – PGIC) peuvent être utilisées pour suivre l'évolution de l'état de santé du patient, qu'elle soit positive, négative ou stagnante. Ainsi, la PGIC est une échelle à 7 propositions permettant de définir le degré d'amélioration ou d'aggravation clinique perçue par le patient (situation énormément aggravée / très aggravée / un peu aggravée / inchangée / un peu améliorée / très améliorée / énormément améliorée).

4) Les antalgiques opioïdes

4.1) Introduction sur les paliers antalgiques de l'OMS

A l'issue d'un travail de groupes d'experts internationaux concernant la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la douleur cancéreuse (62), l'OMS a proposé en 1986 une échelle des antalgiques divisée en trois paliers. Cette échelle a par la suite été révisée en 1997 (Figure 9) (63). Ainsi nous retrouvons dans le palier

I : le paracétamol, les anti-inflammatoires, le néfopam qui sont indiqués dans les douleurs légères à modérées. Petite particularité du néfopam qui est un antalgique non opioïde d'action centrale (en activant les voies inhibitrices descendantes sérotoninergiques et inhibant la recapture de la sérotonine, dopamine et noradrénaline). Pour les douleurs modérément sévères qui ne sont pas suffisamment soulagées par des antalgiques de palier I, nous pouvons avoir recours aux antalgiques de palier II, les opioïdes faibles : codéine, tramadol, poudre d'opium.

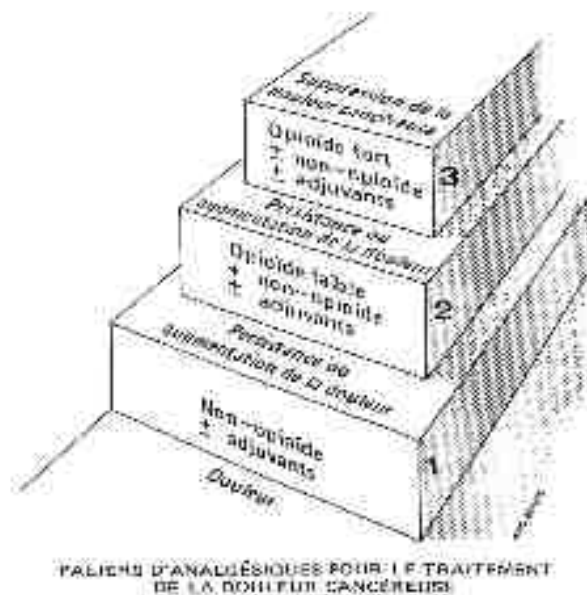


Figure 9 : Paliers analgésiques selon OMS « Traitement de la douleur cancéreuse » (1986)

Enfin, pour les douleurs sévères, la prescription d'un antalgique de palier III correspondant aux opioïdes forts est indiqué : morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, buprénorphine. Les antalgiques opioïdes et non opioïdes peuvent être prescrits en association. Ils peuvent également être associés à d'autres traitements adjuvants tels que les anti-épileptiques, les corticoïdes, les antidépresseurs tricycliques, les antispasmodiques et les neuroleptiques mais aussi à des thérapeutiques non médicamenteuses comme la kinésithérapie, l'acupuncture, l'ostéopathie, la psychothérapie de soutien etc...

Au fil des années, avec la définition précise des notions de douleur aiguë et douleur chronique non cancéreuse ainsi que la description des différents mécanismes de douleur, l'utilisation des paliers de l'OMS s'est étendue au domaine des douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant, cette classification n'est pas totalement adaptée pour ces douleurs. A l'origine, les paliers antalgiques ont été établis pour répondre aux intensités douloureuses. Ils ne prenaient pas en compte la physiopathologie de la douleur, ni son mécanisme. Ainsi Beaulieu et Lussier ont élaboré une nouvelle classification des antalgiques en 2010 (64), en les classant par mécanismes d'action (Figure 10) : les antalgiques antinociceptifs, les anti-hyperalgésiques, les modulateurs de contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs, les modulateurs de la transmission et de la sensibilité périphérique et les antalgiques mixtes.

Tableau 1. Classification des antalgiques selon David Lussier et Pierre Beaulieu (2,3)			
Groupe	Mécanisme	Classifications	Ex
Antalgiques antinociceptifs	Blockent nociceptifs	Antalgiques périphériques non opioïdes Antalgiques opioïdes Corticostéroïdes	Paracétamol (AP) Morphine Codeïne Oxycodone Hydrocodone Buprénorphine
Anti-hyperalgésiques	Blockent les médiateurs de la douleur Sélectifs pour les récepteurs nociceptifs Hyperalgésiques induits par les opioïdes	Antalgiques des récepteurs à l'acide Gamma-aminobutyrique Antidépresseurs Antalgiques conjugués à l'opioïde	Kétofan Fentanyl Propofol Lamotrigine Naloxone
Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs	Blockent la neurotransmission	Antalgiques à l'opioïde Antalgiques à l'acide gamma-aminobutyrique Antidépresseurs	Antalgiques à l'opioïde Diamorphine Diamorphine Diamorphine
Modulateurs de la transmission et de la sensibilité périphérique	Blockent les récepteurs périphériques	Antalgiques à l'opioïde Antalgiques	Codeïne Diamorphine Diamorphine Diamorphine Diamorphine
Antalgiques à effets locaux : antalgiques articulaires, modulateurs des canaux ioniques ou modulateurs secondaires	Blockent les canaux ioniques et l'acide gamma-aminobutyrique	Antalgiques articulaires Antalgiques	Paracétamol Paracétamol

Figure 10 : classification des antalgiques "Les médicaments de la douleur" , Actualité pharmaceutiques, Lussier et Beaulieu, P.Coudert, février 2021

Yang et coll. (65) propose même de rajouter un palier entre les paliers II et III : le palier de thérapeutique interventionnelle (infiltration, radiofréquence, bloc nerveux, neurostimulation) à envisager avant les opioïdes forts.

4.2) *Les opioïdes et le système opioïde endogène*

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium, extrait du pavot à opium ou pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Auparavant nous distinguons les opiacés (substances naturelles et héli-synthétiques) des opioïdes (substances synthétiques). Mais aujourd'hui, le terme « opioïde » désigne l'ensemble de ces traitements naturels et synthétiques. La codéine et la morphine sont des alcaloïdes analgésiques naturels extraits de l'opium, tandis que la buprénorphine, l'oxycodone et l'hydromorphone sont des substances héli-synthétiques. Enfin le fentanyl est une substance synthétique. Ces opioïdes se lient à des récepteurs opiacés qui font partie du système opioïde endogène. Nous comptons trois récepteurs opiacés : mu (MOR), kappa (KOR), delta (DOR), appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Ces récepteurs se trouvent à différents endroits du système nerveux central : cortex cérébral, thalamus, hypothalamus, moelle épinière. Ces récepteurs font partie du système opioïde endogène, dont les peptides opioïdes endogènes sont les enképhalines, les endorphines et les dynorphines.

L'activation des récepteurs opiacés couplés à la protéine Gi/o, induit une diminution de l'AMPc intracellulaire, conduisant à la fermeture des canaux calciques et inhibant la libération des neurotransmetteurs à partir des neurones nociceptifs afférents. Elle induit en revanche l'activation des canaux potassiques qui génère une hyperpolarisation menant à une diminution de l'excitabilité des neurones nociceptifs,

et par conséquent une diminution de la transmission du message douloureux. Le système opioïde endogène est impliqué dans différents circuits notamment dans celui de la modulation de la douleur ainsi que celui de la récompense et la perception du bien-être.

Les opioïdes exogènes tels que les antalgiques opioïdes se fixent donc sur ces récepteurs opiacés et miment l'action des opioïdes endogènes.

4.3) Les opioïdes faibles :

4.3.1) La codéine

La codéine ou 3-méthyl-morphine est une substance naturelle, plus précisément un alcaloïde de l'opium. C'est un agoniste partiel des récepteurs mu et kappa. La codéine est une pro-drogue qui, à la suite d'une métabolisation par le cytochrome CYP-2D6, donnera un métabolite actif : la morphine. En effet, elle subit le métabolisme hépatique par glucuroconjugaison et déméthylation pour laisser place à la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine. Il est important de savoir qu'une partie de la population est concernée par le polymorphisme génétique du cytochrome CYP-2D6. Cela explique en partie la variabilité interindividuelle de la tolérance et l'effet antalgique ressenti par le patient. Nous distinguons les métaboliseurs lents et les ultra-rapides (66). Ainsi, les patients porteurs de copies de gènes exprimant en grande quantité le cytochrome 2D6 sont des métaboliseurs ultra-rapides. Chez eux, il y a un risque de toxicité lors d'une consommation de codéine. Inversement, certains patients possèdent des gènes altérés, exprimant des cytochromes 2D6 plus ou moins fonctionnels, les intégrant dans le groupe des métaboliseurs lents. Chez eux, la consommation d'une même quantité de codéine n'est pas aussi efficace que chez les autres.

4.3.2) Le tramadol

Le tramadol fait partie des antalgiques opioïdes ; cependant il n'est pas extrait de l'opium. C'est une molécule de synthèse dérivée de la morphine. Tout comme la codéine, il est une pro-drogue qui subit le métabolisme hépatique. Le tramadol est donc également concerné par le polymorphisme génétique des cytochromes. Le métabolite M1 (o-déméthyl-tramadol) produit a une affinité plus forte aux récepteurs opiacés par rapport à la molécule mère. De plus, c'est un opioïde faible particulier car il est non seulement un agoniste du récepteur mu mais également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ainsi, il a une action mixte sur les douleurs nociceptives et neuropathiques.

4.4) Les opioïdes forts

4.4.1) La morphine

C'est un agoniste pur naturel des récepteurs opiacés. Elle se lie aux trois récepteurs opiacés et préférentiellement aux récepteurs mu. En dehors de l'effet antalgique, la morphine peut avoir d'autres actions en fonction des récepteurs auxquels elle se lie. Ainsi, elle peut avoir une action psychodysleptique traduite cliniquement par une dysphorie, une euphorie, une excitation et/ou une sédation. Elle agit également dans les centres de contrôle respiratoire en induisant une dépression respiratoire. Son action s'étend par ailleurs au centre de vomissement et au niveau périphérique avec des effets cardiovasculaires à type de bradycardie et hypotension orthostatique, des troubles digestifs par diminution du péristaltisme intestinal et augmentation du tonus du sphincter anal et vésical. La morphine n'échappe pas au premier passage hépatique et produit les métabolites morphine-3-glucuronide inactif et morphine-6-glucuronide actif.

4.4.2) L'oxycodone

L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique, agoniste pur des récepteurs mu et kappa. Son effet analgésique est environ deux fois plus élevé que celui de la morphine. L'oxycodone est également métabolisée au niveau hépatique et donne principalement la noroxycodone inactive et l'oxymorphone active mais en quantité négligeable.

4.4.3) Le fentanyl

Le fentanyl est une molécule entièrement synthétique. C'est un agoniste pur des récepteurs opiacés avec prédominance sur le récepteur mu. Sa puissance est 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine. Le fentanyl ne produit pas de métabolites actifs, ce qui est intéressant pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, son efficacité et sa toxicité peuvent tout de même être influencées par des interactions médicamenteuses, puisque le fentanyl passe par la voie métabolique du cytochrome CYP-3A4. Le fentanyl est une molécule lipophile, qui se stocke facilement dans les muscles squelettiques et les graisses et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique.

Initialement indiqué pour les douleurs d'origine cancéreuse, le fentanyl a obtenu en 2008 une extension de son indication aux douleurs chroniques non cancéreuses (67). Cependant, la voie transmuqueuse a obtenu l'AMM seulement dans les douleurs cancéreuses, notamment pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde.

4.4.4) Autres antalgiques opioïdes

L'hydromorphone (Sophidone ®) est une molécule semi-synthétique, agoniste pur des récepteurs opiacés, environ 7,5 fois plus puissant que la morphine, ayant une AMM dans les douleurs cancéreuses et recommandée en seconde intention.

La buprénorphine est une molécule semi-synthétique qui exerce une double action : agoniste partiel des récepteurs mu et antagoniste des récepteurs kappa. Sa puissance est à peu près 30 fois plus élevée que la morphine. Elle produit un effet analgésique avec un effet plafond contrairement aux autres opioïdes dont l'effet est dose-dépendant. C'est un agoniste partiel des récepteurs mu (avec une forte affinité mais une faible activation et une occupation du récepteur de longue durée), ce qui peut entraîner un syndrome de sevrage lors d'une prise concomitante de traitement morphinique ou méthadone. La buprénorphine à faible dose (Temgesic®) peut exercer un effet antalgique et être une alternative notamment chez un patient insuffisant rénal, car les métabolites sont très peu actifs voire inactifs.

4.4.5) Petit rappel concernant le métabolisme par les cytochromes P450

L'effet antalgique et la toxicité des molécules telles que la codéine, l'oxycodone et le tramadol peuvent être imprévisibles par le polymorphisme génétique des cytochromes P450. S'ajoutent à cela les interactions médicamenteuses dans lesquelles ces derniers sont impliqués. A titre d'exemple, des inhibiteurs du CYP-2D6 vont limiter la production des métabolites actifs et donc diminuer l'efficacité de la codéine, du tramadol et de l'oxycodone. Parmi les inhibiteurs enzymatiques nous retrouvons : les antidépresseurs (fluoxétine, fluoxétine et duloxétine) ou les antifongiques (terbinafine). A l'inverse, des inhibiteurs du CYP-3A4 conduiront à l'augmentation de la production de métabolites actifs en favorisant la voie

métabolique par le CYP-2D6, et par conséquent à l'exposition d'un risque de toxicité et de surdosage. Parmi les médicaments inhibiteurs du CYP-3A4 nous pouvons citer : le kétoconazole, certains antibiotiques (érythromycine, clarithromycine...), l'amiodarone et le diltiazem.

4.5) Les effets indésirables des opioïdes

Comme toute prise médicamenteuse, la consommation des opioïdes comportent des risques. Les effets indésirables des médicaments opioïdes sont multiples et comportent :

- Des troubles digestifs : nausée, vomissement, constipation. Cette dernière doit systématiquement être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques associées à un traitement laxatif
- Dépression respiratoire
- Effets psychodysléptiques : excitation, sédation, hallucinations, dysphorie, euphorie, confusion
- Rétention d'urine
- Déficit androgénique induit par les opioïdes, s'exprimant cliniquement par des troubles des fonctions sexuelles, troubles de l'humeur, trouble osseux avec déminéralisation
- Somnolence, étourdissements et vertiges, sécheresse buccale, prurit.

S'ajoute à tous ces effets indésirables, un phénomène que nous oublions parfois de mentionner aux patients : l'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH). Cette dernière est en effet une complication de la prise au long cours des antalgiques opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes est bien décrite chez les humains, notamment dans les douleurs post-opératoires, les lombalgies, les douleurs

musculo-squelettiques, les douleurs cancéreuses ainsi que chez les patients atteints d'une addiction aux opioïdes (68). En prenant les mots isolément, nous avons d'un côté « l'hyperalgésie » et de l'autre « opioïdes ». Selon la définition de l'IASP, l'hyperalgésie est une « *douleur accrue par un stimulus qui provoque normalement une douleur* ». Cette hyperalgésie induite par opioïdes, consiste en une « *augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement par des opioïdes pour le soulagement de la douleur intense aiguë ou chronique* » (69). Elle se traduit par trois signes cliniques : une majoration de l'intensité des douleurs, une sensibilité accrue à la douleur et une extension de la douleur au-delà de la zone de stimulation nociceptive (70). Elle est difficile à diagnostiquer et doit être différenciée de la tolérance pharmacologique. Dans la tolérance, nous constatons une diminution de l'efficacité des antalgiques opioïdes, qui conduit à l'augmentation de la dose des opioïdes afin de pallier les douleurs. Dans l'OIH, c'est le contraire. En effet, pour réduire cette hyperalgésie il est nécessaire de diminuer la posologie des opioïdes jusqu'à l'arrêt si possible.

Les principaux acteurs de l'OIH sont le glutamate et les récepteurs NMDA. Nous parlons d'ailleurs souvent d'une hyperalgésie NMDA-dépendante.

Lors d'une stimulation au long cours des récepteurs opioïdes μ , le récepteur est couplé à une protéine Gs activatrice (contrairement à la protéine Gi/o inhibitrice habituellement), produisant l'AMPC intracellulaire qui conduit à l'augmentation de la libération des neurotransmetteurs excitateurs. Le glutamate largué dans la fente synaptique se fixe sur différents sous-types de récepteurs dont les principaux sont les récepteurs NMDA et AMPA. La fixation du glutamate sur le récepteur AMPA induit la libération de sodium dans le neurone post-synaptique, entraînant une dépolarisation locale qui, à un certain seuil, déclenchera un potentiel d'action et par

conséquent la transmission de l'influx nerveux au neurone suivant. Parallèlement à cela, le glutamate se fixe également au récepteur NMDA qui est couplé à un canal calcique bloqué par des ions de magnésium au potentiel de repos. Lors d'une libération soutenue et en quantité importante de glutamate, le récepteur NMDA subit une dépolarisation induisant le retrait du magnésium et une entrée importante de calcium. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire conduira donc à une hyperexcitabilité neuronale par un processus de renforcement durable de l'efficacité synaptique. Nous appelons ce renforcement la potentialisation à long terme. Elle a été découverte en 1973 comme mécanisme impliqué dans la mémoire à long terme et agissant au niveau de l'hippocampe. La principale caractéristique de ce mécanisme est de permettre le renforcement durable d'une synapse entre deux neurones activés simultanément (47).

Les voies descendantes sérotoninergiques issues du tronc cérébral participent également à l'OIH. Les récepteurs sérotoninergiques, appelés 5-hydroxytryptamine (5HT) dont les 5-HT₃ se trouvent sur la corne dorsale de la moelle et au niveau des neurones afférentes. Le blocage pharmacologique de ces récepteurs a permis de prévenir, voire de diminuer et arrêter l'hyperalgésie induite par les opioïdes (71). Par ailleurs, il a également été démontré la participation des cellules gliales et des astrocytes à l'OIH via la libération des cytokines pro-inflammatoires (68).

Enfin, il est important de mentionner que les métabolites des opioïdes peuvent également influencer l'apparition de l'hyperalgésie. Par exemple, la morphine est métabolisée en deux métabolites différents comme vu ci-dessus : 44 à 55% de morphine-3-glucuronide (M3G) et 9 à 10% de morphine-6-glucuronide (M6G). Le M6G est certes 2 à 5 fois plus analgésiant que la molécule mère, mais le M3G est plutôt hyperalgésiant (69).

4.6) Le changement d'opioïdes (72)

Pour pallier les effets indésirables, il est parfois nécessaire de changer d'opioïdes, car chaque patient ne répond pas de la même manière à ces antalgiques.

Au début, nous parlions de rotation des opioïdes, concept qui a émergé et s'est développé à partir des douleurs cancéreuses et des soins palliatifs.

A l'issue d'un travail mené par un panel d'experts, des recommandations de rotation des opioïdes ont été établies. Ce travail a également défini la rotation ou le changement d'opioïde comme « *un changement d'antalgique opioïde ou un changement de voie d'administration dans le but d'améliorer l'efficacité thérapeutique* » (72).

Selon les experts, les potentielles indications pour une rotation d'opioïdes seraient :

- L'apparition d'effets indésirables lors de la titration
- L'interaction médicamenteuse entre l'opioïde donné et d'autres médicaments
- L'efficacité analgésique faible malgré une dose importante d'opioïdes
- La préférence ou le besoin de changement de voie d'administration
- La disponibilité du médicament.

De plus, lors d'un changement d'opioïde, le praticien doit être conscient qu'il y a une possibilité de syndrome de sevrage et devra être en mesure de reconnaître ces symptômes afin de les traiter si besoin.

En suivant les recommandations du panel d'experts, le changement d'opioïde se fait en deux étapes. La première étape consiste à s'aider d'un tableau d'équianalgésie afin d'effectuer la conversion. Il faut procéder à une réduction de la dose de 25 à 50% pour le nouveau traitement opioïde. L'option de diminution de 50% est proposée notamment pour les patients âgés, fragiles ayant une posologie d'antalgique opioïde importante en EMO. Pour les autres patients, le choix de la réduction de 25% est

possible. La deuxième étape consiste à faire une deuxième évaluation de la douleur, avec évaluation des autres caractéristiques médico-psycho-sociales, pour décider d'augmenter ou de diminuer encore de 15-30% la dose initiale du nouvel opioïde, et ce dans le but de s'assurer d'une efficacité sur la douleur sans provoquer de syndrome de sevrage ou l'apparition d'effets indésirables. Tout au long du traitement par antalgique opioïde, une réévaluation régulière de la douleur et de la tolérance du traitement est recommandée. Pour les interdoses, elles correspondent à 5 à 15% de la dose totale d'opioïde consommée en 24h, à administrer à intervalles réguliers.

Pour effectuer un changement d'opioïde, nous avons recours aux tables d'équianalgésie. Ces dernières sont établies pour la plupart à partir des essais cliniques menés sur des patients cancéreux douloureux ou patients atteints de douleur aiguë en post-opératoire sous doses faibles d'opioïdes, ce qui limite son utilisation dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses (73).

Par ailleurs, l'équianalgésie n'est pas toujours bidirectionnelle. Les ratios de conversion peuvent différer selon le sens du switch entre deux opioïdes (74). En effet, le ratio peut changer entre le passage de la molécule A à la molécule B et le passage de la molécule B à la molécule A.

De plus, les tables d'équianalgésie ne prennent pas en compte les facteurs pouvant influencer le métabolisme et l'effet des antalgiques opioïdes tels que la variabilité génétique interindividuelle (l'activité du cytochrome P450), les dysfonctions d'organes (insuffisance rénale, hépatique, surrénalienne, hypothyroïdie), l'âge etc...

Ainsi, les tableaux d'équianalgésie sont à utiliser avec prudence et un ajustement est à faire par le praticien.

Au vu de la diversité de ces tableaux, le CLUD de l'hôpital de Timone a créé en 2006 une réglette EDEA (échelle d'équivalence des antalgiques) pour la conversion des principaux antalgiques des paliers 2 et 3 afin de fournir un outil simple d'utilisation pour les professionnels de santé (75). Récemment, un autre outil informatique a été créé, Opioconvert, élaboré dans le cadre des Standards, Options et Recommandations (SOR), par un groupe de travail composé de la SFETD, SFAP et AFSOS pour la prise en charge de la Douleur du Cancer (76). L'idée était de proposer des ratios de changement d'opioïde, applicable en clinique sans risque de surdosage ou sous-dosage. L'outil propose donc des ratios en utilisant la fourchette basse des ratios publiés en littérature, permettant une pratique toute en sécurité. Cependant, l'outil ne prend pas non plus en compte le profil du patient et un ajustement de la posologie sera à faire par le praticien à travers ses évaluations régulières.

Howard S. Smith et John F. Peppin ont constitué un algorithme à la suite d'une revue de la littérature (77), afin d'aider les praticiens à prendre la décision du changement d'opioïde. Ainsi, il est préférable d'éliminer tout autre cause de mauvaise tolérance ou inefficacité de l'opioïde actuel avant d'effectuer le changement. De même qu'il faudrait éliminer la possibilité que la mauvaise tolérance soit produite par une autre cause que l'opioïde lui-même, et exclure les causes organiques pouvant expliquer la mauvaise tolérance (insuffisance hépatique ou rénale). Il importe également de ne pas oublier les interactions médicamenteuses en essayant de diminuer ou arrêter les traitements pouvant entrer en interaction avec les opioïdes. Si nous constatons que les effets indésirables sont ingérables par traitement symptomatique et prennent le dessus sur l'efficacité du traitement, il est conseillé de diminuer la posologie et d'ajouter un autre traitement antalgique non opioïde. Le changement d'opioïde était

initialement indiqué dans les douleurs cancéreuses. Cependant, l'application de cette méthode s'est étendue dans les douleurs chroniques non cancéreuses dans un but similaire, à savoir diminuer les effets indésirables, mais également pour l'instauration d'un traitement fond avec des antalgiques opioïdes de longue durée d'action, pour minimiser les risques de syndrome de sevrage, de mésusage et de trouble de l'usage (78).

5) Les recommandations françaises de la prescription des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse

A l'échelle mondiale, plusieurs pays de continents différents ont établi des recommandations dans la prescription des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse. Nous retrouvons les recommandations établies par la SFETD et la HAS en France, la CDC et l'APS-AAPM aux Etats-Unis, la NOUGG au Canada... Nous pouvons retrouver un résumé de toutes ces recommandations universelles dans une revue systématique de la littérature de Tournebize et al. réalisée en 2014 (5). Le journal de l'IASP, *Pain Reports* a également publié un article de W. Häuser et al. (79), où les recommandations de différents pays (Australie, Canada, Allemagne) ont été comparées et dans lesquelles des similitudes ont été retrouvées.

Dans notre travail, nous allons nous concentrer sur les recommandations publiées en France.

5.1) *Les recommandations de Limoges 2010*

Le cercle d'étude de la douleur en rhumatologie (CEDR) a publié en 2010 les « recommandations de Limoges » correspondant à un ensemble de recommandations pour la prescription des opioïdes forts dans les douleurs ostéo-

articulaires non cancéreuses (80). Cette version est en réalité une actualisation des premières recommandations établies par la CEDR en 1999 qui concernaient exclusivement la prescription de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses. Les objectifs principaux de l'introduction d'un antalgique opioïde sont de diminuer la douleur et d'améliorer la fonction du patient, uniquement à la suite de l'échec des autres traitements médicamenteux et non médicamenteux bien menés. Il est « *légitime de solliciter un avis spécialisé de la prise en charge de la douleur* » lorsque nous avons le moindre doute. De plus, avec un niveau de preuve scientifique de grade C, il n'existe pas de données cliniques montrant la supériorité d'efficacité d'un opioïde fort par rapport à un autre et l'utilisation d'opioïde à libération prolongée est à privilégier. En rhumatologie, les opioïdes forts sont indiqués dans différentes pathologies comme l'arthrose du genou et de la hanche, la lombalgie et lombosciatalgie chronique, la cervicalgie chronique, les douleurs chroniques des fractures vertébrales ostéoporotiques, ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans ces cas-là, les opioïdes forts doivent être envisagés seulement après échec des traitements conventionnels habituellement recommandés et si les composantes psychologiques et socio-professionnelles ne sont pas prépondérantes. La fibromyalgie n'est pas une indication à l'instauration d'un traitement antalgique opioïde. Par ailleurs, l'association des opioïdes avec du paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait diminuer la consommation des opioïdes et/ou diminuer les effets indésirables. Enfin, parmi les recommandations de Limoges, certaines sont communes à celle de la HAS et de la SFETD, notamment celles concernant l'initiation du traitement antalgique, son suivi et son arrêt, ainsi que la réévaluation régulière du patient. Nous les exposerons ci-dessous.

5.2) Les recommandations de la SFETD et de la HAS pour la prescription des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse

La SFETD a établi des recommandations concernant la prescription des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse en 2016 (81). En mars 2022, la HAS a publié de son côté les recommandations pour un bon usage des médicaments opioïdes, que ce soit dans la douleur aiguë, chronique, post-opératoire ou cancéreuse (82). Elles incluent également la prévention et la prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses.

5.2.1) Les indications

Selon la HAS, les antalgiques opioïdes sont à envisager dans la douleur chronique seulement lorsque l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses ont été essayées. Le traitement opioïde est à envisager en dernière intention dans la prise en charge des douleurs chroniques de lombalgies/lombo-radiculalgies, d'arthrose, voire neuropathiques et d'autres maladies évolutives.

Les antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés dans les autres douleurs musculo-squelettiques, les douleurs pelviennes, les céphalées primaires, les migraines ainsi que les douleurs nociplastiques. Pour la fibromyalgie, le tramadol peut être envisagé mais seulement après un avis spécialisé. D'ailleurs cet opioïde faible a démontré son efficacité dans les douleurs neuropathiques (83), expliquant son utilisation en seconde intention dans le traitement de ces dernières (84). Sinon, selon les recommandations du traitement des douleurs neuropathiques, les autres antalgiques opioïdes ne sont indiqués qu'en 3^{ème} ligne de traitement en dernier recours, seuls ou en association, lorsqu'il n'y a plus aucune alternative.

5.2.2) Avant la prescription des opioïdes

Face à une douleur chronique non cancéreuse, non soulagée par des traitements non opioïdes et non médicamenteux, il est important d'évaluer la douleur dans sa globalité : ses mécanismes, les aspects bio-psycho-sociaux et ses retentissements sur la qualité de vie du patient. Il faut rechercher les facteurs de risques du trouble de l'usage, ainsi que les co-prescriptions à risque (notamment les benzodiazépines et les gabapentinoïdes). Avant l'instauration de la prescription, il est important d'établir avec le patient des objectifs thérapeutiques réalistes comme la définition d'un seuil de 30% de diminution de la douleur ou d'amélioration fonctionnelle. Ne pas oublier également d'informer le patient des effets indésirables et de lui expliquer les modalités de suivi, de diminution voire de l'arrêt du traitement.

5.2.3) L'instauration de la prescription

L'instauration du traitement se fait de manière progressive. Le choix de la molécule à libération immédiate ou prolongée est personnalisé et à adapter selon la situation du patient. Pour rappel, le fentanyl transdermique n'est pas adapté dans le cadre d'une instauration de traitement, excepté qu'il est envisageable dans le cas d'une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, comme c'est le cas avec la buprénorphine.

Lors de l'instauration d'un traitement antalgique opioïde, il est conseillé de prévenir les effets indésirables digestifs les plus fréquents en prescrivant sur la même ordonnance les traitements symptomatiques.

5.2.4) Le suivi

Une fois le traitement instauré, une réévaluation régulière de l'évolution clinique du patient est nécessaire. Tout d'abord, le médecin procède à la réévaluation de la

douleur du patient au minimum une fois par mois, afin de voir si les objectifs thérapeutiques ont été atteints. Selon la HAS, il est recommandé de ne pas dépasser 120mg EMO par jour et de ne pas poursuivre un traitement opioïde au-delà de 3 à 6 mois en l'absence de bénéfice clinique. La SFETD avait défini un seuil de 150mg EMO par jour. De plus, si les effets indésirables sont difficiles à gérer, un changement d'opioïde peut être envisagé. Dans les cas d'aggravation de la douleur sous un traitement antalgique stabilisé, il faut penser à différentes situations : apparition de l'hyperalgésie induite par les opioïdes, le phénomène de tolérance et surtout la possibilité de la progression de la maladie douloureuse sous-jacente. Enfin, lorsque les situations cliniques deviennent complexes, il est recommandé d'avoir recours aux spécialistes (algologue, addictologue et psychiatre). En outre, pendant le suivi, la HAS préconise d'évaluer systématiquement la pertinence de la prescription et dispensation de la naloxone, l'antidote des opioïdes sous forme « prête à l'emploi », selon certaines situations de vulnérabilité afin de traiter en urgence un surdosage aux opioïdes. Dans ces cas-là, il est important d'impliquer l'entourage du patient, afin que le kit Naloxone puisse être utilisé à bon escient et correctement. Deux formes de naloxone sont commercialisées en France : le prenoxad (solution injectable en intra-musculaire) et le nyxoid (récipient unidose, en pulvérisation nasale). Le prenoxad n'est pas soumis à prescription médicale et est disponible depuis mai 2019 dans les structures telles que CSAPA, CAARUD, hôpital et pharmacie de ville. Quant au Nyxoid, disponible depuis septembre 2021, il est délivré uniquement sous prescription médicale.

6) Les thérapeutiques complémentaires et alternatives

La prise en charge des douleurs chroniques ne se limite pas seulement à la médecine conventionnelle et les thérapies complémentaires et alternatives sont de plus en plus reconnues. Dans son livre « La douleur n'est pas une fatalité », Bernard Calvino dévoile que 40% des français ont recours à ces thérapies et qu'ils sont 70% à reconnaître leur utilité en prévention. Leurs usagers ne ressentent peu ou pas d'effets indésirables, et ces thérapies complémentaires leur offrent une amélioration de la qualité de vie. « *Seuls des échanges entre ces deux approches feront progresser la prise en charge de la douleur chronique comme de tout autre pathologie* » écrit Bernard Calvino.

Le terme de « thérapies complémentaires et alternatives » a été choisi par l'Ordre des Médecins. Le mot « alternative » illustre le fait que c'est un choix, un choix que prend le patient lui-même (85). Et l'appellation « complémentaire » signifie en effet que ces pratiques peuvent être associées aux traitements conventionnels. L'OMS, l'Inserm et le National Center of Complementary and Integrative Health (Centre national pour la médecine complémentaire et intégrative) distinguent différentes catégories de médecines alternatives et complémentaires : les thérapies biologiques (phytothérapie, aromathérapie etc...), les thérapies manuelles (ostéopathie, chiropraxie), les approches corps-esprit (hypnose, méditation, sophrologie) ainsi que les systèmes complets qui reposent sur des fondements théoriques et pratiques (acupuncture, homéopathie). Parmi ces multitudes de thérapies complémentaires et alternatives, le conseil de l'Ordre n'en a validé que 4, pour lesquelles les titres et mentions sont autorisés sur les plaques et ordonnances : l'acupuncture, la mésothérapie, l'ostéopathie et l'homéopathie (85).

La place des thérapeutiques non conventionnelles est croissante dans la prise en charge antalgique des patients. L'étude observationnelle descriptive transversale menée par Bérénice Falmagne dans le cadre de sa thèse de Docteur en médecine nous confirme, sur un échantillon de 793 répondants, l'hypothèse d'une forte prévalence de recours aux médecines complémentaires par les patients douloureux chroniques (86). Dans 53% des cas, cette médecine non conventionnelle occupe une place complémentaire. 13% des patients y ont eu recours sans avoir testé de thérapeutiques conventionnelles avant, alors que 33% y ont eu recours après échec de ces derniers. Par ailleurs, parmi les patients ayant eu recours aux thérapeutiques non médicamenteuses, plus de la moitié (92%) recommandait cette approche à des proches atteints de douleurs chroniques. La combinaison des deux types d'approches thérapeutiques contribue à une prise en charge globale de la douleur chronique. Cependant, il est difficile d'établir des preuves scientifiques de leur efficacité selon la méthodologie de l'Evidence Based Medicine, en français la « médecine fondée sur les preuves ». Ces thérapies sont souvent personnalisées, hétérogènes d'un patient à l'autre, ce qui rend l'essai en double aveugle impossible, car elles ne sont ni reproductibles, ni standardisées... Voici quelques exemples de thérapies complémentaires que l'on propose parfois dans les CETD.

6.1) L'hypnose

L'hypnose s'est développée dans le milieu médical depuis le 18^{ème} siècle. Elle est pratiquée à des visées sédative, antalgique et psychothérapeutique. L'étymologie du mot hypnose vient du grec ancien *hypno* qui signifie « sommeil ». Selon le dictionnaire Larousse, la définition de l'hypnose est la suivante : « État de conscience particulier, entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion »(87). Un des principaux personnages dans l'histoire de l'hypnose, Milton H. Erickson, un

psychiatre américain du 20^{ème} siècle, est à l'origine de l'hypnose ericksonnienne qui a contribué à un tournant et un renouvellement de la pratique de l'hypnothérapie. Sa pratique consiste à donner des suggestions indirectes, permettant au patient d'être acteur de sa santé, de puiser dans ses ressources intérieures et inexploitées, afin de se prendre en charge. Pour l'anecdote, Erickson aurait fait de l'autohypnose, lui permettant de lutter contre la paralysie motrice et sensorielle dont il était atteint dans le cadre d'une poliomyélite. Selon l'American Psychological Association (APA), l'hypnose est « *un état de conscience impliquant une attention focalisée et une perception moins importante des éléments périphériques, caractérisé par une capacité accrue de réponse aux suggestions formulées* » (88). Selon Antoine Bioy, le directeur scientifique de l'Institut Francophone de l'Hypnose (IFH), « *l'hypnose est un mode de fonctionnement psychologique par lequel un sujet, en relation avec un praticien, fait l'expérience d'un champ de conscience élargie* ». L'hypnose est ainsi un état de conscience modifiée, où le patient a tout de même conscience de ce qui se dit et de ce qui l'entoure. Le praticien utilise des suggestions pour amener le patient à avoir un rapport différent avec la douleur et une vision différente de l'environnement qui l'entoure. L'hypnose ne va pas supprimer la douleur mais va permettre au patient de gérer cette dernière, tant au niveau sensoriel qu'émotionnel, cognitif et motivationnel (89).

La pratique de l'hypnose est mentionnée dans la prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans (90). La neuroimagerie par IRM fonctionnelle ou PET scanner a pu montrer une modification de l'activité de certaines régions cérébrales (91) lors de cette pratique. Le rapport de l'Académie nationale de médecine de 2013 rapporte bien que « *l'hypnose s'accompagne de manifestations cliniques et neurophysiologiques qui en garantissent l'authenticité et légitiment d'une*

certaine façon son utilisation thérapeutique ou les tentatives qui en sont faites » (92).

Selon ce rapport, l'hypnose serait intéressante surtout pour les douleurs liées aux gestes invasifs chez l'enfant et l'adolescent ainsi que sur les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses. Cependant, l'efficacité de l'hypnose n'est pas ou insuffisamment démontrée dans le domaine de la douleur. En effet, malgré l'existence de nombreux essais cliniques sur le sujet, la faiblesse des effectifs, la méthodologie et l'inhomogénéité des essais ne permettent pas de comparer et d'affirmer que l'hypnose possède significativement une meilleure efficacité ou un meilleur bénéfice que d'autres thérapeutiques non médicamenteuses sur la douleur. La littérature montre par ailleurs que l'hypnose permet une meilleure gestion de la douleur (aiguë ou chronique), une amélioration de la qualité de vie, un meilleur sommeil, une anxiété moindre et une diminution du stress (93).

Les effets indésirables graves sont rares mais ne sont pas à exclure. Quelques effets indésirables tels que les céphalées, la somnolence, les vertiges, l'anxiété et la création de faux souvenirs... peuvent survenir. Le principal problème de l'hypnose est qu'il n'existe pas de cadre légal ni de code de déontologie pour la pratique en France. Il est même parfois question de problème éthico-juridique, dont le sujet a été évoqué dans une revue de la littérature réalisée dans le cadre d'un mémoire de DU d'hypnose médicale, exposant la possibilité de manipulation des patients à travers l'hypnose (94).

6.2) L'acupuncture

L'acupuncture est une pratique issue de la médecine traditionnelle chinoise. Elle consiste en une stimulation de points spécifiques répartis sur tout le corps, afin de réguler le flux d'énergie « Qi » circulant le long des méridiens. En médecine traditionnelle chinoise, tout est question d'équilibre entre le Yin et Yang (deux forces

opposées mais également complémentaires). La maladie survient lors d'un déséquilibre entre le Yin et le Yang, par excès ou déficit de l'un des deux. L'acupuncture a de multiples indications et connaît une diffusion mondiale depuis quelques décennies. D'ailleurs, elle a été inscrite dans le patrimoine immatériel de l'UNESCO en 2010 (92). Cette thérapie complémentaire a été reconnue par le conseil national de l'ordre des Médecins en 1974.

Même s'il n'existe pas de réglementation par le code de la santé publique, la jurisprudence considère l'acupuncture comme un acte médical réservé uniquement aux professionnels médicaux (chirurgiens-dentistes, médecins, sage-femmes) et est soumis à l'article L. 4161-1 du Code de la santé publique. Par une formation supplémentaire de DU ou Capacité, il est possible pour le médecin d'en faire la mention sur sa plaque et ses ordonnances. Les revues et essais cliniques sont très nombreux mais leurs résultats sont parfois contradictoires et très divergents. En 2002, l'OMS a établi selon une revue des essais cliniques sur l'acupuncture, une liste de 23 symptômes ou conditions et 63 maladies sur lesquels l'acupuncture peut être efficace : les lombalgies, cervicalgies, céphalées, migraines, douleurs oro-faciales et d'autres douleurs (95). La HAS a publié en 2012 un avis sur les conditions de réalisation des séances d'acupuncture (96). Ainsi, l'acupuncture doit être utilisée comme un adjuvant du traitement antalgique. Il est tout de même affirmé avec certitude que l'acupuncture possède une efficacité supérieure à une absence de soin pour les douleurs chroniques ainsi que pour traiter des nausées et vomissements (95). Selon un rapport de 2014 établi par l'équipe de l'Inserm, sous la direction de Bruno Falissard, l'acupuncture présenterait des effets indésirables graves rares... mais possibles tout de même.

6.3) Ostéopathie

L'ostéopathie a été fondée aux Etats-Unis par Andrew Taylor Still dans les années 1800. Elle s'est installée petit à petit en France dans les années 1950. Selon l'OMS dans la publication du référentiel de l'ostéopathie en 2010 « *l'ostéopathie (également appelée médecine ostéopathique) se fonde sur le contact manuel pour le diagnostic et le traitement. Elle respecte la relation entre le corps, l'esprit, la raison, la santé et la maladie. [...]. Elle met l'accent sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle du corps et sur la tendance intrinsèque du corps à l'auto-guérison* » (97). L'ostéopathie (formation et exercice) est réglementée par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et par les décrets du 25 mars 2007 (n°2007- 435 et 2007-437) (98). Son efficacité dans les douleurs lombaires chroniques communes en tant que thérapie complémentaire a pu être démontrée dans des études de pays anglo-saxons, où la profession est réglementée depuis plus longtemps qu'en France (99). L'ostéopathie est pratiquée de manière très différente selon les professionnels, ce qui peut s'expliquer par l'hétérogénéité des formations de chacun et par la diversité des écoles selon lesquelles les indications de l'ostéopathie sont divergentes.

6.4) La mésothérapie

La mésothérapie a été inventée en France dans les années 1950. Elle a été initiée par Dr Michel Pistor, qui, en voulant traiter une crise d'asthme d'un patient par du procaine en intraveineuse, a remarqué que ce traitement n'avait pas été efficace sur la pathologie de départ mais avait été bénéfique pour l'audition du patient qui souffrait de surdité. Dr Pistor a alors continué les injections de procaine cette fois-ci localement autour de l'oreille avec un résultat concluant (100).

La mésothérapie est une technique d'administration d'un un plusieurs médicaments faiblement dosés par voie injectable en intra-dermique ou sous-cutanée. Les injections sont donc réalisées à proximité de la zone à traiter. Les médicaments les plus souvent utilisés sont des anti-inflammatoires, des vitamines, des anti-dépresseurs, des décontracturants ou des vasodilatateurs. Les indications de la mésothérapie sont larges, comprenant notamment le traitement de la douleur ou de troubles tels que les acouphènes, les vertiges, l'insuffisance veineuse, les infections ORL à répétition, les migraines etc... Elle est également utilisée en médecine esthétique. Cette technique possède, comme toute technique avec effraction de la peau, des effets indésirables tels que le risque infectieux, la douleur au point d'injection, le risque d'hématome et la réaction allergique.

Il n'existe cependant pas de preuve scientifique à ce jour sur l'efficacité et le bénéfice de la mésothérapie comme nous le montre bien le rapport de l'Inserm (100).

6.5) Tai chi et Qi gong

Le Tai Chi et le Qi Gong sont des arts martiaux chinois qui existent depuis plusieurs siècles. Ils se composent de mouvements et positions complexes, associés à des éléments de contrôle psychique, émotionnel et spirituel. Ils sont pratiqués par des sujets sains afin de conserver une bonne santé physique et mentale mais aussi dans certaines pathologies. En pratique, le Tai Chi est composé de relaxation, de respiration maîtrisée et profonde ainsi que d'enchaînements de postures par des mouvements lents et harmonieux. Le Qi Gong est ressemblant car il combine variablement des exercices de respiration, des étirements musculo-tendineux, des postures d'immobilité prolongée associées à de la méditation. Les revues actuelles dans Cochrane prônent l'efficacité du Tai Chi dans la diminution de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie des patients douloureux chroniques (101). A travers

différents essais contrôlés randomisés, le Tai Chi a montré son efficacité pour la réduction de la douleur, en particulier les douleurs dorso-lombaires chroniques et une amélioration fonctionnelle. Ces arts martiaux peuvent être pratiqués par les personnes âgées.

IV. Mésusage, dépendance, trouble de l'usage des opioïdes et les patients sous traitement de substitution orale

Une revue systématique de Vonn et al. indique une prévalence de dépendance physique de l'ordre de 3 à 26% chez les patients consommant des antalgiques opioïdes (102), ainsi qu'une fréquence du mésusage estimée entre 21,7% et 29,3%. Selon une revue systématique de Vowes et al. (103), il est retrouvé une fréquence de l'addiction entre 7,8% et 11,7% . Le traitement par antalgiques opioïdes dans la douleur chronique possède des limites. Les notions de dépendance et d'abus existent déjà dès le début des années 1970. Initialement, elles étaient surtout réservées aux personnes jugées comme « toxicos » ou « junkies » (termes familiers et stigmatisants désignant les personnes souffrant de dépendance et d'addiction). A ce moment-là, il n'était pas possible de concevoir l'idée que prescrire un antalgique opioïde chez un patient d'apparence ordinaire et qui ne se plaint que de sa douleur, puisse possiblement le conduire à un mésusage ou une addiction. Certains patients se rendaient compte de leur état de manque, mais n'osaient pas l'avouer du fait de l'apparemment avec la toxicomanie et par crainte d'être jugés comme des « toxicos ». Mais peu à peu, force est de constater que le profil des populations concernées par les abus d'opioïdes a bien changé au fil des années. Ces patients peuvent être des personnes ordinaires de toutes catégories socio-professionnelles.

La prescription des antalgiques opioïdes a été trop longtemps banalisée et minimisée et nous ne pouvons plus négliger les conséquences néfastes de la consommation de ces opioïdes au long cours.

1) Définitions

Le terme d'addiction possède de multiples définitions. Selon le ministère de la santé et de la prévention, l'addiction consiste en « *l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives* » (104). L'institut nord-américain des drogues (National Institute of Drug Abuse) définit l'addiction comme « *une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives* » (105). Dans les recommandations de la HAS concernant l'usage des opioïdes, l'addiction est un « *trouble neurobiologique primaire et chronique dont le développement et les manifestations sont influencés par les facteurs génétiques, sociaux, et environnementaux* » (82). Ce concept d'addiction est inclus dans le diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes que nous retrouvons dans la 5^{ème} édition du manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux, le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V)(106)(Annexe 8). Le terme de trouble de l'usage des opioïdes (TUO) regroupe les termes de dépendance et d'abus, contrairement à la 4^{ème} édition où ces deux notions étaient présentées séparément. Dans la CIM 11 une organisation catégorielle est préservée, dans laquelle les termes de dépendance, sevrage, intoxication et consommation novice d'opioïdes sont définis séparément.

L'addiction est un concept complexe. Elle se décrit comme l'interaction de trois entités : l'humain qui consomme le produit, le produit lui-même et l'environnement du patient. Ces trois éléments sont intriqués et ne peuvent être traités séparément dans la prise en charge de l'addiction.

En dehors du mot « addiction », nous utilisons souvent les notions de dépendance et de tolérance qui sont sources de confusion. L'OMS emploie le terme de pharmacodépendance pour les états de dépendance physique et psychique qu'un être vivant peut ressentir vis-à-vis d'un médicament. Sa définition est la suivante : *« État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du 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 la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments »*(107). Dans la pharmacodépendance, deux notions sont regroupées : la dépendance physique et la dépendance psychique. La dépendance physique est un état d'adaptation d'un patient lorsque son organisme a établi un équilibre avec une substance exogène qui lui est régulièrement administrée. Cliniquement, elle se manifeste par le syndrome de sevrage composé d'un ensemble de signes physiques et psychiques désagréables. La dépendance psychologique est plutôt liée aux effets procurés par la substance dans un certain contexte. Elle est influencée par l'histoire de vie du patient, sa personnalité et l'environnement dans lequel il vit (108). La dépendance psychologique peut durer plus longtemps que la dépendance physique et conduit à des modifications du comportement du patient qui présente cet état

compulsif, cette envie irréprensible de consommer la substance, cette perte de contrôle de soi appelée le craving, afin d'apaiser le malaise ressenti ou de retrouver la procuration de bien-être des substances.

La tolérance, quant à elle, est un phénomène d'adaptation physiologique de l'organisme face à une administration régulière d'une substance exogène qui va perdre de son efficacité. Cela conduira à la nécessité d'augmenter la posologie pour maintenir l'effet antalgique initial.

Nous parlons par ailleurs de mésusage lors d'une utilisation non conforme de la substance prescrite ou non, y compris pour les personnes qui ne répondent pas aux critères de trouble de l'usage de substance. C'est une utilisation intentionnelle inappropriée ou autre que celle pour laquelle la substance a été prescrite.

Enfin, l'abus d'un traitement médicamenteux indique l'utilisation non thérapeutique de la substance.

2) Physiopathologie

Diverses structures du cerveau participent au phénomène d'addiction :

- Le cortex frontal : pour le contrôle
- Le striatum : pour la motivation
- Le nucleus accumbens : pour le plaisir
- L'hippocampe : pour la mémoire

Le système de récompense associe plaisir, mémorisation et motivation.

Le système opioïde endogène joue également un rôle important dans le circuit de la récompense. Dans la fonction de l'analgésie, les opiacés, en se liant aux récepteurs opioïdes au niveau des interneurons, inhibent la libération des neurotransmetteurs

GABA. Par cette inhibition, ils libèrent indirectement la dopamine, neurotransmetteur du désir et de l'envie, et la sérotonine, neurotransmetteur de la gestion de l'humeur.

Les opiacés réduisent également l'acétylcholine (neuromodulateur intervenant dans la mémoire et l'apprentissage) et le glutamate qui est excitateur des neurones à GABA. L'effet euphorisant des opiacés est ainsi exercé à travers l'excitation du système de récompense et du système sérotoninergique.

Les mécanismes de la dépendance

Le circuit de la récompense est mis en jeu dans le phénomène de la dépendance avec la libération de la dopamine. Ce circuit est fondamental pour le maintien de l'espèce car il permet au sujet de reconnaître l'existence de la satisfaction, du plaisir, tel que la nourriture, la boisson, le plaisir sexuel etc... Il est donc impliqué dans des fonctions de survie comme la faim, la soif et la sexualité. Le système opioïde endogène participe à l'activation du circuit de récompense conduisant à l'effet renforçant des opioïdes. Comme nous le savons, les récepteurs opioïdes se répartissent dans différentes structures du SNC, entre autres au niveau du circuit de récompense et de motivation composé de l'aire tegmentale ventrale (ATV), du noyau accumbens (NAc), de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex frontal (109). La consommation d'opiacés exogènes entraîne l'activation du système opioïde au niveau du noyau accumbens et de l'ATV. L'activation des récepteurs mu et delta conduit à l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système limbique (notamment dans le NAc) via l'inhibition de la voie gabaergique au niveau de l'ATV. Pour rappel les interneurones gabaergiques inhibent l'activité des neurones dopaminergiques. Cette libération de la dopamine va non seulement créer une sensation de plaisir mais va également engendrer la mémorisation de ce moment.

Par ailleurs, l'implication et l'interaction des systèmes noradrénergique et sérotoninergique dans le phénomène de la dépendance a été démontrée (108). Les neurones noradrénergiques réagissent aux événements nouveaux apparaissant dans l'environnement de l'être humain. Ils permettent à la personne de rester vigilante et de prendre conscience de l'évènement nouveau. La sérotonine est au contraire l'hormone activée pour garder le « bruit de fond » et diminuer le signal bruit, c'est-à-dire relativiser l'évènement soudain. Elle permet ainsi à l'individu de contrôler et réguler ses impulsions et ses envies tout en restant vigilant à l'environnement autour de lui malgré la présence d'un évènement nouveau. Ainsi les deux systèmes se régulent entre eux afin de maintenir un équilibre. Cependant, lors d'une consommation répétée d'opioïde, un déséquilibre se crée par le découplage des deux systèmes qui vont agir indépendamment l'un de l'autre, conduisant au développement d'une hypersensibilité émotionnelle chez le patient. Ainsi, lorsque l'opioïde exogène sera absent, une sensation de mal-être apparaîtra, chaque besoin sera intense, chaque évènement habituellement mineur sera ressenti de manière accrue et incontrôlée, entraînant une situation de craving. La reprise de l'opioïde créera un recouplage des deux systèmes de manière artificielle et conduira à un soulagement temporaire.

Les mécanismes de la tolérance

Le phénomène de tolérance est dû à une désensibilisation des récepteurs opioïdes. Lors de l'activation des récepteurs opioïdes mu, il y a une diminution de l'activité de l'adénylyl cylcase et par conséquent une diminution de l'AMPc. Cependant, une activation chronique des récepteurs mu provoque la mise en place de mécanismes conduisant à une production accrue d'AMPc en compensation jusqu'à induire une

surproduction d'AMPc. Ce dernier conduit finalement à une augmentation de la perception de la douleur. De plus, la diminution du nombre de récepteurs opioïdes à la surface des cellules participe également au phénomène de tolérance. Lors d'une consommation prolongée d'opioïdes, une cascade d'évènements de phosphorylation par des kinases diminue l'affinité du récepteur aux opioïdes et provoque le découplage du récepteur avec son système effecteur (protéine G). La phosphorylation va d'ailleurs permettre à la β -arrestine de former un complexe avec le récepteur et les protéines d'endocytose. Les récepteurs sont ainsi internalisés puis soit dégradés soit recyclés(110)(Figure 11).

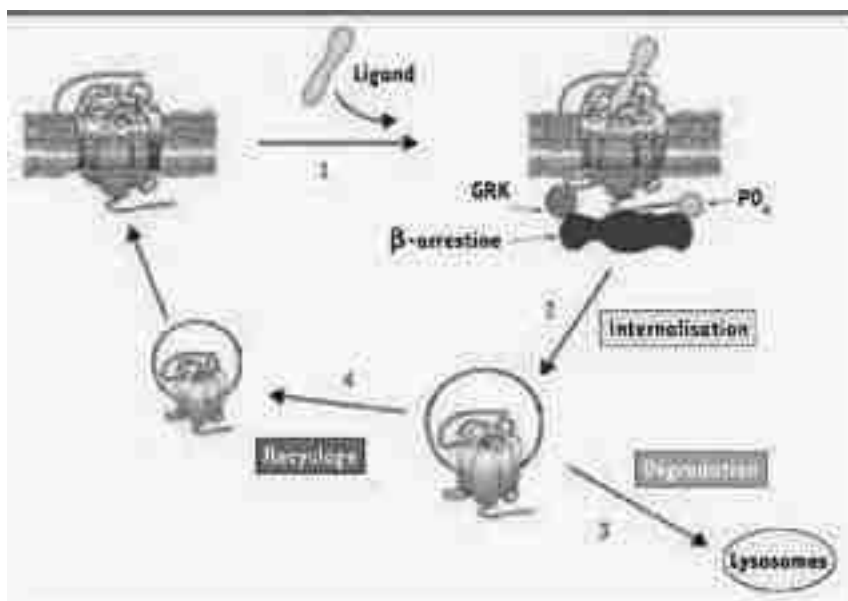


Figure 11: Sélectivité fonctionnelle des ligands des récepteurs opiacés (2010) N. Audet et coll.

La tolérance aux opioïdes peut être croisée, c'est-à-dire que le patient tolérant à un agoniste opioïde peut également être tolérant aux autres agonistes opioïdes.

3) Les échelles d'évaluation à utiliser selon les recommandations françaises de la HAS

Au vu de ces risques de mésusage, dépendance et trouble de l'usage, il est nécessaire de repérer à l'avance les patients à risque et de dépister le plus tôt possible les mésusages lors de la prescription des opioïdes au long cours.

3.1) *Échelle ORT – Opioid Risk Tool*

Cette échelle a été créée par Dr Webster en 2005, basée sur l'expérience personnelle, ainsi que sur une revue de la littérature sur les facteurs de risque les plus connus associés au mésusage (111). L'échelle ORT est un questionnaire d'auto-évaluation à utiliser avant l'initiation d'un antalgique opioïde car elle permet d'évaluer les facteurs de risque de mésusage chez un patient. Elle possède 10 items classés en cinq catégories : les antécédents personnels et familiaux d'abus de substance, l'âge, les troubles psychiatriques et l'antécédent de violence sexuelle dans l'enfance. Chaque facteur de risque est pondéré en fonction du sexe (Annexe 9A) afin de refléter son risque par rapport aux autres facteurs de risque. Pour exemple, il a été retrouvé un fort lien entre l'antécédent personnel d'abus de substance et de violences sexuelles et l'apparition de trouble de l'usage de substance, en particulier chez la femme. Dans l'étude de validation de cette échelle ORT, parmi les 185 patients atteints de douleur chronique, 40% des femmes ont déclaré avoir subi des violences sexuelles dans l'enfance, contre 8% des hommes. La prévalence est donc cinq fois plus élevée chez les femmes. En s'appuyant sur ces résultats, l'item « antécédent de violence sexuelle dans l'enfance » compte pour 3 points chez les femmes et 0 chez les hommes. Il est étonnant déjà de voir que même si l'homme répond oui à l'item, cela n'est pas comptabilisé dans le score total.

Il y a donc une inégalité dans cette échelle. Récemment, une révision de l'échelle ORT a été réalisée à travers l'analyse de données secondaires sur 1178 patients ayant consenti à participer à une étude transversale, dont le but était de créer un phénotype et génotype du profil de patient présentant des facteurs de risque de développement du TUO lors de consommation d'opioïdes prescrits à long terme dans les douleurs chroniques non cancéreuses (112).

Cette échelle révisée (ORT-OD) est non pondérée et possède uniquement 9 items pour les hommes et les femmes (Annexe 9B). En effet, l'item concernant l'antécédent de violence sexuelle durant l'enfance a été supprimé. Il a été démontré qu'il n'y avait pas de différence significative dans le dépistage de risque de trouble de l'usage des substances chez un patient, entre l'échelle ORT originale et celle révisée. Nous pouvons même souligner que l'échelle révisée présente une supériorité et est plus prédictive que l'échelle ORT originale à 10 items ou l'échelle ORT pondérée mais sans l'item de l'antécédent d'abus sexuel. Cet antécédent est un facteur faiblement prédictif d'abus de substance. Les réponses de cette échelle révisée sont binaires et un score supérieur ou égal à 3 signifie qu'il y a un haut risque de trouble de l'usage dans le futur.

L'échelle ORT n'est pas la seule à dépister les facteurs de risque. L'auto-questionnaire SOAPP-R (Screening and Opioid Assessment for Patient with Pain-Revised), composé de 24 items est également connu pour le dépistage.

3.2) L'échelle POMI – Prescription Opioid Misuse Index

L'échelle POMI est à utiliser durant le suivi de la prescription des opioïdes. Il est recommandé de l'utiliser avant chaque renouvellement d'ordonnance. C'est une échelle qui permet de dépister le mésusage des antalgiques opioïdes (113). C'est un

questionnaire à 6 questions, dont les réponses sont binaires. Avec une sensibilité à 0,82 et une spécificité à 0,92, s'il y a 2 réponses positives ou plus, le patient présente effectivement un mésusage des opioïdes. D'ailleurs, dans l'étude de validation de l'outil POMI, 52,3% des patients considérés comme dépendants ou présentant un abus d'opioïde selon les critères de la DSM-IV, ne présentaient en réalité pas de signe de mésusage de la substance selon l'échelle POMI. Par ailleurs, l'échelle a été validée en version française, POMI-5 avec seulement 5 questions (114)(Annexe 10), et un score cut-off à deux. Si le patient répond positivement à 2 ou plus de 2 critères, le patient présente en effet un mésusage des opioïdes.

Notons par ailleurs qu'un autre questionnaire plus long que POMI existe et dépiste le mésusage : COMM (Current Opioid Misuse Measure) composé de 16 questions évaluant le comportement du patient durant les trente derniers jours.

De multiples échelles existent pour le dépistage de facteurs de risque de mésusage, le dépistage du mésusage au cours du traitement et d'autres encore ont été créées afin de dépister les symptômes de sevrage aux opioïdes comme COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale) qui évalue l'importance des symptômes du syndrome de sevrage ou SOWS (Subjectiv Opioid Withdrawal Scale), qui est une évaluation subjective des symptômes que ressent le patient.

4) La douleur chez les patients sous traitement de substitution

orale

La douleur chronique non cancéreuse peut atteindre tout le monde, y compris les patients sous traitements de substitution orale (TSO). Il nous semble important

d'ajouter quelques mots concernant cette population de patients. En avril 2021 a été publiée la première étude transversale multicentrique donnant un aperçu de la prévalence de la douleur chronique chez les patients sous TSO (que ce soit sous buprénorphine ou méthadone) en France (115). Cette étude révèle que la douleur est le plus souvent d'intensité modérée à sévère chez les patients sous TSO et la prise en charge mauvaise. Parmi les 509 patients recrutés, 35% avait des douleurs chroniques depuis 1 à 5 ans et 46% présentait une douleur chronique depuis plus de 5 ans. Les antalgiques non opioïdes leurs sont plus souvent prescrits et seulement 21% des patients ont eu une prescription d'opioïdes forts, alors que plus de 75% des patients présentaient des douleurs d'intensité modérée à sévère. De plus, seulement 4 patients sur 10 sont soulagés de leur souffrance. Et parmi les patients traités par des antalgiques, la moitié a dû avoir recours à l'automédication car ils n'étaient pas suffisamment soulagés. Il y a significativement moins de prescription d'opioïdes chez les patients sous TSO par rapport aux patients non sous TSO (116). Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène. Tout d'abord, les médecins craignent parfois que l'association des opioïdes avec les TSO aggrave ou déclenche une rechute de la pathologie addictive. De plus, ils considèrent que les patients sous TSO sont censés être déjà suffisamment soulagés avec leur traitement. Enfin, certains médecins craignent que les patients sous TSO utilisent l'alibi de la douleur pour en réalité se procurer des opioïdes à but récréatif. Ainsi, en tant que médecin, nous avons souvent des idées fausses concernant ces patients sous TSO. Comme nous l'exposent les Dr Authier et Dr Courty dans leur article sur la douleur chez les patients dépendants aux opiacés, ces idées reçues que nous avons entravent la bonne prise en charge de la douleur chronique chez ces patients (117). Ce faisant, nous compromettons leur prise en charge et nous les poussons justement – mais

involontairement – à faire des rechutes et à s'automédiquer... En réalité, les patients sous TSO ressentent la douleur et y sont même plus sensibles que les autres patients, car ils connaissent déjà l'hyperalgésie et la tolérance. Chez eux, il est parfois nécessaire de prescrire des doses d'antalgiques opioïdes plus élevées afin de les soulager. Il est important pour nous, médecins, de croire en leur douleur et leurs plaintes.

Les nouvelles recommandations de la HAS proposent d'ailleurs plusieurs solutions pour soulager au mieux les patients sous TSO (82). Avant de rajouter tout autre traitement, il est possible d'augmenter la posologie ou de fragmenter les doses des TSO sur la journée afin de soulager la douleur. En cas d'inefficacité, il est possible de prescrire un antalgique opioïde de palier 3 pour les patients sous Méthadone (molécule synthétique, agoniste puissant des récepteurs mu). La buprénorphine, elle, est un agoniste-antagoniste des récepteurs opioïdes ; il est donc contre-indiqué de consommer des antalgiques opioïdes en concomitance. Ainsi, pour les patients sous buprénorphine, il sera parfois nécessaire d'arrêter la buprénorphine avant de débiter un traitement antalgique opioïde. Bien évidemment, pour ces patients sous TSO, n'oublions pas que les traitements adjuvants médicamenteux (anti-dépresseurs, anti-épileptiques etc...) ou non médicamenteux peuvent être utilisés.

L'objectif principal du travail

Dans une étude qualitative d'évaluation du risque de mésusage et de dépendance lors de la prescription d'antalgique opioïde pour des douleurs chroniques non cancéreuses en Basse-Normandie, menée par Dr Anaël Dauline en 2020, les médecins généralistes interrogés ne dépistaient pas assez les facteurs de risque de

mésusage avant l'initiation de la prescription des opioïdes, le plus souvent par ignorance. De plus, les médecins n'avaient pas tous la même définition des notions de dépendance et de mésusage. Les représentations de la dépendance et du mésusage pouvaient même varier selon la substance impliquée : morphine ou héroïne. Le mésusage de l'héroïne était considéré comme « volontaire » alors que celui de la morphine comme « involontaire »(118). Durant nos stages à l'hôpital ou en cabinet de médecine générale, nous avons souvent été confrontée à des patients douloureux chroniques, traités par des antalgiques opioïdes. Les pratiques de prescription sont différentes selon les médecins. Ce n'est qu'en stage d'addictologie à l'association Ithaque que nous nous sommes réellement rendue compte des conséquences de la prescription des antalgiques opioïdes au long cours.

Face aux douleurs chroniques, nous sommes souvent désemparés. Notre volonté de ne pas laisser souffrir le malade nous pousse parfois à renouveler les prescriptions d'antalgiques – en particulier lorsqu'un patient nous confie que ses douleurs sont « stables » grâce à ces médicaments – mais sans réévaluation clinique complète. Le travail de thèse du Dr Adrien Kuntzmann illustre bien cela, avec son étude qualitative réalisée dans les Alpes-Maritimes (119). Il a démontré que, malgré l'existence d'une volonté des médecins à soulager vite, il subsiste un manque de réévaluation de la douleur et d'évaluation du risque de mésusage. Par ailleurs, l'étude observationnelle menée par Dr Audrey Recoquillay sur l'état des lieux et connaissances sur la prescription d'opioïde dans la douleur chronique (120) nous révèle la méconnaissance des internes par rapport à ces médicaments antalgiques, leurs effets indésirables, les signes de sevrage ainsi que les facteurs de risque de mésusage.

De plus, les recommandations de bonnes pratiques pour la prescription des opioïdes sont assez méconnues des médecins généralistes, comme nous l'a montré le travail de thèse du Dr Gaëlle Martine-Fabre concernant la place des morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse, à travers une évaluation de la prescription des médecins généralistes du Limousin en 2014 (121).

Le manque de formation, d'information, de connaissance des recommandations et des moyens de dépistage, associé à la prescription de plus en plus courante d'antalgiques opioïdes, pourrait expliquer l'augmentation des troubles de l'usage. Ce constat nous a interpellée et suscité l'idée que quelque chose pouvait être fait pour améliorer la situation. Souhaitant œuvrer dans ce sens, nos réflexions ont conduit à chercher comment combler les lacunes d'information ; lacunes liées au fait que l'information existante est éparpillée, disséminée et donc inutilisée souvent faute de temps... avec pour conséquence des prescriptions d'opioïdes parfois inadaptées.

L'idée de centraliser les données existantes a fait son chemin et s'est matérialisée sous la forme d'un guide de bonnes pratiques incluant une fiche mémo récapitulative, courte et concise.

Cet outil pratique, à destination des médecins généralistes, leur offrira un accès facilité aux informations indispensables pour une prescription d'opioïde adaptée et prudente, dans un but de prévention des troubles de l'usage.

La création de cet outil d'aide à la prescription des antalgiques opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte est l'objet de notre travail de thèse et notre réponse à deux problématiques : celle des effets indésirables et dérives liés à la prescription insuffisamment éclairée d'opioïdes et celle de la dispersion de l'information.

V. Méthode et Matériel

1) L'étude bibliographique

En amont de la création de l'outil, une étude bibliographique a été réalisée en utilisant différentes sources d'information. Ainsi les recherches ont été menées dans la littérature grise ; les sites officiels de structures publiques nationales (HAS, ANSM) et internationales (OMS, IASP) ; les sites d'information pour professionnels de santé et usagers, tels que l'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA) et l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFTD) ; les banques de données bibliographiques tels que PubMed, Cochrane et Google Scholar ; les articles de revues scientifiques tels que *Douleur et Analgésie*, *Alcoologie et Addictologie*, *European Journal of Pain*, *le Flyer* etc..

Les mots-clés suivants ont été employés : « *opioïdes* », « *prescription d'opioïdes* », « *douleur chronique non cancéreuse* », « *douleur chez les patients sous traitements de substitution* », « *addiction aux opioïdes* », « *trouble de l'usage des opioïdes* », « *guideline* », « *opioid prescription* », « *chronic non cancer pain* », « *opioid misuse* », « *opioid abuse* ».

2) Mise en place d'une méthodologie d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques :

2.1) *Travail bibliographique*

Afin de pouvoir créer un outil standardisé, il a été nécessaire d'effectuer des recherches bibliographiques supplémentaires concernant la méthodologie d'élaboration d'un guide pour professionnels de santé. Cette recherche s'est faite sur

plusieurs moteurs de recherches tels que Google Scholar et PubMed avec les mots-clés suivants : « *méthode d'élaboration d'une fiche d'aide à la prescription* », « *fiche conseil pour professionnels de santé* », « *méthode d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques* », « *création fiche conseil pour professionnel de santé* ».

Parmi les résultats restreints obtenus à l'issue de nos recherches ((122), (123), (124),(125),(126)), nous avons choisi de nous inspirer de deux guides de méthodologie pour établir un plan de création de notre outil à destination des professionnels de santé : le guide de la HAS « *Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches de pertinence* » mis à jour en avril 2016 (126), ainsi que celui de l'Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie, « *Manuel d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques* » datant de mars 2016 (125).

Un guide de bonnes pratiques est défini comme « *un outil d'aide à la décision éclairée* » pour les intervenants (dans notre cas, les professionnels de santé), et devrait contenir des « *recommandations fondées sur des données et savoirs scientifiques, expérientiels et contextuels* » (122). Il est élaboré afin d'aider le praticien dans sa prise de décision, fournir des connaissances aux praticiens de manière claire et concise, être facile d'utilisation, et permettre une adaptation de son utilisation dans des situations particulières. De même que les fiches mémo « *proposent des recommandations sur une thématique de prise en charge médicale et s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.* » selon la HAS (126).

Ces recommandations de bonnes pratiques sont des « *propositions développées méthodiquement pour permettre aux professionnels de secteur de faire évoluer leur pratique* » (124) tout en assurant une sécurité des soins. Pour rappel, elles sont élaborées sur la base de l'Evidence Based Medicine (EBM). Les recommandations

de bonnes pratiques peuvent être créées selon deux méthodologies différentes : la méthode « recommandation pour la pratique clinique» (RPC) (127) permettant de créer des recommandations concises, sans ambiguïté et gradées en niveau de preuve et la méthode « recommandation par consensus formalisé »(RCF) (128) qui est surtout indiquée dans les sujets où il manque des données scientifiques et qui sont controversés ou dont il existe une hétérogénéité de pratiques. Dans les deux cas, sont prises en compte les données actuelles de la science, l'expertise ainsi que l'expérience des professionnels.

2.2) Recherche de guide ou fiche de bonnes pratiques déjà existants

Tout d'abord le Réseau des Établissements de Santé pour la Prévention des Addictions (RESPADD) a réalisé en partenariat avec l'OFMA un guide de 56 pages nommé « *Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut faire, ce qu'il faut savoir* »(129), destiné aux professionnels de santé, leur prodiguant des informations sur les différents antalgiques opioïdes, leurs indications et contre-indications. S'ajoutent à cela, l'information sur le dépistage et la prévention du trouble de l'usage des opioïdes.

De plus, l'Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux, innovations thérapeutiques du Centre de Val de Loire a créé une fiche de bonnes pratiques et de bon usage intitulée « *Opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte* »(130). Enfin, nous pouvons également avoir à disposition sur le site de la HAS, une fiche synthèse de 72 pages, sur les nouvelles recommandations de mars 2022 concernant la prescription des opioïdes. Ces recommandations concernent non seulement les patients naïfs d'opioïdes mais également les patients sous traitement de substitution orale (82).

3) L'élaboration du guide de bonnes pratiques

3.1) *Détermination de la forme du guide de bonnes pratiques*

La forme d'un guide correspond à une enveloppe qui fera ressortir le texte et mettre en valeur le contenu. Nous nous sommes inspirée du « *Manuel d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques* » (cité ci-dessus). Dans la forme nous retrouvons la structure, la mise en page, la composition graphique et typographique.

Nous avons adopté une structure basique et simple, sous forme de « Introduction – Développement – Conclusion ». Chaque chapitre est autoportant, pouvant être lu indépendamment des autres. En effet, l'utilisateur doit pouvoir s'aider du guide dans les différents stades de la prescription des opioïdes et pouvoir effectuer une recherche d'information ciblée. Les titres dont la hiérarchisation ne dépasse pas trois niveaux, sont simples, évocateurs et clairs.

Nous avons choisi de réaliser un guide sobre, sans dépasser trois couleurs différentes et en utilisant deux types de polices lisibles. Les éléments textuels sont disposés de manière aérée. Concernant le style littéraire, nous avons opté pour une syntaxe simple, des phrases courtes avec un vocabulaire adapté et sans figure de style.

Le guide a été réalisé sur un fichier Word, en version électronique afin de permettre une facilité de diffusion et de modification si besoin.

3.2) *Détermination du contenu*

Nos recherches bibliographiques sur le sujet de la prescription d'antalgiques opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses chez l'adulte nous ont permis de déterminer les points importants à garder pour l'élaboration de notre guide. Nous avons conservé les recommandations qui sont citées communément

dans les recommandations rédigées par des institutions nationales officielles comme la HAS, la SFETD. Nous avons composé notre travail en trois parties principales : la première concerne les recommandations à appliquer avant toute prescription d'opioïdes, une deuxième indique celles à suivre pendant la prescription d'opioïdes et une dernière partie se penche sur la prescription d'opioïdes chez les patients sous traitement de substitution orale (TSO). S'ajoutent à cela quelques rappels sur les différentes notions d'addictologie qu'il est utile de connaître.

4) Élaboration de la fiche mémo de bonnes pratiques

Le guide de bonnes pratiques que nous avons rédigé se compose de 18 pages. Nous nous apercevons finalement que cet outil est trop encombrant pour être utilisé lors d'une consultation de médecine générale. En effet, les consultations durent généralement entre 10 et 20 minutes et le praticien n'a pas le temps de parcourir tout le guide. Il lui faut un outil plus pragmatique, plus concis, plus léger. Par conséquent, nous avons créé une fiche mémo des bonnes pratiques qui rappelle les informations essentielles. Pour l'élaboration de la fiche mémo, nous avons utilisé le site CANVA, un outil de design graphique accessible en ligne gratuitement. Nous avons d'abord adopté la forme d'un flyer de taille A5. Nous avons ensuite fait appel à une professionnelle de la communication pour juger de la qualité de la présentation, l'organisation des informations, son attractivité, la clarté et la bonne lisibilité du document. À la suite de sa relecture, plusieurs modifications ont été effectuées et nous sommes arrivés à une deuxième version de la fiche mémo qui se présente maintenant sous la forme d'un dépliant à trois volets.

5) Évaluation du guide et de la fiche mémo

Durant l'élaboration du guide et de la fiche mémo, nous avons recueilli des avis de plusieurs professionnels de santé, dont des co-internes de différentes spécialités afin d'améliorer la forme et le contenu de notre outil. Mon directeur de thèse et moi-même avons pensé qu'il serait pertinent de faire évaluer objectivement notre travail par des professionnels de santé dont les spécialités sont concernées par notre sujet de thèse et qui n'ont pas été impliqués dans la composition de notre travail. C'est ainsi que nous avons choisi parmi nos connaissances trois médecins de spécialités différentes : addictologue, algologue et médecin généraliste, afin d'évaluer la pertinence, l'utilité et la qualité de notre travail. Leurs évaluations ont été recueillies lors d'un entretien semi-directif en présentiel ou téléphonique à partir d'un guide d'entretien que nous avons réalisé et qui se compose de deux parties (Annexe 11). Une première partie concerne les informations sociodémographiques des médecins et la deuxième s'enquiert de la compréhension, la clarté, l'organisation, la qualité, l'utilité et l'intérêt de notre travail, ainsi que les suggestions d'amélioration. Chaque entretien a été enregistré – avec l'accord des médecins – par l'application « Dictaphone » sur un téléphone portable et par un dictaphone numérique. Après retranscription verbatim des entretiens sur un fichier Word, les enregistrements ont été supprimés.

Après l'analyse des réponses obtenues aux entretiens, nous avons effectué des modifications sur la forme et le contenu pour obtenir la version finale du guide et du dépliant.

6) Diffusion du document

Nous avons envoyé un e-mail à l'Ordre des médecins du Bas-Rhin ainsi qu'à l'URPS dirigé par Dr Bronner, afin d'exposer notre travail et leur demander s'ils étaient intéressés pour le diffuser auprès des médecins généralistes. L'Ordre des médecins nous a orientée vers l'URPS et cette dernière nous a répondu positivement.

VI. Résultats

1) Élaboration du guide et du dépliant

Nous avons rédigé la première version du guide sous la forme d'un document Word, constitué de 7 chapitres incluant une introduction et une conclusion. L'introduction est suivie de quelques rappels sur les notions d'addictologie et de douleur. Ensuite nous avons séparé les recommandations en deux parties : celles à suivre avant la prescription d'opioïdes et celles à ne pas oublier lors d'un renouvellement de prescription. Le guide se termine sur les recommandations à la prescription d'opioïdes chez les patients sous traitements de substitution orale. Les outils intégrés dans le guide sont : l'échelle ORT-OUD, l'échelle POMI et Opioconvert.

Après avoir créé ce guide, nous nous sommes penchée sur la création de la fiche mémo.

La première version de la fiche mémo a été faite sous la forme d'un flyer (Figure 12 et 13)



Figure 15 : 2^{ème} version de la fiche mémo verso

Dans cette fiche mémo sous forme de dépliant trois volets, nous avons pu répartir chaque chapitre : « Rappels », « Avant la prescription d'opioïdes », « Pendant la prescription d'opioïdes », « Prescription d'opioïdes chez les patients sous TSO », sur des volets différents. Nous obtenons ainsi une présentation plus épurée et les informations sont plus facilement repérables. Des techniques rédactionnelles de mise en valeur associées à l'ajout d'éléments iconographiques ont permis d'améliorer l'attractivité du document et sa lisibilité.

2) Évaluation du guide et du dépliant

Les trois entretiens semi-directifs avec l'addictologue, l'algologue et le médecin généraliste se sont déroulés entre le 14 novembre et le 13 décembre 2022. Les trois

médecins exercent dans des milieux différents (ville et semi-rural), leur mode d'exercice diffère également (hôpital, association, cabinet médical en libéral) et la durée d'exercice varie entre 9 et 23 ans.

2.1) La forme et la structure du guide et du dépliant

Dans l'ensemble la forme du guide et du dépliant est appréciée. Le dépliant est pratique car on peut « facilement le mettre dans une blouse » a commenté l'un des spécialistes. La structure du guide et du dépliant avec une composition en différents chapitres est pertinente car cela permet de « mieux cibler les recherches » d'après l'addictologue. Cependant, le support papier n'a pas fait l'unanimité. Un des médecins aurait préféré avoir un outil dématérialisé qui serait plus facilement accessible et maniable pour tous.

2.2) Le contenu du guide et du dépliant

Tout d'abord, les images sur le dépliant donnent un attrait au document, mais « ne sont pas très informatives » selon un des médecins. De plus au niveau de la présentation, il y a eu des erreurs de numérotation des annexes.

Le guide n'est pas trop long, les textes sont succincts, les recommandations claires et compréhensibles.

L'essentiel des recommandations ainsi que les principales échelles y sont retrouvés. L'intention d'aide à la prescription, qui est l'objectif poursuivi, a été remarqué et apprécié dans la lecture du guide et du dépliant.

Néanmoins, les médecins consultés nous ont fait part de quelques lacunes dans notre travail. Pour commencer, les bonnes indications de prescription des opioïdes n'ont pas été exposées. Comme cela a été exprimé concernant l'antalgique opioïde, « *c'est bien de dire qu'il faut faire attention à ne pas mal le prescrire, mais comment fait-on pour bien le prescrire ?* ». Ensuite, il manque également des explications

neurophysiologiques et l'approfondissement de certaines notions comme la dépendance. Le développement de certains sujets pourrait aider l'utilisateur à mieux comprendre les risques de la prescription des opioïdes afin d'être en capacité de l'expliquer par la suite au patient.

Enfin, ce travail d'élaboration d'un guide et d'un dépliant a été l'occasion d'un échange avec un des spécialistes, sur la pertinence du changement d'opioïdes en cours de traitement d'une part et d'autre part, sur l'outil informatique Opioconvert. Parmi les trois spécialistes interrogés, un seul connaissait cet outil.

Opioconvert est une application qui a été élaborée dans le cadre des Standards, Options et Recommandations (SOR), par un groupe de travail composé de la SFETD, SFAP et AFSOS pour la prise en charge de la Douleur du Cancer. Cet outil n'est donc pas totalement en adéquation avec notre travail qui a pour sujet les douleurs chroniques non cancéreuses.

Pour ce qui est du changement d'opioïdes, l'un des spécialistes consultés a pour avis qu'il faudrait éviter si possible la répétition de changement dans ce type de traitement, car cela pourrait participer à l'entretien du phénomène de trouble de l'usage, ou mésusage des antalgiques opioïdes. Le changement d'opioïde dans la douleur chronique non cancéreuse devrait être limité et devrait être réalisé en évaluant prudemment la balance bénéfice/risque.

En outre, la recommandation concernant le fentanyl a dû être corrigée car elle n'était pas assez précise. Notons aussi que deux spécialistes étaient en accord sur le fait de rajouter une note sur l'antidote de la surdose auquel nous ne pensons presque jamais, la Naloxone.

Enfin, concernant le contenu du dépliant, il a été suggéré de mettre les liens d'informations dans le guide et non dans le dépliant afin d'optimiser la place pour d'autres recommandations plus intéressantes.

2.3) Utilité et pertinence du guide et du dépliant

L'utilité du guide est variable selon le degré d'aisance des professionnels de santé dans la prescription des opioïdes. En fonction de leur expérience, leur pratique, leur connaissance, le guide et le dépliant seront plus ou moins utiles. En revanche, face à un professionnel de santé qui est démuni face à ce sujet, le guide et le dépliant sont pertinents. Ils sont là pour aider, informer et accompagner les prescriptions afin d'éviter au maximum les troubles de l'usage des opioïdes. Avoir la capacité de repérer en avance les facteurs de risques de mésusage dès la première prescription est essentiel afin que la prise en charge du suivi soit adaptée au profil du patient.

En fin de compte, les trois spécialistes recommanderaient cet outil à des collègues.

2.4) Suggestions concernant le guide et le dépliant

Des suggestions ont été émises concernant la diffusion du document au niveau du CMG (Collège de médecine générale), de l'URPS ML (Union Régional des professionnels de santé des médecins libéraux) du Grand-Est, et également dans des structures tels que les CSAPA.

3) La version définitive du guide et du dépliant

Nous avons effectué les modifications suggérées en essayant de suivre au mieux les remarques des trois médecins. Voici ci-dessous, la version finale du dépliant (Figure 16 et 17) et en pièce jointe la version finale du guide.

VII. Discussion

1) Les limites de ce travail

1.1) *Limites dans la méthodologie*

Lors de nos recherches, nous n'avons pas retrouvé de protocoles standards ou de recommandations officielles françaises concernant l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques à destination des professionnels de santé. Un ouvrage québécois, le « Manuel d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques » de Rocheleau et de ses collaborateurs (125) nous a permis d'élaborer un travail structuré et cadré. Nous nous sommes également inspirés des recommandations de la HAS sur « La méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence » afin que notre travail s'inscrive dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et réponde à divers objectifs tels que : aider à la prise de décision, fournir des connaissances aux professionnels de santé, harmoniser les pratiques et réduire les prescriptions inutiles ou à risque. Malgré cela, la méthodologie utilisée dans l'élaboration de ce travail est non standardisée.

1.2) *Limites dans le format du guide et du dépliant*

Nous sommes dans l'ère du développement de la technologie informatique, de l'information et de la communication, privilégiant la dématérialisation des documents et participant à l'essor de l'e-santé. Cette dernière, dont les prémises remontent aux années 70, permet une transition d'une médecine traditionnelle vers une médecine numérique, plus moderne et digitalisée (131). L'e-santé connaît un tournant autour des années 2000-2010, avec l'accès instantané à l'information, puis à la systématisation des usages numériques. Le site de l'Agence du Numérique en Santé

dévoile quelques chiffres clés : plus de 19 millions de téléconsultations prises en charge par l'Assurance maladie en 2020, plus de 370.000 boîtes aux lettres de messagerie sécurisées en 2021 et plus de 350.000 applications de santé en 2021 (132). Ainsi le format papier peut constituer une limite dans sa diffusion ainsi qu'à son utilisation à grande échelle. Le papier peut se perdre, se détériorer plus rapidement avec le temps, être oublié dans un coin. Tandis qu'un support numérique offre une facilité d'accès, d'utilisation, de diffusion, ainsi que la possibilité d'une mise à jour régulière et instantanée.

S'ajoute à cela un autre inconvénient : la création de deux supports différents qui risquent d'encombrer les professionnels.

1.3) Biais de sélection et de réponse pour les entretiens

Un biais de sélection est présent dans le choix des médecins pour l'évaluation de notre travail. Les entretiens ont été menés auprès d'un algologue, d'une addictologue et d'un médecin généraliste qui n'ont pas été choisis au hasard. Nous les avons rencontrés dans un cadre professionnel et ils nous ont tous les trois suivie et encadrée pendant une période de notre internat. Nous pouvons également soulever le risque de biais de réponse dans ce cas par possible manque d'objectivité de leur part.

1.4) Limite dans son utilité

Pour le contenu du guide et du dépliant, nous avons choisi d'y introduire les items et les recommandations qui nous paraissaient importants à retenir pour les médecins généralistes. Pour ce faire, nous nous sommes appuyée sur les recherches bibliographiques, en particulier sur différentes thèses de médecine abordant l'état des lieux des connaissances et pratiques des médecins généralistes dans la prescription des opioïdes dans la douleur chronique (118,119,133) ainsi que sur

notre expérience personnelle, notre apprentissage et notre cursus en médecine générale. Le choix du contenu implique nécessairement une part de subjectivité, aussi est-il probable qu'il ne corresponde pas aux besoins de tous.

En effet, les médecins sont plus ou moins à l'aise dans la prescription des opioïdes, selon leurs formations et leurs pratiques professionnelles. Le profit qu'ils tireront de notre travail sera donc variable. Par exemple, la partie sur la prescription d'opioïde chez les sujets sous traitement de substitution ne concernera pas forcément tous les médecins généralistes. Ainsi, l'étude observationnelle descriptive (134) menée par Dr Eloise Liu en 2021 – dans le cadre de sa thèse de docteur en médecine – sur le suivi du mésusage des traitements de substitution aux opiacés dans la pratique du médecin généraliste, a révélé que dans les 92,3% des médecins généralistes ayant participé à l'étude, près de la moitié ne se sentait pas à l'aise dans la prescription des traitements de substitution. De plus, près d'un tiers des médecins interrogés n'avait aucune formation dans la prescription et un autre tiers s'était formé via l'expérience professionnelle.

Par ailleurs, l'étude EMOA (Enquête sur les pratiques de prescription et d'usages des antalgiques opioïdes) (135) pilotée par Laura Duprat, chargée d'études à l'OFDT et financée par le Fond de lutte contre les addictions, illustre bien les différentes conduites des médecins généralistes face à la prescription d'antalgiques opioïdes lors de situations complexes de douleur chronique non cancéreuse. Selon les pratiques, certains vont « internaliser » les situations problématiques car ils travaillent en pluridisciplinarité ; ils s'entourent d'autres professionnels de santé permettant une surveillance, une évaluation régulière du patient et une coopération entre chaque acteur de soins (psychologue, infirmière, médecins plus expérimentés). D'autres vont plutôt « externaliser » les cas complexes, c'est-à-dire envoyer

directement le patient en structure plus spécialisée et déléguer le problème en estimant que celui-ci n'est pas du ressort du médecin généraliste. Enfin, certains médecins « minimisent » les problèmes liés à l'usage des opioïdes, en se focalisant seulement sur la douleur chronique du patient, sans avoir recours aux réseaux de prévention et de prise en charge de l'addiction. Cette disparité des pratiques induit que le guide et le dépliant seront plus ou moins profitables en fonction de la pratique du médecin.

2) Choix des échelles d'évaluation

L'échelle ORT est habituellement utilisée pour évaluer les facteurs de risque de mésusage. Parmi les échelles existantes – Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain-Revised (SOAP-R), Pain Medication Questionnaire – l'échelle ORT est la plus succincte, constituée de seulement 10 items et présente une bonne spécificité. Comme cité plus haut, dans cette échelle créée par le Dr Webster, chaque facteur de risque est pondéré en fonction du sexe : certains facteurs de risque possèdent donc une valeur de point différente selon le sexe du patient. Cependant, nous pouvons constater que parmi les études de la revue de la littérature (111) sur laquelle s'est appuyée la pondération des facteurs de risque, plusieurs ont été réalisées sur des femmes uniquement. De plus, l'étude de validation de l'échelle ORT a retrouvé une prévalence d'antécédent d'abus sexuel durant l'adolescence 5 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes parmi les patients souffrant de douleur chronique. Mais les résultats sont-ils vraiment représentatifs ? Les études sur la prévalence et les conséquences d'abus sexuels durant l'enfance ont souvent été menées sur des échantillons composés de femmes. Le sujet a longtemps été tabou dans la population des hommes. Comme nous le dévoile cette étude suisse

menée au sein d'une association de groupe de paroles pour adultes ayant été victimes d'abus sexuel durant l'enfance, les hommes (13,75%) sont sous-représentés par rapport aux femmes (86,25%) (136). En effet, les normes sociales et culturelles découragent les hommes à dévoiler leur histoire, et ils ont plus de difficulté à accepter et à se considérer comme victimes. S'ajoutent à cela les sentiments de honte, de culpabilité, la peur du jugement d'autrui ainsi qu'une difficulté dans la construction de leur identité sexuelle... Par conséquent, la pondération de l'item concernant les antécédents d'abus sexuels dans l'enfance dans l'échelle ORT peut se discuter. D'ailleurs, cette question est souvent délicate à poser aux patients et les conditions d'une consultation ne sont pas toujours propices à parler de ce sujet. C'est pourquoi, nous avons choisi d'introduire l'échelle ORT révisée non pondérée (ORT-LOUD), excluant cet item, car plus simple et rapide d'utilisation avec un système de réponse binaire. En clinique, cette échelle révisée est suffisante dans la pratique quotidienne du médecin généraliste.

Parmi les échelles de dépistage de mésusage d'opioïde, POMI est la seule à être validée en français. C'est un questionnaire concis avec 5 items, de réalisation rapide.

Par ailleurs, il existe une multitude d'échelles d'évaluation de la dépendance et des comportements du trouble de l'usage des opioïdes : le Brief Risk Questionnaire ou Leeds Dependence Questionnaire. Cependant, ces derniers sont trop longs avec plus de 10 items, ce qui n'est pas idéal lors d'une consultation de médecine générale. Notons tout de même qu'il est intéressant d'en prendre connaissance, afin de pouvoir repérer certains comportements douteux chez les patients.

3) Discussion de l'utilisation des critères diagnostiques du trouble de l'usage des opioïdes selon DSM V.

Dans la nouvelle classification de la DSM V, les définitions d'abus et de dépendance aux opioïdes ont été regroupées dans une même notion intitulée « Trouble de l'usage des opioïdes ». Nous pourrions nous poser la question de savoir si son utilisation est adaptée aux patients douloureux chroniques. En effet, ces derniers peuvent rapidement remplir plusieurs items et être diagnostiqués comme atteints d'un trouble de l'usage (sachant que le diagnostic est posé à partir de 2 critères positifs). Ainsi les items tels que : « utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux » ; « les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu » et « il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes » sont retrouvés chez la plupart des patients douloureux chroniques. En suivant la définition du DSM V, la majorité des patients douloureux chroniques est donc théoriquement atteinte de trouble de l'usage des opioïdes. Mais quel sens et quel point de vue apporter à ces items ? Comment devons-nous comprendre l'item : « l'utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux » ? Plusieurs interprétations sont possibles. Nous avons d'une part le patient douloureux chronique, consommant des opioïdes à des fins antalgiques et qui continue à avoir un mode de vie normal sans perturbation des interactions sociales et professionnelles. Il consomme des antalgiques opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (conduite d'un véhicule par exemple), sans signe de mésusage, tout en restant conscient des effets indésirables et de la dangerosité du produit. D'autre part, nous retrouvons un autre type de patient consommant les opioïdes pour les effets euphorisants et de bien-être

procurés, et chez qui la dépendance psychologique joue un rôle important en faisant du produit la seule chose qui importe. Ce profil de patient présente cette envie irrésistible de consommer la substance en dépit des conséquences négatives. Nous pourrions donc nous demander quel sens attribuer à cet item ? Prenons un autre item : « les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ». Pour les patients douloureux chroniques, c'est presque toujours le cas. Ils poursuivent la prise d'antalgiques opioïdes au-delà de la durée prescrite car cela les soulage. Les patients ne se disent pas dès le début du traitement qu'ils vont continuer à prendre l'antalgique pendant plusieurs semaines, mois voire années... En fait, l'interprétation de certains items du DSM V peut être ambiguë et compliquée à définir.

4) Le choix de ne pas introduire « opioconvert » dans la version finale du guide et du dépliant

À la suite des entretiens, nous avons finalement décidé de ne pas accorder une grande place au changement d'opioïdes dans ce travail et fait le choix de ne pas insérer l'outil opioconvert car il n'a pas forcément sa place dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Cet outil a été créé à partir de ratios de changement d'opioïdes effectués dans le cadre de douleurs cancéreuses. D'ailleurs, on parlait autrefois de rotation d'opioïde, terme qui a été défini pour la première fois en 1995 dans un article de Bruera et coll. (137) en étudiant des patients souffrant de douleur cancéreuse, admis en unité de soins palliatifs. Le changement d'opioïde a son intérêt dans les douleurs cancéreuses car il permet de donner une alternative aux patients lorsque les effets indésirables sont intolérables pour une efficacité antalgique

insuffisante, lorsqu'une modification clinique se produit chez le patient ou lorsqu'il existe une interaction médicamenteuse à éviter.

Dans ce travail, nous avons tout de même introduit les recommandations datant de 2009 sur ce qu'on appelait encore la rotation d'opioïde. En tant que médecin généraliste, nous pouvons tenter dans certaines situations le changement d'opioïde mais cela ne doit pas être réalisé systématiquement. Il n'y a pas d'intérêt à remplacer un opioïde par un autre de la même classe si l'ancien antalgique n'a pas été efficace sur les douleurs. Au CETD nous rencontrons fréquemment des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, réfractaires aux antalgiques opioïdes. Ils ont pratiquement essayé toute la liste des antalgiques opioïdes, sans avoir finalement obtenu de soulagement ou seulement sur une courte période. Le changement d'opioïde est-il vraiment pertinent ? Ne contribuerait-il pas à l'augmentation du risque de dépendance et de mésusage des opioïdes ? Le message que nous souhaitons faire passer à travers ce travail est qu'il ne faut pas donner une place trop importante aux opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse.

5) Les qualités de ce travail

Par ce travail, nous avons voulu apporter un outil de soutien, d'aide et de support de prescription aux médecins généralistes pour pallier les difficultés que pouvaient rencontrer les médecins généralistes dans la prescription des opioïdes et enrichir leurs connaissances.

Il nous semble avoir réussi à créer un guide concis, organisé, simple d'utilisation, qui concentre l'essentiel des recommandations officielles. À la suite de la relecture de notre travail par une professionnelle de la communication, nous avons pu créer un dépliant pratique, maniable et attractif, permettant aux médecins d'effectuer

rapidement une recherche ciblée selon leurs besoins lors d'une consultation. Le guide et le dépliant constituent non seulement un support sur lequel les professionnels de santé pourront s'appuyer pour la prescription des opioïdes, mais ils fournissent également certaines explications détaillées que les médecins peuvent transmettre aux patients. En effet, lors d'une prise en charge d'un patient douloureux chronique, l'écoute est primordiale mais le temps de la parole est tout aussi important. Il faut prendre le temps d'expliquer aux patients l'intérêt du traitement, les effets indésirables auxquels ils peuvent être exposés ; cela permet une meilleure observance du patient, désormais informé de la dangerosité des antalgiques opioïdes.

Malgré le petit échantillon de médecins interviewés, il a été intéressant d'avoir l'avis de trois spécialistes concernés par le sujet et qui sont parfois amenés à travailler en coordination.

Les entretiens semi-directionnels ont l'avantage de laisser les médecins exprimer librement leur point de vue, leur ressenti, de développer les sujets qui leur tiennent à cœur et d'approfondir certains points.

Leurs différents points de vue ont enrichi ce travail à travers lequel nous voulions mettre en avant l'implication de ces trois domaines dans la douleur chronique, la complexité de cette dernière et l'importance des actions que nous pouvons mener à notre échelle afin de prévenir au mieux le trouble de l'usage des opioïdes. En tant que médecin généraliste, nous avons le devoir de soulager nos patients. Les patients douloureux chroniques sont des patients qui souffrent quotidiennement, tant physiquement que moralement et sont parfois même en détresse. Dans ces moments, la prescription d'opioïde doit être faite avec précaution et notre volonté de les soulager au mieux ne doit pas nous faire oublier les risques.

6) Perspectives

Une évaluation à plus grande échelle de la qualité, la pertinence et l'utilité de notre travail serait intéressante à faire auprès des médecins généralistes. Pour cela, nous pourrions débiter par une diffusion des documents auprès d'un panel de médecins et solliciter leurs commentaires. Parmi les organismes auxquels nous avons envoyé notre travail et demandé leur aide pour la diffusion, l'URPS (Union régionale des professionnels de santé) médecins libéraux Grand Est a répondu positivement à notre requête. L'ordre des médecins du Bas-Rhin nous a réorientée vers l'URPS. L'addictologue a également proposé de le diffuser auprès des professionnels de l'association Ithaque.

Les médecins généralistes ne sont pas les seuls à être concernés par la douleur chronique. Les rhumatologues, chirurgiens, anesthésistes ainsi que bien d'autres spécialités se trouvent eux aussi face à des patients douloureux chroniques. D'ailleurs, nous retrouvons plusieurs thèses de médecine générale qui ont fait l'état des lieux de la prescription des opioïdes chez les médecins généralistes (6,121,133), mais très rares sont les enquêtes concernant la pratique de prescription des spécialistes. Une enquête nationale a été menée par les Drs. A.P. Trouvin, S. Perrot et coll. afin d'étudier les habitudes de prescription des opioïdes forts par les rhumatologues (138). Ces derniers semblent globalement respecter les recommandations de prescription et préviennent les effets indésirables. Il serait intéressant de faire un état des lieux des pratiques de prescription des opioïdes auprès d'autres spécialités (chirurgiens, anesthésistes).

Par ailleurs, le manque de formation médicale dans le domaine de la douleur transparaît fréquemment au cours des études sur le sujet. La création d'une formation médicale rassemblant les sujets de la douleur chronique et de

l'addictologie à destination de toutes les spécialités serait un véritable atout. Parallèlement à la formation, proposer aux internes de toutes spécialités un passage en stage au CETD serait enrichissant et permettrait d'améliorer et approfondir certaines connaissances.

En dehors des formations, les pratiques quotidiennes peuvent changer en encourageant les médecins généralistes à solliciter plus d'avis envers les algologues ou les addictologues. Comme nous le savons tous, la durée d'attente pour une consultation au CETD ou même dans un centre d'addictologie s'allonge de plus en plus. Un nouveau guide de bonnes pratiques sur le parcours de santé du patient présentant des douleurs chroniques a été validé en janvier 2023 par la HAS, réalisé en partenariat avec la SFETD et le CMG. Il propose une offre de soins à trois niveaux (Figure 18) dans lesquels le médecin traitant occupe une place prépondérante en étant la pierre angulaire de la prise en charge. L'objectif de ce nouveau parcours de santé est une amélioration de la prévention de la douleur chronique et un raccourcissement des délais d'attente entre la demande et la première consultation au CETD. Ce guide préconise également le développement d'interface de télémedecine et d'une hotline dédiée, afin d'avoir des avis diagnostics ou thérapeutiques assez rapidement pour pallier les durées d'attente de consultation qui dépassent celles recommandées (un à deux mois) par l'IASP (Figure 19)(139).

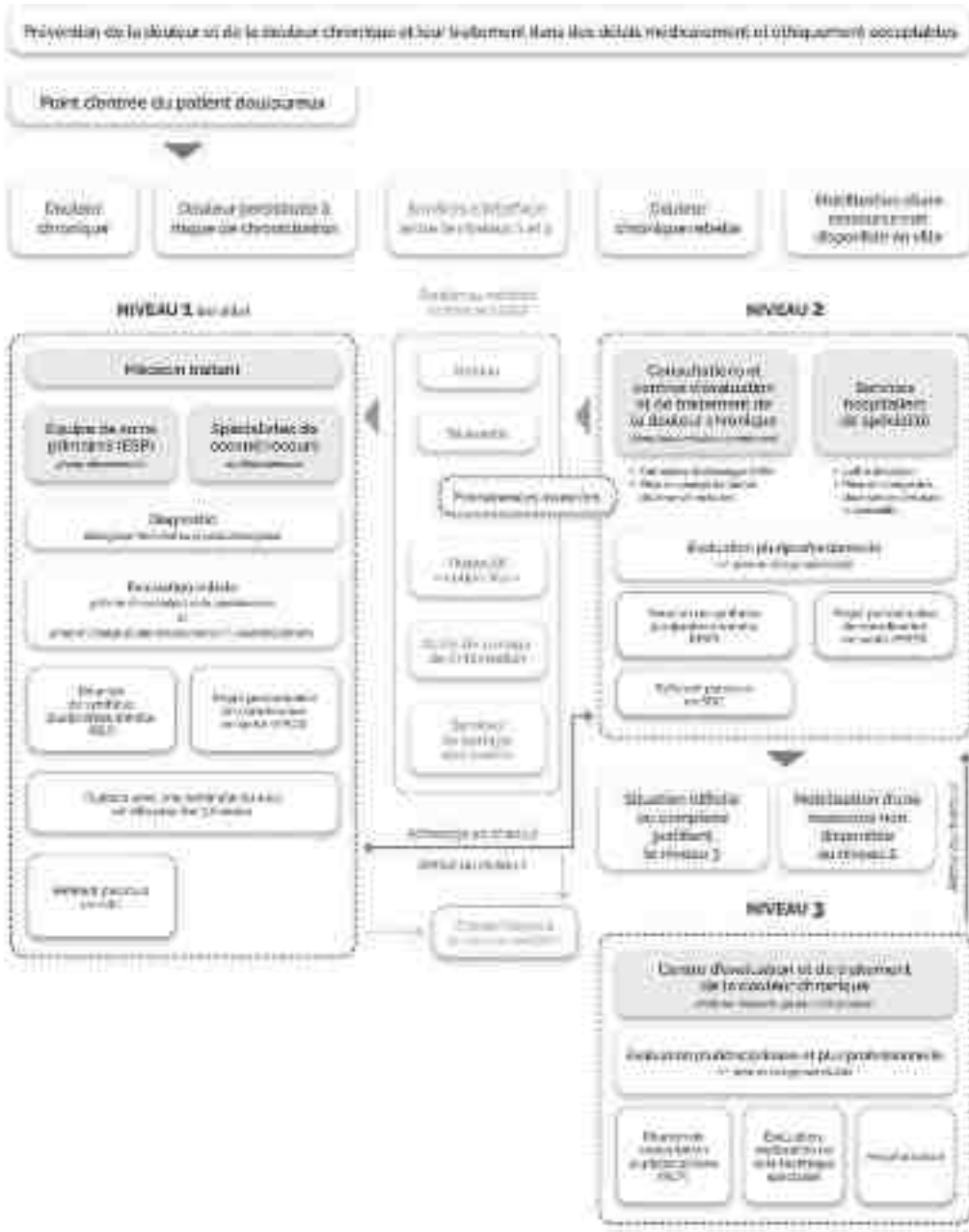


Figure 18 : Parcours du patient douloureux chronique en trois niveaux (guide de bonnes pratiques, parcours de santé du patient présentant une douleur chronique, HAS, 2023)



Figure 19 : Délai pour une prise en charge médicalement adaptée des douleurs, (guide de bonnes pratiques, parcours de santé du patient présentant une douleur chronique, HAS, 2023)

Il serait fructueux de mettre en place dans le Grand-Est une ligne téléphonique directe (pour l'addictologie et la douleur chronique) destinée exclusivement aux professionnels de santé à l'instar du numéro d'astreinte téléphonique mis en place par les infectiologues du réseau AntibioEst afin de permettre aux professionnels de santé d'avoir un avis quasi-instantané.

Par ailleurs, afin de diminuer le délai d'attente, la HAS préconise une première évaluation du patient douloureux chronique à l'aide d'une grille d'évaluation et d'un auto-questionnaire par le médecin traitant. Cependant, l'évaluation de ce type de

patient est chronophage pour un médecin généraliste dont les consultations se suivent toutes les 15 à 20 min, comparativement aux consultations de douleur chronique au CETD qui durent en général entre 30 minutes et 1 heure. Concernant cette problématique, continuer à promouvoir le développement des permanences avancées dans les maisons de santé pluridisciplinaire (MSP) ou centres de santé (CdS) est une des voies à emprunter afin de répondre aux besoins.

Enfin, il est important d'insister sur cette coopération entre addictologue, algologue et médecin généraliste qui doit se développer, s'améliorer et pour laquelle des dispositifs doivent être mis en place afin de pouvoir in fine plus ou moins uniformiser les pratiques de prescription des opioïdes dont la disparité a été montrée par l'étude EMOA citée plus haut.

VIII. Conclusion

La douleur chronique est un domaine complexe qui nécessite de prendre en compte les facteurs psychologiques, sociaux et biologiques de la maladie (modèle biopsychosocial).

Cette complexité rend la prise en charge difficile mais l'arsenal thérapeutique à disposition pour son traitement est vaste et comprend des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Parmi les thérapeutiques médicamenteuses, la prescription des antalgiques de paliers II et III a connu une augmentation considérable. Parallèlement à cette délivrance croissante des antalgiques opioïdes, il a été constaté une augmentation des hospitalisations et décès par overdoses. Des recommandations de prescription ont été établies mais ne semblent pas toujours être appliquées dans la pratique des médecins généralistes.

Face à un patient souffrant, nous sommes souvent tiraillés entre notre souhait de le soulager et la crainte de l'apparition d'effets indésirables, le risque de mésusage ou de trouble de l'usage. Trouver la juste mesure n'est pas aisé, d'autant que la prescription des opioïdes suit – pour reprendre les termes de l'un de nos chefs de stage – « une courbe sinusoïdale qui oscille entre des pics de prescription, car nous considérons que les douleurs ne sont pas assez bien prises en charge, et des périodes de creux, par restriction des prescriptions causée par peur de rentrer dans une crise similaire à celle des Etats-Unis. » Dans les deux cas ce sont les patients qui en pâtissent et le risque de mésusage reste présent. Prescrire en grande quantité augmente le risque d'apparition des effets indésirables, mais restreindre la prescription peut également pousser certains patients à se procurer des antalgiques opioïdes par d'autres moyens (marché noir, « doctor shopping ») rendant impossible une surveillance médicale de leur consommation. Pour éviter ces situations extrêmes, différentes pistes sont exploitables.

Tout d'abord, la place accordée aux antalgiques opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ne doit pas être prépondérante. Lorsque les opioïdes sont nécessaires, les recommandations doivent être suivies afin que la prescription soit sécuritaire. Les traitements médicamenteux ne constituent qu'une partie de la prise en charge, le recours aux thérapeutiques non médicamenteuses et même non conventionnelles peut être bénéfique pour certains patients.

De plus, la prévention fait également partie de notre travail de médecin. Elle permet de maintenir ou d'améliorer la santé de la population. C'est d'ailleurs dans ce

but de prévention du trouble de l'usage des opioïdes que s'inscrit cette thèse, avec comme développement pratique la création d'un guide et d'un dépliant contenant l'essentiel des recommandations, des informations, des définitions et des outils de dépistages nécessaires à une bonne pratique de prescription des antalgiques opioïdes.

Une prise en charge optimale de la douleur chronique non cancéreuse nécessite par ailleurs une coopération entre différentes spécialités et également entre médecins de ville et médecins hospitaliers. Afin de diminuer les délais de prise en charge et d'éviter l'adressage tardif du patient vers une structure de douleur chronique, le développement de plateformes de formation, de soutien ou d'expertise via des services de télémédecine, serait intéressant. Un guide de parcours du patient présentant une douleur chronique a été publié par la HAS(140) et met l'accent sur cette coopération entre médecins de ville et hospitaliers.

Enfin, les professionnels de santé sont présents pour aider et soutenir au mieux le patient. Notre écoute, notre soutien, notre objectivité, la relation patient-médecin que nous tissons sont essentiels et influencent la prise en charge. Il n'en reste pas moins que l'attitude du patient est primordiale. Si celui-ci est passif, qu'il se cantonne aux prescriptions et conseils de son médecin, les bénéfices sur sa santé seront moindres que ceux obtenus par un patient acteur de sa santé, pleinement impliqué dans le processus d'amélioration de sa douleur chronique et de sa qualité de vie. Pour l'entourer, l'aider, le patient dispose de tout un panel de professionnels médicaux mais aussi non-médicaux : ostéopathe, mésothérapeute, hypnothérapeute,

psychologue, nutritionniste... auquel il pourra associer des pratiques douces : Tai chi – Qi gong – méditation...

En résumé, une meilleure information des professionnels de santé (documentation adéquate et d'usage pratique, formation...), une approche pluridisciplinaire ainsi qu'une implication effective du patient devraient permettre une synergie propice à un traitement efficace de la douleur chronique et à une limitation des risques liés à la consommation d'antalgiques opioïdes (mésusage – addiction). A défaut de pouvoir être éradiquée, la douleur chronique sera au moins soulagée et un certain confort de vie serait retrouvé pour le patient douloureux chronique.

Outre l'enrichissement personnel et professionnel que ce travail de thèse nous a apporté, notre plus grande satisfaction serait que la fiche mémo de bonnes pratiques et le guide réalisés puissent être édités et mis à disposition d'un grand nombre de médecins généralistes, pour le plus grand profit des patients souffrant de douleurs chroniques.

VU,

Strasbourg, le 28.10.2023

Le président du jury de thèse

Professeur Laurence LALANNE



VU,

Strasbourg, le 04 OCT. 2023

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



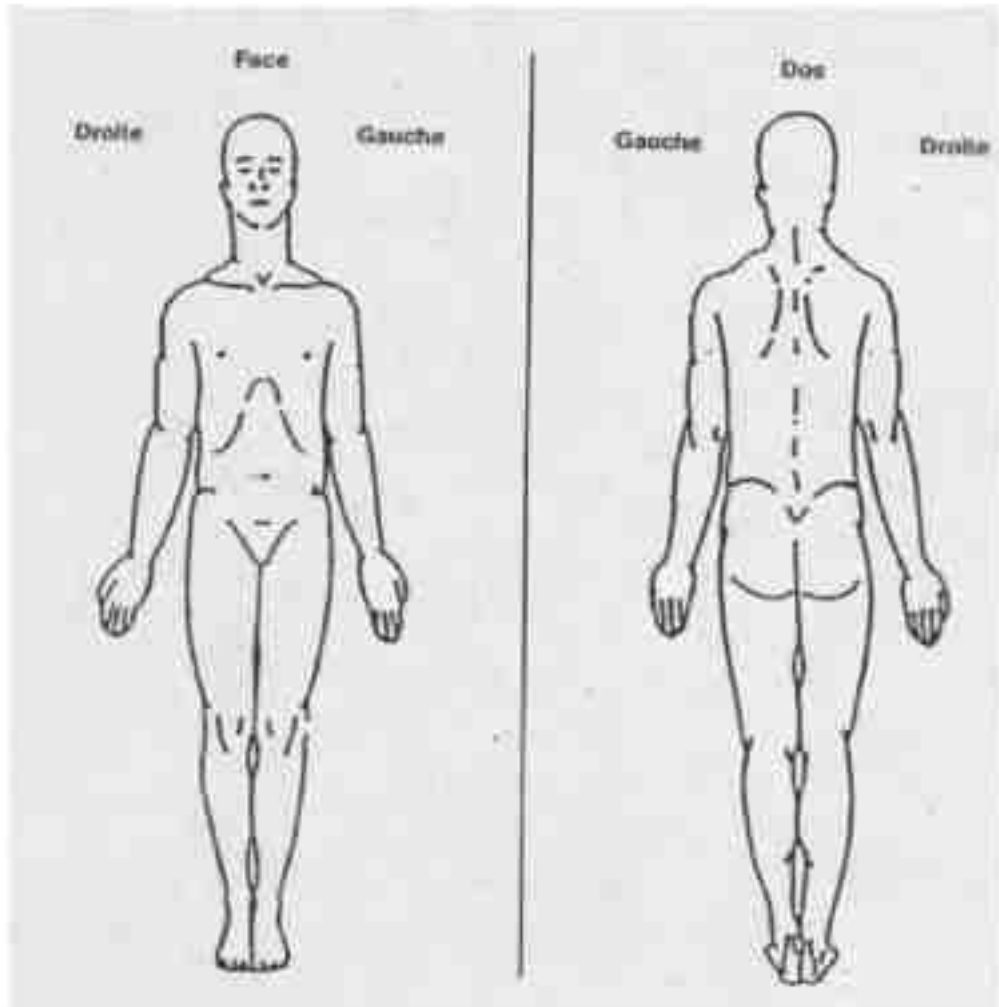
IX. Les annexes

Annexe 1 : Questionnaire DN4

La douleur présente-t-elle un ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
Brûlure	OUI	NON
Sensation de froid douloureux	OUI	NON
Décharges électriques	OUI	NON
La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
Fourmillements	OUI	NON
Picotements	OUI	NON
Engourdissements	OUI	NON
Démangeaisons	OUI	NON
La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence		
Hyperesthésie au tact	OUI	NON
Hyperesthésie à la piqûre	OUI	NON
La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
Le frottement	OUI	NON

OUI = 1 point

NON = 0 point

Annexe 2 : Schéma corporel

Annexe 3 : Questionnaire de Saint Antoine (QDSA), version française du questionnaire de Mc Gill

L e Questionnaire Douleur de Saint-Antoine
(Q D S A)

	Habituelle	Présente actuelle	Note		Habituelle	Présente actuelle	Note
A				H			
Battements				Picotements			
Pulsation				Fourmillements			
Pincements				Démangeaisons			
Éclairs				I			
Décharges électriques				Engourdissement			
Coups de marteau				Lourdeur			
B				Sourde			
Rayonnante				J			
Irradiante				Fatigante			
C				Épuisante			
Piqûre				Éreintante			
Coupure				K			
Pénétrante				Nauséuse			
Transperçante				Suffocante			
Coups de poignard				Syncopale			
D				L			
Pincement				Inquiétante			
Serrement				Oppressante			
Compression				Angoissante			
Écrasement				M			
En étau				Harcelante			
Broielement				Obsédante			
E				Cruelle			
Tiraillement				Torturante			
Éirement				Supplicante			
Distension				N			
Déchirure				Gênante			
Torsion				Désagréable			
Arrachement				Pénible			
F				Insupportable			
Chaleur				O			
Brûlure				Énervante			
G				Exaspérante			
Froid				Horripilante			
Glace				P			
				Déprimante			
				Suicidaire			

Nom du patient :
Prénom :

Date de naissance : / /
Date de l'examen : / /

Annexe 4 : QDSA abrégé

FRENCH (France) SHORT MPO-QDSA QUESTIONNAIRE

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez, au moment présent, répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absolument non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élançants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Pénétrants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Coups de poignard	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
En état	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Tiraillement	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Brûlure	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Fourmillements	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Lourdeur	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Épaisseur	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Angoissants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Obsédants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Insupportable	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Énervants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Étatspérants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/
Déprimants	/--/	/--/	/--/	/--/	/--/

Annexe 5 : Questionnaire concis sur les douleurs (version française du BPI), version courte

NUMÉRO D'IDENTITÉ DE L'ÉTUDIÉ: _____ NE PAS ÉCRIRE AU DESSUS DE CETTE LIGNE NUMÉRO DE L'HÔPITAL: _____

Questionnaire concis sur les douleurs (Format Réduit)

Date: _____ Heures: _____

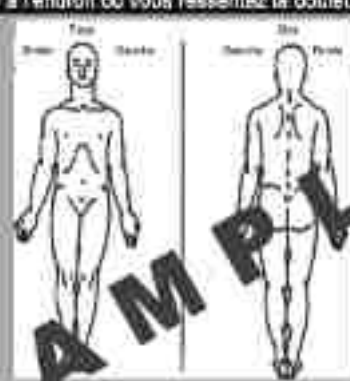
Nom: _____

Nom Prénom

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familiales » aujourd'hui ?

1. Oui 2. Non

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. BVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus terrible que vous puissiez imaginer

4. BVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus faible que vous puissiez imaginer

5. BVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus terrible que vous puissiez imaginer

6. BVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus terrible que vous puissiez imaginer

Page 1 de 2

NUMÉRO D'IDENTITÉ DE L'ÉTUDE	<input type="text"/>	NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE	NUMÉRO DE L'HÔPITAL	<input type="text"/>						
Date :	<input type="text"/>		Heure :	<input type="text"/>						
Nom :	<input type="text"/>		<input type="text"/>							
	Nom de famille		Prénom							
7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?										
<input type="text"/>										
<input type="text"/>										
8. Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration									Amélioration complète	
9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :										
A. Activité générale										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
B. Humeur										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
C. Capacité à marcher										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
E. Relation avec les autres										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
F. Sommeil										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
G. Goût de vivre										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	
Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD Pain Research Group All rights reserved										
Page 2 de 2										

Annexe 6 : Questionnaire SF-12

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE : SF-12

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

- des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules...) ?
 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité
- monter plusieurs étages par l'escalier ?
 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- avez-vous été limité pour faire certaines choses ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais
- y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?
 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

Annex 7 : Échelle HAD

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de détecter les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énermé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- Ce temps ou temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il me paraît que je n'y prête plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bouguette et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Annexe 8 : Diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes
d'après la DSM V

Mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets
4. *Craving* ou une envie intense de consommer des opioïdes
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes ;
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes ;
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;

9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes),
 - b. les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Présence de 2 à 3 critères : trouble de l'usage d'opioïdes léger

Présence de 4 à 5 critères : trouble de l'usage d'opioïdes modéré

Présence de 6 critères ou plus : trouble de l'usage d'opioïdes sévère

Annexe 9A : Échelle ORT - Opioid Risk Tool

	Femme	Homme
Antécédents familiaux d'abus de substance(s)		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Médicaments prescrits	4	4
Antécédents personnels d'abus d'une substance(s)		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Médicaments prescrits	5	5
Age entre 16 et 45 ans	1	1
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0
Trouble psychologique		
Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
Dépression	1	1

Annexe 9B : Échelle ORT révisée (ORT-ODU)

Antécédents familiaux d'abus de substance		
Alcool	OUI	NON
Produits illicites	OUI	NON
Médicaments prescrits	OUI	NON
Antécédents personnels d'abus de substance		
Alcool	OUI	NON
Produits illicites	OUI	NON
Médicaments prescrits	OUI	NON
Âge entre 16 et 45 ans	OUI	NON
Pathologies psychiatriques		
Schizophrénie, bipolarité, trouble obsessionnel	OUI	NON
Dépression	OUI	NON

Annexe 10 : Échelle POMI-5F

	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?		
Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) antidouleur plus tôt que prévu ?		
Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?		

Annexe 11 : Guide d'entretien

Les informations de la personne interviewée

Sexe :

Age :

Spécialité :

Mode d'exercice : Hôpital / Cabinet libéral / CSAPA

Milieu d'exercice :

Durée d'exercice :

DESC/DES :

Formations supplémentaires :

Concernant le guide et le dépliant

- 1) Globalement avez-vous des remarques et/ou suggestions concernant la forme et la structure du guide et du dépliant ? (Couleur, police, format etc...)
- 2) Trouvez-vous pertinent la séparation en 4 parties du guide et du dépliant ?
Oui, tout à fait / plutôt oui / plutôt non / non, pas du tout / pas d'avis
- 3) Toutes les recommandations sont-elles claires ?
Oui, tout à fait / plutôt oui / plutôt non / non, pas du tout / pas d'avis
- 4) Selon vous, manque-t-il des informations et/ou des recommandations dans le guide et le dépliant ? Si oui, lesquelles ?

- 5) Trouvez-vous pertinents les sites de références proposés dans le dépliant ?
- 6) Trouvez-vous utile d'avoir le guide en supplément du dépliant ? Pourquoi ?
- 7) Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous l'utilité du dépliant et du guide dans la pratique quotidienne des professionnels de santé (les médecins généralistes, les médecins spécialistes) ?
- 8) Utiliseriez-vous ou recommanderiez-vous le dépliant et le guide à des collègues spécialistes ou généralistes ?

X. Bibliographie

1. livre_blanc-2017-10-24.pdf [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
2. LOI n° 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social (1). 95-116 févr 4, 1995.
3. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). 2002-303 mars 4, 2002.
4. Plans douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
5. Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn JP. Are Physicians Safely Prescribing Opioids for Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review of Current Evidence. *Pain Pract.* mars 2016;16(3):370-83.
6. Muszczak A. Enquête sur les pratiques de prescription d'opiacés des médecins généralistes, dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses: à propos d'une étude de faisabilité dans le Grand-Est.
7. Gomez CD, Milhet M. Le recours aux antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur. *Revue de la littérature* [Internet]. 2021 nov [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.documentation-administrative.gouv.fr/adm-01859400/document>
8. ansm_experimentation_cannabis_medical_communique_presse_dg_dgs-cab-vf.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_experimentation_cannabis_medical_communique_presse_dg_dgs-cab-vf.pdf
9. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR*

Morb Mortal Wkly Rep. 14 sept 2018;67(36):1001-6.

10. Zelaya CE. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019. 2020;(390).
11. Mullins PM, Yong RJ, Bhattacharyya N. Impact of demographic factors on chronic pain among adults in the United States. PAIN Rep. juill 2022;7(4):e1009.
12. National Center for Health Statistics (U.S.), Dahlhamer JM, Connor EM, Bose J, Lucas JW, Zelaya CE. Prescription opioid use among adults with chronic pain: United States, 2019 [Internet]. National Center for Health Statistics; 2021 août [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107641>
13. Overview | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2022 [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/prescription/overview.html>
14. Death Rate Maps & Graphs | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/index.html>
15. Prescription Opioid Overdose Death Maps | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/prescription/maps.html>
16. Abuse NI on D. National Institute on Drug Abuse. 2023 [cité 13 sept 2023]. Drug Overdose Death Rates. Disponible sur: <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
17. Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. :36.
18. Humble W. The 5th "Vital Sign" & the Painkiller Epidemic (Part I of V) [Internet]. AZ Dept. of Health Services Director's Blog. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://directorsblog.health.azdhs.gov/the-5th-vital-sign-the-painkiller-epidemic-part-i-of-v/>
19. Mandell BF. The fifth vital sign: A complex story of politics and patient care. Cleve

Clin J Med. 1 juin 2016;83(6):400-1.

20. Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health*. févr 2009;99(2):221-7.
21. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 10 janv 1980;302(2):123.
22. Guy GP. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 [cité 29 juin 2023];66. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6626a4.htm>
23. Dowell D, Zhang K, Noonan RK, Hockenberry JM. Mandatory Provider Review And Pain Clinic Laws Reduce The Amounts Of Opioids Prescribed And Overdose Death Rates. *Health Aff (Millwood)*. oct 2016;35(10):1876-83.
24. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
25. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalié A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture–recapture method: a population-based study. *Pain*. nov 2018;159(11):2394-402.
26. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2018;84(6):1324-34.
27. Barreau M, Chenaf C, Kaboré JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme M, et al. Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. *Courr Addict*. déc 2017;19(4):8-10.
28. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>

29. Seyler T, Giraudon I, Noor A, Mounteney J, Griffiths P. Is Europe facing an opioid epidemic: What does European monitoring data tell us? *Eur J Pain*. mai 2021;25(5):1072-80.
30. Décès directement liés aux drogues - Tendances 133 - juillet 2019 - OFDT [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/deces-directement-lies-aux-drogues-tendances-133-juillet-2019/>
31. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. janv 2019;23(1):124-34.
32. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. sept 2020;161(9):1976-82.
33. [livre_blanc-2017-10-24.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf) [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
34. International Association for the study of pain. Definitions of Chronic Pain Syndromes [Internet]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/#:~:text=Chronic%20pain%20is%20pain%20that,clinical%20problem%20in%20some%20patients.>
35. Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
36. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a

symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. janv 2019;160(1):19-27.

37. Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*. 8 avr 1977;196(4286):129-36.

38. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. mai 1980;137(5):535-44.

39. Berquin A. Le modèle biopsychosocial : beaucoup plus qu'un supplément d'empathie. *Rev Médicale Suisse*. 2010;3.

40. Bevers K, The University of Texas at Arlington, Texas, US, Watts L, The University of Texas at Arlington, Texas, US, Kishino ND, West Coast Spine Restoration Center, Riverside, California, US, et al. The Biopsychosocial Model of the Assessment, Prevention, and Treatment of Chronic Pain. *US Neurol*. 2016;12(02):98.

41. Haute Autorité de Santé. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218057/fr/parcours-de-sante-d-une-personne-presentant-une-douleur-chronique

42. 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 Eval - Diagn - Trait*. févr 2010;11(1):3-21.

43. International Association For Study of Pain. IASP Terminology [Internet]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

44. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1):29-36.

45. Peyron R. Physiologie de la douleur. EMC - Neurol. janv 2007;4(1):1-14.
46. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. nov 2002;5(S11):1062-7.
47. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_07/i_07_m/i_07_m_tra/i_07_m_tra.html
48. Yam M, Loh Y, Tan C, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Int J Mol Sci. 24 juill 2018;19(8):2164.
49. Osinski T, Lallemand A, Russo T. Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur. Kinésithérapie Rev. juin 2017;17(186):16-32.
50. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. Rev Rhum. janv 2006;73(1):10-8.
51. Melzack R. Gate control theory. Pain Forum. juin 1996;5(2):128-38.
52. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
53. Bennett GJ. Update on the Neurophysiology of Pain Transmission and Modulation: Focus on the NMDA-Receptor. 2000;19(1):5.
54. Calvino B. Les cellules gliales : leur rôle dans la douleur chronique. Douleurs Eval - Diagn - Trait. déc 2011;12(6):299-303.
55. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. Ann Fr Anesth Réanimation. janv 1996;15(7):1048-79.
56. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. Headache J Head Face Pain. 2007;47(10):1418-26.
57. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Echelles douleur [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/echelles-douleur/>

58. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods: *Pain*. sept 1975;1(3):277-99.
59. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain*. juill 1992;50(1):59-65.
60. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center. Symptom Assessment Tools / The Brief Pain Inventory [Internet]. Disponible sur: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>
61. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen Mf, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. déc 2011;20(10):1727-36.
62. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1987. 80 p.
63. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability* [Internet]. World Health Organization; 1996 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
64. Coudert P, Decrozant E. Les médicaments de la douleur. *Actual Pharm*. févr 2021;60(603):31-5.
65. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *J Pain Res*. févr 2020;Volume 13:411-7.
66. Samer C, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap C, Rebsamen M, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety: CYP2D6/3A activities and oxycodone pharmacodynamics. *Br J Pharmacol*. juin 2010;160(4):919-30.

67. HAS. Commission de la transparence - Avis duroségic [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/duroségic_-_ct-5878.pdf
68. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. déc 2016;338:160-82.
69. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. oct 2013;14(5):226-33.
70. reco_opioides.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
71. Heintz C, Drdla-Schutting R, Xanthos DN, Sandkühler J. Distinct Mechanisms Underlying Pronociceptive Effects of Opioids. *J Neurosci*. 16 nov 2011;31(46):16748-56.
72. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage*. sept 2009;38(3):418-25.
73. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. *J Pain Symptom Manage*. sept 2009;38(3):426-39.
74. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*. oct 2018;Volume 11:2587-601.
75. Boubekour N, Delorme J, Roussel P. Échelle d'équivalences des antalgiques (EDEA) : mise au point d'un outil pour la conversion équianalgésique. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. sept 2006;7(4):201-6.
76. Poulain P, Michenot N, Rostaing S, Collin E, Delorme T, Baron L, et al. OPIOConvert [Internet]. Disponible sur: <https://opioconvert.fr/avertissement>
77. Peppin J. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res*. oct 2014;589.
78. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(9):918-23.

79. Häuser W, Schug S, Furlan AD. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. *PAIN Rep.* mai 2017;2(3):e599.
80. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* déc 2012;13(6):259-75.
81. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Recommandations et référentiels - SFETD [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/>
82. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. [cité 9 déc 2022]. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses
83. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Neuromuscular Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 juin 2017 [cité 23 nov 2022];2017(6). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003726.pub4>
84. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur Analgésie.* juin 2020;33(2):101-12.
85. Ordre des médecins. Quelle place pour les médecines complémentaires ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/webzine/2015-07/www/index.html#/intro>

86. Falmagne B. Recours aux médecines complémentaires et alternatives non médicamenteuses par les patients douloureux chroniques: étude observationnelle descriptive transversale par enquête publique. [Faculté de médecine de Nancy]; 2018.
87. Larousse É. Définitions : hypnose - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypnose/41134>
88. American Psychological Association Division 30 | IJCEH [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://ijceh.com/apa-div30>
89. Grünenwald M. Approche de la douleur chronique par l'hypnose : expérience d'un médecin praticien ! Rev Med Suisse. 17 juin 2009;208(24):1380-5.
90. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272030/fr/evaluation-et-strategies-de-prise-en-charge-de-la-douleur-aigue-en-ambulatoire-chez-l-enfant-de-1-mois-a-15-ans
91. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose.
92. Bontoux D, Couturier D, Menkès CJ, Allilaire MMJF, Duboousset J, Bontoux D, et al. Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins. Bull Académie Natl Médecine. mars 2013;197(3):717-57.
93. Cercleron F. Hypnose, douleurs et kinésithérapie : données de la littérature et réflexions. Kinésithérapie Rev. juin 2015;15(162):50-6.
94. Mahoumizion Kéké L. Hypnose et gestion du risque éthico-juridique : contribution à une revue de littérature. LEH Edition; 2014. 0 p.
95. Barry C, Seegers V, Gueguen J, Hassler C, Ali A, Falissard B. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture.
96. Haute Aurorité de Santé. Avis n°2012.0046/AC/SEAP du 12 décembre 2012 du

collège de la HAS relatif à la demande de l'UNCAM portant sur les conditions de réalisation d'une séance d'acupuncture figurant dans la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1344238/fr/avis-n2012-0046/ac/seap-du-12-decembre-2012-du-college-de-la-has-relatif-a-la-demande-de-l-uncam-portant-sur-les-conditions-de-realisation-d-une-seance-d-acupuncture-figurant-dans-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale

97. World Health Organization. Benchmarks for training in traditional / complementary and alternative medicine: benchmarks for training in osteopathy. 2010 [cité 2 mars 2023]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44356>
98. Barry C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'ostéopathie.
99. Zegarra-Parodi R, Dey M, Krief G. Traitement ostéopathique de patients souffrant de lombalgies chroniques communes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 1 févr 2012;13(1):17-24.
100. Falissard B, Barry C. Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée thérapeutique.
101. Urits I, Schwartz RH, Orhurhu V, Maganty NV, Reilly BT, Patel PM, et al. A Comprehensive Review of Alternative Therapies for the Management of Chronic Pain Patients: Acupuncture, Tai Chi, Osteopathic Manipulative Medicine, and Chiropractic Care. *Adv Ther.* janv 2021;38(1):76-89.
102. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* déc 2017;12(1):36.
103. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain.* avr 2015;156(4):569-76.
104. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 11 août 2023].

Addictions. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>

105. Qu'est-ce qu'une addiction ? | MILDECA [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/quest-ce-quune-addiction#>

106. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

107. WHO Study Group on Youth and Drugs, Organization WH. La jeunesse et la drogue : rapport d' un groupe d' étude de l' OMS [réuni à Genève du 22 au 28 octobre 1971] [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1973 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38565>

108. Dépendance et circuit de la récompense [Internet]. 2021 [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.aidedrogue.ca/la-dependance/quest-ce-que-la-dependance/>

109. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv 2010;68(1):3-11.

110. Audet N, Archer-Lahlou É, Richard-Lalonde M, Pineyro-Filpo G. Sélectivité fonctionnelle des ligands des récepteurs opiacés. *médecine/sciences.* 1 août 2010;26(8-9):734-9.

111. Webster LR, Webster RM. Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* nov 2005;6(6):432-42.

112. Cheatle MD, Compton PA, Dhingra L, Wasser TE, O'Brien CP. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain.* juill 2019;20(7):842-51.

113. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat.* 1 déc 2008;35(4):380-6.

114. Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale

(POMI-5F). *Can J Anesth*. août 2022;69(8):1042-52.

115. Delorme J, Pennel L, Brousse G, Daulouède JP, Delile JM, Lack P, et al. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain in Buprenorphine and Methadone-Maintained Patients. *Front Psychiatry*. 26 avr 2021;12:641430.

116. Delorme J, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, et al. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions. *Front Psychiatry*. 23 juill 2018;9:335.

117. Courty P, Authier N. Douleur chez les patients dépendants aux opiacés. *Presse Médicale*. déc 2012;41(12):1221-5.

118. Sommier AD. Évaluation du risque de mésusage et de dépendance lors de la prescription d'antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses : étude qualitative auprès de 12 médecins généralistes bas-normands [Internet]. 2020 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03131841>

119. Kuntzmann A. Prescription des opioïdes forts dans la douleur chronique: perceptions et difficultés en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nice,SOPHIA ANTIPOLIS; 2018.

120. Recoquillay A. État des lieux des connaissances et des pratiques des médecins généralistes concernant l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses des patients majeurs en Haute Normandie en 2016. :96.

121. Martiné Fabre G. Les morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse: évaluation de la prescription par les médecins généralistes du Limousin [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2015.

122. Lob?? C, Dagenais P, Institut national d'excellence en sant?? et en services sociaux (Qu??bec). ??laboration et adaptation des guides de pratique [Internet]. 2017 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/3130435>

123. Glikman J. Les méthodologies de recommandations de bonne pratique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* févr 2013;171(1):25-7.
124. [guide_rbpp_sms_2021-01-07_10-47-37_949.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/guide_rbpp_sms_2021-01-07_10-47-37_949.pdf) [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/guide_rbpp_sms_2021-01-07_10-47-37_949.pdf
125. Rocheleau L, Harrisson C, Shang M, Gélinas MC, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie (Québec), Direction de la planification de la performance des connaissances et des ressources humaines r??seau. Manuel d'élaboration d'un guide de bonnes pratiques. Longueuil: ASSS Montérégie; 2015.
126. [guide_methodologique_fiche_memo_fiche_pertinence.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/guide_methodologique_fiche_memo_fiche_pertinence.pdf) [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/guide_methodologique_fiche_memo_fiche_pertinence.pdf
127. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Recommandations pour la pratique clinique (RPC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_431294/fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc
128. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Recommandations par consensus formalisé (RCF). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272505/fr/recommandations-par-consensus-formalise-rcf
129. Guide RESPADD – Médicaments Antalgiques Opioïdes : Ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire – RESPADD [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/produits/medicaments-antalgiques-opioides-ce-quil-faut-savoir-ce-quil-faut-faire/>
130. OMÉDIT Centre - Catalogue [Internet]. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/pratiques-et-usages,573,1235.html?TSC_mode=catalog&TSC_source=search&TSC_T=M%C3%A9dicam

ents&TSC_ST=ATC%20N01-N02%20et%20M02%20:%20Analg%C3%A9sie%20-%20Douleur

131. esante.gouv.fr [Internet]. [cité 15 mars 2023]. La petite histoire de la e-santé. Disponible sur: <http://esante.gouv.fr/la-petite-histoire-de-la-e-sante>
132. esante.gouv.fr [Internet]. [cité 21 mars 2023]. La transformation numérique de notre système de santé commence ici, pour vous et avec vous! Disponible sur: <https://esante.gouv.fr/node/2415>
133. GUERTON B. Etat des lieux des connaissances sur la prescription d'opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses chez les internes de Médecine Générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Strasbourg. Faculté de Médecine; 2020.
134. Liu Eloïse. Suivi du mésusage des traitements de substitution aux opiacés dans la pratique du médecin généraliste : enquête auprès de médecins généralistes et autres spécialistes/thèse présentée et soutenue pour le diplôme de docteur en médecine, dipl [Internet]. MEDECINE; 2021 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ecrin.app.unistra.fr/search/notice/view/uds-ori-206993>
135. Duprat L. Pratiques de prescription d'antalgiques opioïdes en médecine générale - Tendances 156 - avril 2023 - OFDT [Internet]. [cité 16 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/pratiques-de-prescription-dantalgiques-opioides-en-medecine-generale-tendances-156-avril-2023/>
136. Ewering N, Morosini K, Cuttelod T, Roman P. Les hommes victimes d'abus sexuels dans l'enfance : dynamique psychique et groupe. *Criminologie*. 2013;46(1):221-41.
137. De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. juill 1995;10(5):378-84.
138. Trouvin AP, Curis E, Nicolis I, Dahan E, Javier RM, Vergne-Salle P, et al. O.28 - Enquête nationale sur la prescription d'opioïdes forts par les rhumatologues français dans les

douleurs non cancéreuses. Rev Rhum. 1 nov 2016;83:A97-8.

139. Guidelines [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/guidelines/>

140. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2023]. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218057/fr/parcours-de-sante-d-une-personne-presentant-une-douleur-chronique

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : CHAN Prénom : Iman

Ayant été informé(e) qu'en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1981 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

à LA WASTREHAL, le 28/09/23

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.