



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



ANNEE : 2021

THESE N° : 63

ANTALGIQUES MORPHINIQUES ET DÉRIVÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR : LIMITES ET CONTRAINTES DE PRESCRIPTION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : -- / -- / 2021

PAR

Madame Khaoula LEMACHA
Née le 25 Janvier 1994 à Semara

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

MOTS CLÉS : Antalgiques ; Douleur ; Morphine ; Opioïdes ; Stupéfiants

JURY

Monsieur ICHOU Mohamed
Professeur d' Oncologie Médicale

PRÉSIDENT

Monsieur DERRAJI Soufiane
Professeur de Pharmacie Clinique

RAPPORTEUR

Monsieur BAITE Abdelouahed
Professeur d' Anesthésie - Réanimation

JUGE

Monsieur EL HARTI Jaouad
Professeur de Chimie Thérapeutique

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ

سورة البقرة الآية (32)



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES

1962	–	1969	:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969	–	1974	:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974	–	1981	:	Professeur Bachir LAZRAK
1981	–	1989	:	Professeur Taieb CHKILI
1989	–	1997	:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997	–	2003	:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003	–	2013	:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhoussaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLOGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire

DEDICACES



DEDICACES



Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ton âme :



Ma Grand-Mère Paternelle,

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et
que ce travail soit une prière pour votre âme.

Tu nous manques !

﴿ يَا أَيَّتُهَا النَّفْسُ الْمُكْمِنَةُ ارْجِعِي إِلَىٰ رَبِّكِ رَاضِيَةً مَّرْضِيَةً
فَادْخُلِي فِي عِبَادِي وَادْخُلِي جَنَّاتِي ﴾

- الفجر (الآيات 27 - 30)



DEDICACES



Je dédie ce travail à mes parents qui ont été toujours à mes côtés, qui m'ont soutenu financièrement, moralement, et surtout psychiquement :



A mon Père, Mohammed LEMACHA, la profession d'être un "papa" a été parfaitement créée pour toi. Tu étais et tu seras toujours mon idole, mon porte-bonheur, et mon accompagnant. Que Dieu m'aide à être la guerrière que vous souhaitez .. Merci Papa.

A maman, R. MAZKOUR, je ne vais jamais trouver les mots pour te remercier, tu es le câlin qui fais disparaître mes souffrances et qui me donne cette énergie incroyable nécessaire pour continuer. Aujourd'hui, je suis une femme unique et différente grâce à ta simplicité et ton innocence .. Merci Mamita



Vous êtes cet indispensable flambeau guidant ma vie. Que Dieu le tout puissant vous bénisse, vous préserve et vous procure longue vie, santé et bonheur, puisse-t-il m'aider pour que je sois signe de votre confiance et à la hauteur de vos espérances.

﴿ وَقُلْ رَبِّي أَرْحَمُهُمْ مَّا كَمَا رَبِّيَ صَغِيرًا ﴾ - الإسراء (الآية 24)

DEDICACES



Je le dédie aux deux mecs qui me rassurent dans cette vie. Les plus chers qui, après mon père, me font sentir sécurisée et à l'aise :



A mon frère, Ismail LEMACHA, tu me comprends toi avant même de parler, c'est pourquoi je n'aurai pas besoin d'un grand effort pour te dire Merci. Tes conseils m'ont toujours soutenu et éclairé mon chemin.

كنت وستظل لي أخوا، أبا ثانيا، سنداً في الحياة، وعوناً لي بعد الله

A mon mari, Cherkaoui KHALFAOUI, le plus compréhensif. Tes encouragements tout au long de mes études ont été un grand réconfort pour moi que je n'oublierai jamais. Tu es mon meilleur et unique ami avant d'être ma moitié.

ما مضى كان حياة قد عشتها قبلك، وأصبحت أنت الآن حياتي، فإنك جنيتي وناري



DEDICACES



Je dédie ce travail à ma deuxième famille, qui me fait, depuis toujours, me sentir chez moi :



A mon Beau-Père, B. KHALFAOUI, le plus tendre au monde, et le plus respectueux. J'apprécie vraiment la façon dont vous me valorisez.

A ma Belle-Mère, K. SOUFI, la femme la plus forte que j'aie jamais connue. Je vous remercie sincèrement d'avoir élevé un homme aussi respectueux et sage que mon mari. Tu es la pierre de fondation de son incroyable personnalité

Et à tous les membres de la famille de mon mari, Abdelmajid, Halima, Fatima et Nawal, ainsi que tous leurs enfants ; Monssif, Med-Amir, Ilyasse, Ouijdane et la petite princesse Douae.



DEDICACES



Je le dédie également à :



A mes collègues Dr. Ahlam JAAFARI, Dr. Hasnaa FARES, et Dr. Houda SAHIIH pour leur soutien moral et formatif, et pour être toujours disponibles. Merci d'avoir toujours répondu et apaisé mes doutes qui n'ont jamais cessé de croître.

Je le dédie à vous également, oui vous-même qui êtes en train de lire ces lignes, j'espère que ce travail satisfera la raison pour laquelle vous êtes en train de le parcourir. Et je souhaite bien que mon message soit correctement illustré. Que dieu vous aide.



REMERCIEMENTS



REMERCIEMENTS



Je remercie grand Dieu avant tout.



﴿ وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَشْكُرَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ ﴾

سورة الأعراف (الآية 43)



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



Notre Maître et Président De Thèse,
M. ICHOU Mohamed. Professeur d'Oncologie Médicale.
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
Chef de service d'Oncologie Médicale, Hôpital
Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

De nous avoir honoré d'accepter de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'accueil et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous vous prions, cher Maître, d'accepter à travers ce travail, le témoignage de notre grande considération et notre sincère respect.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



Notre Maître et Directeur de Thèse,
M. DERRAJI Soufiane. Professeur de Pharmacologie,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
Chef de service de la Stérilisation, Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués. Malgré vos obligations professionnelles, vous m'avez toujours réservé l'accueil nécessaire. Vous êtes un enseignant remarquable par votre rigueur et votre compétence professionnelle indéniable. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

Vous êtes l'enseignant et l'encadrant le plus serviable et compréhensif. Un simple remerciement ne suffira jamais.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



Notre Maître et Juge de Thèse,
M. BAITE Abdelouahed. Professeur d'Anesthésie -
Réanimation, Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat. Chef de pôle d'Anesthésie - Réanimation,
Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Je vous remercie pour votre accueil et vos efforts
indispensables à la réussite de ce travail, en nous facilitant, en
personne et malgré vos obligations professionnelles, la distribution
des questionnaires au sein des services Anesthésie et Réanimation.
Nous sommes très honorés et reconnaissants pour avoir accepté
de participer à ce jury de thèse. Nous vous prions, cher Maître,
d'accepter à travers ce travail, le témoignage de notre grande
considération et notre sincère respect.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



Notre Maître et Juge de Thèse,
M. EL HARTI Jaouad. Professeur de Chimie Thérapeutique,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

C'est un grand honneur pour nous de vous voir siéger dans
notre jury. Nous vous remercions pour la spontanéité et la
gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu juger ce travail.
Veuillez trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance
et de notre profond respect.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



M. Mohamed Réda SEFRIOUI. Docteur en Pharmacie,
Spécialité de Pharmacie Clinique et Hospitalière, Hôpital
Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.
Professeur assistant de Chimie Thérapeutique, Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Casablanca.

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre serviabilité
inconditionnels. Nous sommes très honorés et reconnaissants pour
vos efforts indispensables au succès de ce travail.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



**Notre Maître de Stage de Fin d'Etude à la Pharmacie
Société Avicenne Bejaad, M. Mohammed BOUDLAL.
Pharmacien lauréat de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat.**

Vous m'avez toujours posé des questions pertinentes qui m'ont poussé avec curiosité à mieux comprendre les détails et approfondir les connaissances concernant tout sujet discuté, y compris celui à la base de notre travail.

Je vous remercie, ainsi que toute votre équipe de travail,

M. AIT OUMMOU Driss,

Mme. BOUDLAL Fatna, & Mme. ROUISSI Hakima

Merci d'être toujours attentifs et serviables.

Un simple remerciement ne suffit pas pour exprimer ma reconnaissance et mon respect.



REMERCIEMENTS



Je tiens à remercier :



Les personnels de santé qui ont participé à l'enquête avec grande accueil malgré les conditions défavorables causées par la pandémie, et qui ont permis ainsi la réalisation de cette thèse.

Ma famille, mes amis, et toute personne qui a contribué du prêt ou de loin à l'accomplissement de ce modeste travail.



LISTES DES

TABLEAUX, FIGURES

& ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

Partie Bibliographique

Figure 1 : Schéma simplifié du nocicepteur	3
Figure 2 : Schématisation du mécanisme d'auto-aggravation de douleur rebelle.....	7
Figure 3 : Le modèle de la douleur de Melzack, basé sur la neuromatrice du corps	8
Figure 4 : Modèle multidimensionnel de la douleur.....	11
Figure 5 : Echelle analogique visuelle mécanique pour l'évaluation de la douleur.....	12
Figure 6 : Échelles d'évaluation de la douleur avec descripteurs	13
Figure 7 : L'approche par étapes de l'OMS en matière de gestion de la douleur	15
Figure 8 : Hippocrate (460-370 av. J.-C.), le père de la médecine	30
Figure 9 : René Descartes (1596 - 1650) et son illustration de la voie de la douleur	31
Figure 10 : Humphry Davy (1778 - 1829), physicien et chimiste britannique	31
Figure 11 : Publicité dans le journal "NEW YORK TRIBUNE" pour l'Aspirine de Bayer.....	33
Figure 12 : Patrick David Wall (1925 - 2001), et Ronald Melzack (1929 - 2019)	34
Figure 13 : Réponse du cerveau à la douleur est représentée en rouge (TEP)	35
Figure 14 : Corydalis yanhusuo. Formule semi développée du Déhydrocorybulbine	35
Figure 15 : Déméter, la déesse grecque de l'agriculture et des moissons	38
Figure 16 : Le médecin persan Ibn Sīnā, dit Avicenne (980-1037).....	41
Figure 17 : La préparation en public de la Thériaque	43
Figure 18 : Le médecin Anglais Thomas Sydenham (1624-1689), le père du Laudanum. 45	
Figure 19 : Une publicité pour laudanum dans le catalogue Sears.....	45
Figure 20 : Cartes publicitaires du célèbre sirop Mrs Winslow	46
Figure 21 : Principales zones de production d'opium, Triangle d'or et Croissant d'or	48
Figure 22 : Fleur et Capsule de Papaverum somniferum.....	49
Figure 23 : Capsule de pavot incisée et Récolte du latex de pavots.....	50
Figure 24 : Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) pharmacien allemand	53
Figure 25 : Structures semi-développées de Morphine Hydromorphe Oxycodone	60
Figure 26 : Structures semi-développées de Fentanyl Péthidine Nalbuphine	60
Figure 27 : Structures semi-développées de Tramadol Codéine Dihydrocodéine	61
Figure 28 : Structures semi-développées de Méthadone Buprénorphine	62
Figure 29 : Structures semi-développées de Naltrexone Naloxone Nalméfène	63
Figure 30 : Structure semi-développée de Morphine, structure numérotée et lettrée... 64	
Figure 31 : Corrélation de structure entre la morphine et la met-enképhaline.....	64

Partie Pratique

Figure 32 : Qualité des participants à l'étude	77
Figure 33 : Répartition des spécialités des participants à l'étude	78
Figure 34 : Années d'exercice des participants à l'étude.....	79
Figure 35 : Antalgiques prescrits par dans la PEC de la douleur intense.....	80
Figure 36 : Antalgiques centraux les plus disponibles	81
Figure 37 : Voies d'administration les plus envisagées par les participants.....	82
Figure 38 : Point de vue des participants sur le stockage des stupéfiants	83
Figure 39 : Point de vue des participants sur la gestion du stock.....	84
Figure 40 : Nécessité des supports de prescription des antalgiques centraux	85
Figure 41 : Disponibilité des carnets à souches pour les participants	86
Figure 42 : Traçabilité de prescription	87
Figure 43 : Législation relative à la prescription des antalgiques centraux.....	88
Figure 44 : Les modalités de prescription	89
Figure 45 : Niveau de douleur des arrivants aux urgences, étude de D. Harel et al.	91
Figure 46 : Types d'antalgiques utilisés aux urgences, étude de D. Harel et al.....	91
Figure 47 : Fréquence de prescription des morphiniques, étude de D. Roscoulet	92
Figure 48 : Prescription morphiniques en douleur cancéreuse, étude de D. Roscoulet ..	92
Figure 49 : Antalgiques disponibles aux unités mobiles hospitalières, étude de Galinski	94
Figure 50 : Formes galéniques des morphiniques utilisées, étude de D. Roscoulet	95
Figure 51 : Le nombre des carnets à souches commandés trimestriellement, par rapport au nombre des médecins qui ont commandé plus d'un carnet par trimestre	96
Figure 52 : Formation pour la douleur, étude de D. Roscoulet	97
Figure 53 : Eléments freinateurs de prescription de morphine, étude de D. Roscoulet..	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Tableau comparatif entre les deux types de douleur	8
Tableau II :	Différences entre douleurs neuropathiques et nociceptives	10
Tableau III :	La nouvelle dénomination du classement des médicaments	23
Tableau IV :	Les alcaloïdes opiacés de l'opium classés en quatre groupes.....	51
Tableau V :	Les récepteurs opioïdes et leurs agonistes	56
Tableau VI :	Emplacement et affinité des récepteurs opioïdes δ , κ et μ	57
Tableau VII :	Paramètres pharmacocinétiques de la Morphine	69
Tableau VIII :	Réponses à la question relative à la qualité du prescripteur	77
Tableau IX :	Réponses relatives à la spécialité des spécialistes participants.....	78
Tableau X :	Réponses relatives aux années d'exercice des participants	79
Tableau XI :	Réponses relatives à PEC de la douleur par les morphiniques	80
Tableau XII :	Réponses relatives aux antalgiques centraux disponibles.....	81
Tableau XIII :	Réponses relatives aux voies d'administration les plus envisagées	82
Tableau XIV :	Réponses relatives à la sécurité du stockage des morphiniques.....	83
Tableau XV :	Réponses relatives à la gestion du stock des morphiniques.....	84
Tableau XVI :	Réponses relatives à la nécessité des supports de prescription.....	85
Tableau XVII :	Réponses relatives à la disponibilité des carnets à souches	86
Tableau XVIII :	Réponses relatives à la traçabilité de la prescription des morphiniques	87
Tableau XIX :	Réponses relatives à la législation régissant la prescription.....	88
Tableau XX :	Réponses relatives aux modalités de prescription des morphiniques	89

LISTE DES ABREVIATIONS

AC.....	Adénylate Cyclase
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone (Hormone Corticotrope)
AINS.....	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
apr. J.-C.	Après Jésus Christ, : Après Jésus Christ
av. J.-C.	Avant Jésus-Christ
cAMP.....	Adénosine MonoPhosphate 3',5' cyclique
COX	Cyclo-Oxygénase, Cyclo-Oxygénase
CPMP.....	Chronic Pain Management Program
DADLE	D-Ala2-D-Leu5-Enkephalin
EMA.....	European Medicines Agency
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EVA.....	Echelle Visuelle Analogique
GDP	Guanosine Di-Phosphate
GTP.....	Guanosine Trii-Phosphate
IASP.....	International Association for the Study of Pain
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
Ki	Constante d'inhibition
NDMA	N-NitrosoDiMéthylAmine
nM.....	NanoMole (Unité de Concentration Molaire)
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO.....	Oxyde Nitrique
NOP.....	Nociceptin OPioid Receptor
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL-1.....	Opioid Receptor-Like receptor-1
PAG	PeriAqueductal Gray
PEC.....	Prise en Charge
PKA.....	Protéine-Kinase A
PMP.....	Pain Management Program
Protéine Gi	Protéine G inhibitrice
Protéine Go	Protéine G olfactive
RCPG	Récepteurs Couplés aux Protéines G
Récepteur Opiöide δ (DOP).....	Delta OPiate receptor
Récepteur Opiöide κ (KOP).....	Kappa OPiate receptor
Récepteur Opiöide μ (MOP).....	Mu OPiate receptor
SNC.....	Système Nerveux Central
SNP.....	Système Nerveux Périphérique
TEP	Tomographie par Emission de Positrons

ABREVIATIONS ET SYMBOLES DES ACIDES AMINES

Nom complet	Symbole	Abréviation
<i>Alanine</i>	<i>A</i>	<i>Ala</i>
<i>Arginine</i>	<i>R</i>	<i>Arg</i>
<i>Asparagine</i>	<i>N</i>	<i>Asn</i>
<i>Aspartate</i>	<i>D</i>	<i>Asp</i>
<i>Cystéine</i>	<i>C</i>	<i>Cys</i>
<i>Glutamate</i>	<i>E</i>	<i>Glu</i>
<i>Glutamine</i>	<i>Q</i>	<i>Gln</i>
<i>Glycine</i>	<i>G</i>	<i>Gly</i>
<i>Histidine</i>	<i>H</i>	<i>His</i>
<i>Isoleucine</i>	<i>I</i>	<i>Ile</i>
<i>Leucine</i>	<i>L</i>	<i>Leu</i>
<i>Lysine</i>	<i>K</i>	<i>Lys</i>
<i>Méthionine</i>	<i>M</i>	<i>Met</i>
<i>Phénylalanine</i>	<i>F</i>	<i>Phe</i>
<i>Proline</i>	<i>P</i>	<i>Pro</i>
<i>Sérine</i>	<i>S</i>	<i>Ser</i>
<i>Thréonine</i>	<i>T</i>	<i>Thr</i>
<i>Tryptophane</i>	<i>W</i>	<i>Trp</i>
<i>Tyrosine</i>	<i>Y</i>	<i>Tyr</i>
<i>Valine</i>	<i>V</i>	<i>Val</i>

SOMMAIRE

A decorative flourish consisting of several elegant, curved lines that sweep from left to right, ending in a small scroll.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	1
1. Introduction générale	1
2. La Douleur entre l'évaluation et la prise en charge	2
2.1. Les définitions liées à la douleur	2
2.2. Les rappels anatomo-physiologiques.....	3
2.3. Les types de la douleur	6
2.4. La classification des douleurs.....	8
2.5. L'évaluation ou la mise à l'échelle d'une douleur.....	11
2.6. La gestion de la douleur	14
3. L'aspect réglementaire et législatif des antalgiques centraux.....	20
3.1. La drogue entre l'utilisation et la consommation	20
3.2. Le rôle de la colonisation française.....	20
3.3. L'évolution de la réglementation des substances vénéneuses	21
3.4. La classification des substances vénéneuses	22
3.5. Les dispositions réglementaires communes des substances vénéneuses.....	24
3.6. Les dispositions réglementaires spécifiques aux stupéfiants	26
3.7. La législation pharmaceutique marocaine moderne	28
4. L'opium et ses dérivés.....	29
4.1. L'évolution historique	29
4.2. Le pavot.....	49
4.3. L'opium.....	50
4.4. La culture du pavot et la récolte de l'opium	52
4.5. La morphine	53
5. Les antalgiques morphiniques	54
5.1. Les opioïdes du point de vue chimique	54
5.2. Les opioïdes en thérapeutique	59
5.3. La morphine	63

DEUXIEME PARTIE

PARTIE PRATIQUE	70
1. Introduction	71
2. Matériel et Méthodes	74
2.1. Questionnaire	74
2.2. Enquête réalisée	76
3. Résultats.....	77
3.1. Antalgiques centraux dans la prise en charge de douleur.....	80
3.2. Supports de Prescription.....	85
3.3. Législation relative à la prescription des stupéfiants.....	88
4. Analyse et Discussion	90
4.1. Prise en charge de la douleur.....	91
4.2. Disponibilité des antalgiques centraux.....	94
4.3. Voies d'administration envisagées	95
4.4. Disponibilité et nécessité des supports de prescription.....	96
4.5. Traçabilité de prescription des stupéfiants.....	97
4.6. Législation et modalités de prescription des stupéfiants	98
5. Conclusion.....	99
6. Forces et Limites de l'Etude	100
6.1. Forces de l'étude.....	100
6.2. Limites de l'étude.....	101
7. Ouvertures et Perspectives d'Avenir	102
7.1. Perspectives d'Avenir.....	102
7.2. Ouvertures et Recommandations.....	103
RÉSUMÉ.....	104
ANNEXES	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	113
SERMENT DE GALIEN	122

PREMIERE PARTIE
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Introduction générale

La douleur est désagréable mais nécessaire. Elle signale le danger, nous empêche de nous faire du mal, et nous met en garde contre les dommages physiques. Cependant, le système de la douleur peut être mal aligné. Certains patients sont insensibles à la douleur, et n'en présentent aucun symptôme. D'autres en agissent excessivement. Ce qui est paralysant et peut rendre la vie quotidienne insupportable. Si la douleur d'une blessure persiste après la guérison de la plaie, alors même la "bonne" douleur peut s'aggraver. Utiliser simplement le terme "douleur", c'est ignorer tous les différents degrés de peine et de souffrance que les gens éprouvent. Tout pourrait commencer par les mêmes voies de base, mais à mesure que la douleur aiguë devient chronique et que même les analgésiques les plus puissants cessent de fonctionner, les nuances changent.

Les aspects subjectifs de la douleur compliquent la recherche. Les hommes et les femmes utilisent même différentes cellules immunitaires de la moelle épinière pour traiter la douleur. Les chercheurs ont fait de grands progrès dans la compréhension et le contrôle de la douleur. Mais bien que les habitants des pays développés aient accès aux opioïdes les plus efficaces, des milliards d'autres régions n'en ont pas, même ceux qui en souffrent chroniquement. Les personnes souffrant de douleur deviennent par inadvertance les victimes de la guerre contre la drogue qui est plus strictement dirigée contre les pays du tiers monde [1]. Plus de 5 milliards de personnes dans le monde n'ont pas accès aux opioïdes médicaux dont elles ont besoin. "Il s'agit pour le gouvernement et la société en général d'accepter que si nous avons la responsabilité de prévenir l'abus et le détournement des opiacés, nous avons aussi une responsabilité envers les personnes qui souffrent", déclare l'ancien anesthésiste *R. Rajagopal*, qui est l'un des fondateurs de l'organisation caritative de soins palliatifs *Pallium India* à Thiruvananthapuram [2].

En bref, la principale question qui se pose est la suivante : qu'est-ce qui empêche la prescription flexible mais raisonnable des morphiniques ? Le but ultime de cet humble travail est d'essayer de révéler les limites des prescriptions de narcotiques de morphine.

2. La Douleur entre l'évaluation et la prise en charge

La douleur est physique, et la souffrance est morale.

2.1. Les définitions liées à la douleur

2.1.1. La nociception

Les stimuli qui évoquent la douleur sont dits "nocifs" et les récepteurs sensoriels périphériques, sites de transduction sur lesquels agissent les stimuli nocifs, sont dits "nocicepteurs". La nociception est donc le processus de détection et de transmission de signaux en présence d'un stimulus nocif qui se lie spécifiquement aux nocicepteurs [3].

2.1.2. La douleur

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la douleur se définit comme une « Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » [4].

Une définition de référence de la douleur a été donnée par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » [5].

Trois mots sont importants dans cette définition :

Expérience : l'aspect personnel de la douleur relatif à chaque individu ;

Sensorielle : l'aspect sensoriel d'information somesthésique sur la nociception ;

Emotionnelle : la dimension subjective toujours associée.

2.1.3. La souffrance

Il s'agit d'un concept beaucoup plus large que la douleur. Il implique une dimension et une menace de l'intégrité de la personne non seulement sur le plan physique mais aussi psychique et social. Dans le cadre des soins palliatifs et de

l'accompagnement d'un patient en fin de vie, on utilise souvent la notion de "douleur totale" [6] qui englobe toute la détresse psychologique induite par une variété de facteurs physiques, psychologiques, existentiels, spirituels et sociaux liés à la phase avancée de la maladie.

2.2. Les rappels anatomo-physiologiques

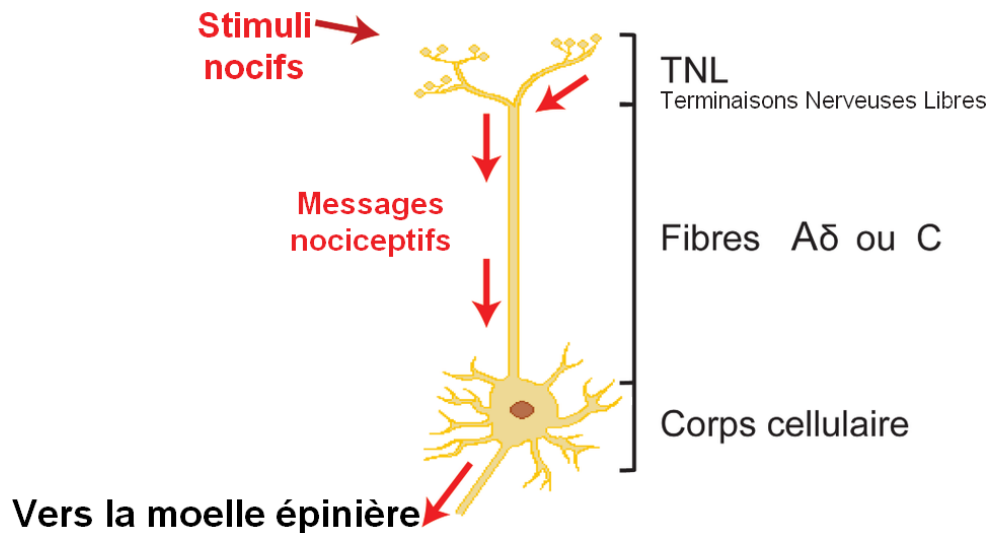


Figure 1 : Schéma simplifié du nocicepteur [7].

La douleur est due à un stimulus nocif détecté par des nocicepteurs, ces derniers sont des terminaisons nerveuses libres avec des corps cellulaires dans les ganglions de la racine dorsale et se terminent dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière. Ils y relaient des messages de stimulation nocive en libérant des neurotransmetteurs tels que le glutamate [8]. Les fibres neuronales qui transmettent le message nociceptif peuvent être de type A δ , quand liés à des mécanorécepteurs ou des thermorécepteurs, ou de type C, quand liés à des récepteurs polymodaux [3].

Selon l'IASP, un nocicepteur est un récepteur qui est de préférence sensible à un stimulus nocif ou à un stimulus qui deviendrait nocif si prolongé [5]. La douleur est considérée comme une expérience sensorielle complexe, caractérisée par des dimensions à la fois discriminatoires et émotionnelles-cognitives. En outre, les

composants du système nerveux périphérique (SNP) et central (SNC) qui constituent le "réseau" de la douleur sont hautement plastiques, ce qui signifie que les constituants neuraux et non neuraux subissent des changements de comportement et d'excitabilité dans les conditions douloureuses. Ainsi, l'insulte tissulaire entraîne généralement des modifications dans la qualité et l'intensité des stimuli perçus, ou dans les deux, en commençant généralement par les sites périphériques et en incluant les composants centraux dans les états de douleur persistants. Ce qui fait classer les nocicepteurs, de manière générale, en récepteurs mécaniques, qui répondent à une forte stimulation mécanique, en récepteurs thermiques, qui répondent à des températures supérieures à 45°C, et en récepteurs polymodaux, qui répondent plus généralement à des stimuli nocifs (y compris mécaniques, thermiques et chimiques) [3].

L'apport des nocicepteurs est largement réparti dans le système nerveux central et peut évoquer de simples réflexes nociceptifs organisés au niveau de la moelle épinière (par exemple réflexes de sevrage nociceptifs), engager des centres autonomes dans le tronc cérébral qui augmentent le rythme cardiaque et la pression sanguine, ou conduire à l'expression de réponses émotionnelles-affectives qui peuvent être influencées par le sexe, l'âge, l'expérience antérieure, le stress, l'humeur, etc. [3]

Bien que les principales réponses nociceptives soient générées par les nocicepteurs de la périphérie (internes d'origine viscérale, ou externe d'origine cutanée), les neurones du SNC qui répondent aux stimuli nocifs sont également nociceptifs, y compris ceux de la ligne médiane et du thalamus intra-laminaire et certaines parties du cortex cingulaire [3]. Ce mécanisme neurologique d'alarme est utile à l'organisme, en informant avec précision le patient d'un dysfonctionnement, et en déclenchant par la suite des réponses réflexes de défense, tout en guidant le diagnostic médical.

Cette fonction de signal passe par l'induction d'un comportement dont le but est de protéger les tissus non lésés, de limiter l'importance et les conséquences de l'agression elle-même et de mémoriser les expériences douloureuses antérieures [9]. Par ailleurs, pour un même stimulus la notion de perception de la douleur diffère d'un individu à un autre. La douleur se caractérise donc par un aspect subjectif reposant avant tout sur le ressenti du patient, cela la rend difficile à quantifier et à qualifier. De plus, elle n'est pas systématiquement liée à une lésion. C'est un événement neuropsychologique pluridimensionnel [10].

Il convient alors de distinguer quatre composantes :

- **La composante sensori-discriminative (sensorielle)** correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui détectent le stimulus et décodent la nature, la durée, l'évolution, l'intensité, et la localisation des messages nociceptifs de la périphérie jusqu'aux centres supérieurs.
- **La composante affective (émotionnelle)** qui exprime la connotation désagréable, pénible, rattachée à la perception douloureuse. C'est l'impact de la douleur sur l'humeur [9]. La représentation mentale de la douleur chronique serait chargée d'une valeur négative capable de transformer les états neuronaux [11].
- **La composante cognitive (intellectuelle)** référant à l'ensemble de processus mentaux qui permettent au patient de donner une signification à sa douleur face à ses propres expériences douloureuses antérieures décisives sur le comportement adopté.

Beecher en 1967 [12] a démontré l'influence de la signification accordée à la maladie sur le niveau d'une douleur. En étudiant comparativement deux groupes de blessés, militaires et civils, qui présentaient des lésions identiques en

apparence, il a observé que les militaires réclamaient moins d'analgésiques. En effet, le traumatisme et son contexte revêtent des significations tout à fait différentes : comparativement positives pour les militaires (vie sauve, fin des risques du combat, bonne considération du milieu social, etc.), elles sont négatives pour les civils (perte d'emploi, pertes financières, désinsertion sociale, etc.) ;

- **La composante comportementale** qui correspond à l'ensemble des manifestations observables engendrées par la douleur :
 - Physiologiques : Paramètres somato-végétatifs (ex : pâleur),
 - Verbales : Plaintes, gémissements, etc.
 - Motrices : Immobilité, agitation, attitudes antalgiques, etc.

2.3. Les types de la douleur

Il faut bien évidemment différencier entre une douleur aiguë "signal d'alarme" et une douleur chronique "douleur maladie" selon la durée d'évolution.

2.3.1. La douleur aiguë

Il s'agit d'une douleur associée à un processus pathologique récent de courte durée, de 2 à 3 semaines, et qui peut être un traumatisme, une inflammation, un geste chirurgical, ou autre. Dans ce contexte aigu, la valeur sensorielle nociceptive de la douleur est au premier plan et elle constitue alors un signal d'alarme [13]. Elle est protectrice et considérée comme un symptôme qui aide au diagnostic et qui généralement décroît et disparaît lorsqu'un traitement étiologique est institué. Elle doit être traitée dès lors que le signal d'alarme a été perçu : son maintien est inutile, voire néfaste, pour le patient [14]. Son mécanisme générateur est habituellement simple et mono-factoriel. S'il y a une composante affective intervenant dans l'expression douloureuse, il s'agit habituellement d'un simple état d'anxiété [9]. Elle est parfois prévisible, telle qu'une douleur provoquée par des gestes invasifs ou une douleur postopératoire, et doit être prévenue.

2.3.2. La douleur chronique

Le processus d'interaction entre les deux composantes sensorielle (somatique) et émotionnelle (psychologique) de la douleur, crée un cercle vicieux d'auto-aggravation en cas de douleur chronique, que la prise en charge (PEC) thérapeutique s'attachera à interrompre.

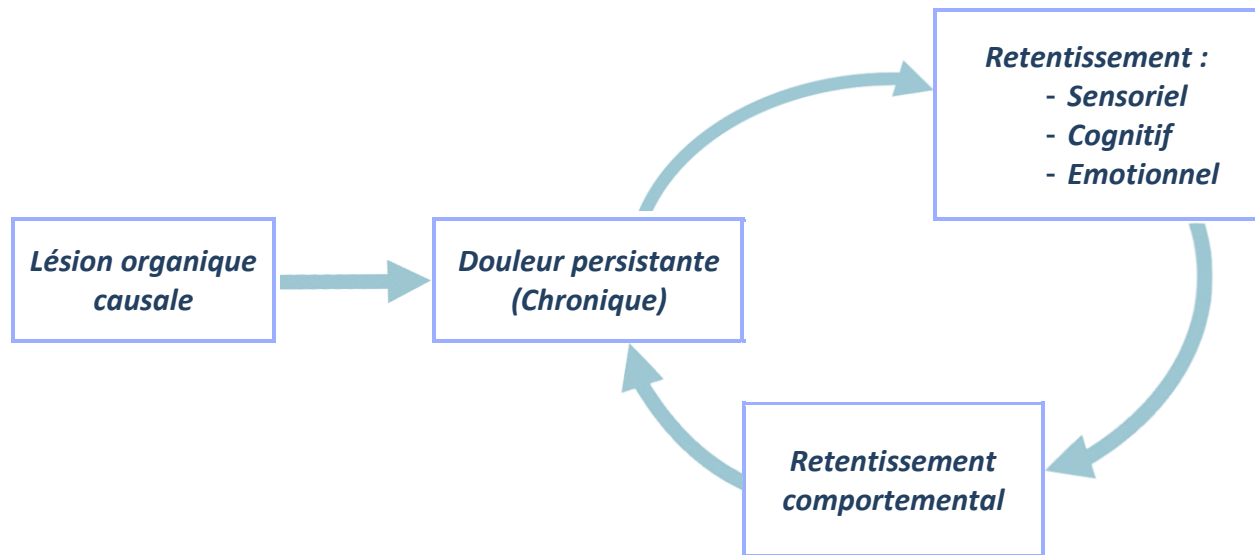


Figure 2 : Schématisation du mécanisme d'auto-aggravation d'une douleur chronique rebelle [15].

La douleur chronique s'agit d'une douleur persistante rebelle aux prises en charge symptomatiques et étiologiques habituelles, et est souvent multifactorielle. Elle évolue et dure depuis 3 à 6 mois : elle envahit le langage, la vie quotidienne du patient et devient invalidante et sans sens clinique. Au stade de douleur chronique, elle représente pour le patient l'essentiel de sa maladie et peut s'accompagner de dépression [14]. Le terme de syndrome douloureux chronique à l'inconvénient de négliger les dimensions étiologiques de ces douleurs et qui sont importantes à prendre en compte, même si le tableau psycho-comportemental peut être commun. On distingue fréquemment les douleurs persistantes symptomatiques d'une affection évolutive extra-neurologiques (par exemple d'un cancer, d'une polyarthrite), les douleurs persistantes d'origine neurologique (douleurs neuropathiques) et les douleurs multifactorielles [13].

2.3.3. La comparaison des aspects aigu et chronique

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les deux types de douleur [16].

CARACTERISTIQUES	DOULEUR AIGUE « SYMPTOME »	DOULEUR CHRONIQUE « MALADIE »
Finalité biologique	Utile / Protectrice Signal d'alarme	Inutile / Destructrice Maladie à part entière
Durée	Transitoire (< 3 mois) Réversible si lésion traitée	Répétitive ou durable (> 3 mois) Persistante : lésion séquellaire ou évolutive
Mécanisme générateur	Essentiellement Nociceptif	Nociceptif / Neuropathique / Psychogène
Composante affective	Anxiété	Dépression, Auto-aggravation spontanée
Attitude thérapeutique	Curative : Répond à un traitement médical classique	Réadaptative Approche plurimodale

2.4. La classification des douleurs

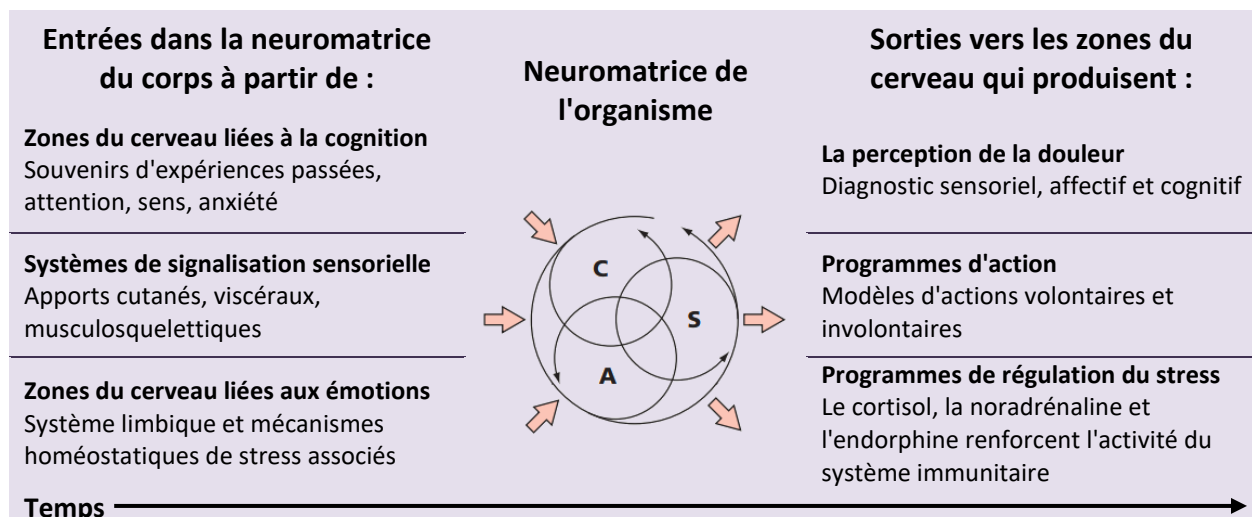


Figure 3 : Le modèle de la douleur de Melzack, basé sur la neuromatrice du corps.

Facteurs qui contribuent aux schémas d'activité générés par la neuromatrice du corps, qui comprend des neuromodules sensoriels (S), affectifs (A) et cognitifs (C) parallèles et en interaction. Les schémas de sortie de la neuromatrice projettent vers d'autres zones du cerveau qui produisent les multiples dimensions de l'expérience de la douleur ainsi que des réponses homéostatiques et comportementales simultanées [17].

2.4.1. Les douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives représentent la manifestation clinique de l'activation des terminaisons nerveuses périphériques qui répondent à une stimulation nocive, les nocicepteurs. Ces douleurs résultent des lésions réelles ou potentielles du tissu non neural et peuvent être classées comme viscérales ou somatiques. La douleur nociceptive est généralement intense, aiguë et transfixiante, mais elle peut être sourde. Le blocage d'un organe interne entraîne généralement une douleur profonde, de type crampe, et la localisation de la douleur peut être difficile à déterminer. Mais lorsque certains tissus mous sont lésés, tels que ceux qui entourent et enveloppent les organes internes, la douleur peut être aiguë et facile à localiser [18].

2.4.2. Les douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est définie comme une douleur résultant d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système somatosensoriel. Dans ce type de douleurs, les lésions tissulaires affectent directement le système nerveux, entraînant la génération de décharges ectopiques qui contournent la transduction. La douleur neuropathique centrale se manifeste par une constellation de signes et de symptômes consécutifs à une insulte du système nerveux central (cerveau ou moelle épinière), comme dans le cas de traumatisme médullaire ou d'accident vasculaire cérébral. Bien que la douleur neuropathique périphérique se déclenche suite à une atteinte du système nerveux périphérique. Par exemple en cas de diabète, d'abus d'alcool, de prise de médicaments neurotoxiques, de tumeurs, de traumatismes, etc. [18]

Bien que de nombreuses formes de douleur nociceptive et certaines formes de douleur neuropathique puissent conférer des avantages sur le plan de l'évolution, la douleur neuropathique chronique est toujours mal adaptée.

Tableau II : Différences entre douleurs neuropathiques et nociceptives [18].

Caractères clinique	Douleur Neuropathique	Douleur Nociceptive
Cause	Lésion du système nerveux, souvent déformatrice du système nerveux	Domages ou dommages potentiels aux tissus
Descripteurs	Douleur lancinante, vive, électrique, atroce	Douleur intense, semblable à une pression
Déficits sensoriels	Courant - par exemple, engourdissement, picotements, piqûres	Peu fréquents ; à distribution non dermique ou non nerveuse si présents
Déficits moteurs	Une faiblesse neurologique peut être présente si un nerf moteur est touché	Peut avoir une faiblesse induite par la douleur
Paroxysmes	Les exacerbations sont courantes et imprévisibles	Exacerbations moins fréquentes et souvent associées à l'activité
Signes ergonomiques	Changements de couleur, de température, gonflement, etc.	Peu commun

2.4.3. Les douleurs psychogènes

Dans la douleur psychogène, aucun des mécanismes anatomiques ou processus physiologiques précédents n'est impliqué, ce sont des douleurs sans lésions apparentes, malgré un bilan médical approfondi. Les symptômes caractérisant n'ont aucune qualité sensorielle à laquelle le terme "douleur" peut à juste titre être appliqué, les douleurs psychogènes correspondent à une sémiologie psychopathologique avérée : conversion hystérique, dépression, hypochondrie. Il ne s'agit pas de sensations primaires, mais d'états d'esprit complexes, d'idées émotionnellement toniques qu'il serait plus approprié de décrire comme "angoisse", "chagrin", "détresse" ou "anxiété". Il faut plutôt dire que le sujet de la douleur psychogène a une idée fixe ou une obsession de la douleur, ou, alternativement, qu'il utilise le mot "douleur" au sens figuré parce qu'il ne peut pas décrire plus adéquatement la détresse de l'esprit dont il souffre. Ainsi énoncée, la différence entre la douleur physio-génique et la douleur devrait être claire [19].

2.4.4. Les douleurs dysfonctionnelles

La douleur dysfonctionnelle, un type de douleur chronique, est associée à un large éventail de troubles cliniques, dont la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable et la cystite interstitielle. Elle apparaît comme un problème grave en raison de l'impact négatif d'une douleur inexplicable sur la qualité de vie, du manque de thérapies efficaces et du coût des soins de santé. Les efforts de découverte de médicaments dans la recherche sur la douleur sont concentrés principalement sur la douleur inflammatoire et neuropathique. Si la douleur dysfonctionnelle se caractérise par des symptômes de douleur chronique généralisée ou régionale et par l'apparition d'une amplification de la douleur, les pathophysiologies sous-jacentes restent à identifier, surtout les réseaux moléculaires responsables, pour pouvoir développer des médicaments cliniquement efficaces [20].

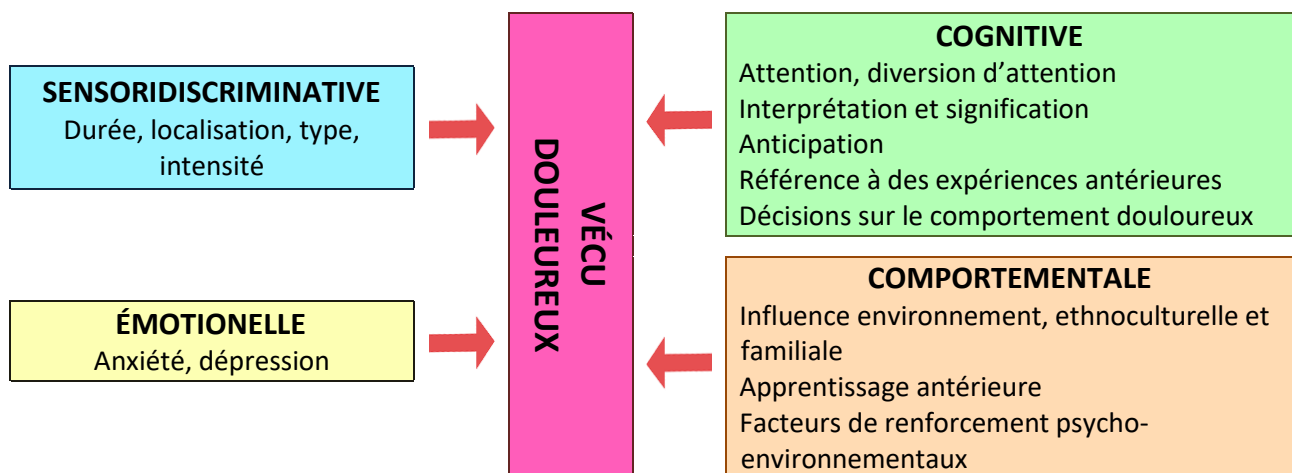


Figure 4 : Modèle multidimensionnel de la douleur [21].

2.5. L'évaluation ou la mise à l'échelle d'une douleur

Un autre paramètre psychophysique majeur est l'évaluation de la perception au-dessus du seuil de tolérance de la douleur (perception supra-seuil). Le principe est de faire en sorte que le sujet représente l'expérience sensorielle sur un continuum quantitatif, souvent appelé "mise à l'échelle" de la perception. Il existe de nombreuses façons d'y parvenir, et les protocoles sont basés sur des méthodes directes ou indirectes [3].

2.5.1. Les méthodes indirectes de l'évaluation

Les méthodes indirectes de mise à l'échelle exigent que le sujet utilise un autre continuum pour correspondre à la perception étudiée. Par exemple, le sujet peut ajuster le volume d'un son afin que l'intensité sonore corresponde à l'intensité d'une autre dimension sensorielle, comme la douleur. De cette façon, l'intensité de la douleur peut être mesurée en termes de décibels de son. Une autre approche consiste à demander au sujet de tracer une ligne de longueur pour représenter l'intensité d'une sensation, qui sera mesurée en millimètres [3].

2.5.2. Les méthodes de graduation directe

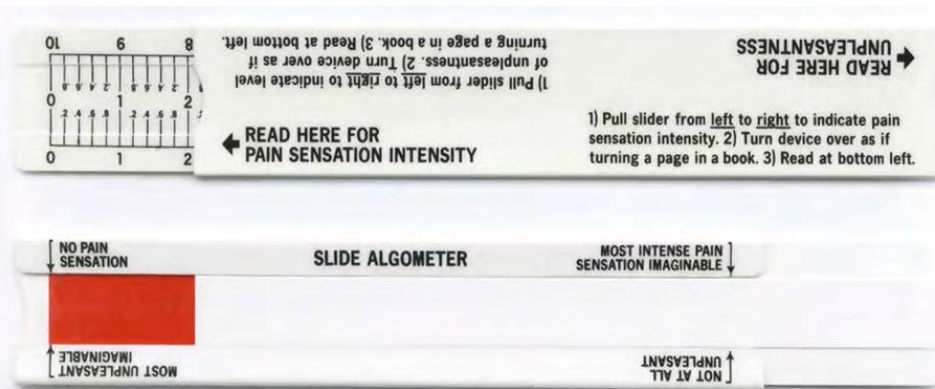


Figure 5 : Echelle analogique visuelle mécanique pour l'évaluation de la douleur.

Développée par le Dr Donald D. Price et ses collègues. En bas : Une pièce de plastique coulissante se déplace pour révéler une barre rouge. Le sujet ajuste la longueur de la barre rouge pour correspondre à l'intensité de la douleur perçue (dans cette orientation) ou au désagrément perçu (l'orientation opposée). En haut : Le nombre au bord de la pièce de plastique ajustée est la valeur numérique attribuée à l'intensité choisie [3].

Les méthodes de graduation directe obligent le sujet à choisir un nombre qui reflète l'intensité perceptive, et ne nécessitent donc pas de modalité intermédiaire telle qu'une autre dimension sensorielle ou une tâche motrice. Ces méthodes de graduation directe ont été plus fréquemment utilisées pour la psychophysique de la douleur au cours des dernières décennies. Dans la plupart des études sur la douleur, les sujets disposent d'une échelle de nombres à utiliser, qui peut être limitée à [0-5], ou aussi grande que [0-100], voire illimitée. Dans de nombreux cas, l'échelle numérique comprend également des descripteurs à des points spécifiques pour donner à l'échelle numérique un cadre de référence qualitatif [3].

L'une des échelles les plus couramment utilisées pour évaluer la douleur est une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100, avec des descripteurs aux deux extrémités de l'échelle [3]. Il a été constaté que cette échelle validée produisait des données avec des propriétés d'échelle de rapport adaptées à l'analyse paramétrique [22]. Basées sur la connexion psychométrique entre les descripteurs, d'autres échelles de douleur avec plus de descripteurs ont été développées [23, 24].

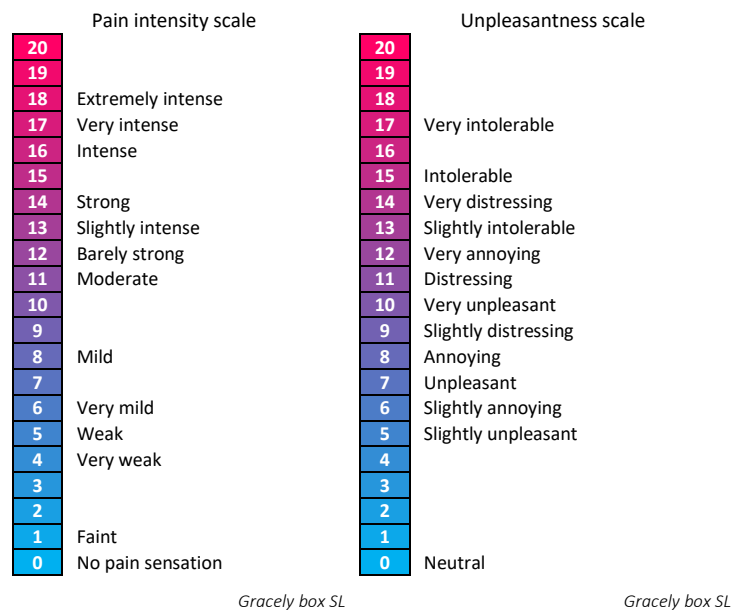


Figure 6 : Échelles d'évaluation de la douleur avec descripteurs.

Élaborées par le Dr Richard H. Gracely et ses collègues. Le sujet rapporte l'intensité de la douleur perçue (gauche) ou le désagrément (droite) en choisissant un nombre entre 0 et 20 [3].

Le principe de l'attribution de descripteurs selon une échelle numérique pour le sujet peut être un avantage, mais aussi potentiellement problématique. D'une part, les ancrages descriptifs servent à donner aux nombres une signification connotative cohérente aux sujets, contribuant ainsi à standardiser l'échelle. D'autre part, si différentes personnes interprètent le même terme différemment (le concept du terme "extrêmement intense" est différent de l'un à l'autre), la présence de ces termes peut introduire un biais idiosyncrasique, au lieu de normaliser l'échelle numérique. Malgré cette possibilité, et l'incertitude inhérente à la mesure d'un phénomène subjectif, ce type d'échelle a été utilisé avec succès pour de nombreuses études psychophysiques sur la douleur ces dernières décennies [3].

Alors que les échelles susmentionnées sont conçues pour mesurer l'intensité de la douleur, un ensemble similaire d'échelles a été développé pour mesurer l'effet ou le désagrément de la douleur. En principe, toute dimension perceptuelle pourrait être mesurée avec une échelle construite de manière similaire.

2.6. La gestion de la douleur

L'analgésie peut être considérée comme le processus par lequel la sensation de douleur est atténuée ou inhibée. Cela se fait le plus souvent par l'utilisation de produits pharmaceutiques tels que les opioïdes qui inhibent l'activation des voies neuronales qui relaient les sensations de douleur de la périphérie vers le SNC [3]. Mais ce n'est pas si facile et aléatoire de commencer une thérapie aux opioïdes, il faut suivre un protocole thérapeutique bien précis devant la panoplie des antalgiques disponibles.

Il est utile de conceptualiser l'objectif de l'évaluation complète du patient, comme la formulation d'une liste orientée de problèmes (pain-oriented problem list) rassemblant les troubles accompagnants la douleur chez le patient, le tout hiérarchisé par ordre de priorité. L'évaluation fournit des informations détaillées sur la nature de la douleur et sa relation avec d'autres perturbations organiques et psychologiques qui contribuent à l'incapacité ou à la souffrance du patient. Cette liste de problèmes permet d'entamer la prise en charge des troubles présentés par le patient chacun à son tour par le biais de l'élaboration d'un programme de traitement multimodal. Pour certains patients, le confort est le problème majeur, et l'approche du traitement est correctement orientée vers la mise en œuvre de thérapies analgésiques. Pour d'autres patients, la restauration fonctionnelle est aussi importante que le confort, et peut-être plus réalisable, et le programme de traitement peut se concentrer sur les thérapies de réadaptation. L'objectif fondamental de la période de prise en charge précoce est de redéfinir le programme du patient afin qu'il soit en phase avec les possibilités offertes par le traitement, et que ses attentes ne soient pas contre-thérapeutiques. Le succès de

la participation à ces programmes dépend de la volonté du patient de s'engager dans des soins visant principalement la réadaptation physique et psychosociale, pas seulement l'antalgie. Les cliniciens qui prennent en charge ces patients doivent également orienter les objectifs vers ces préoccupations fonctionnelles [25].

2.6.1. La gestion de la douleur aiguë

Une douleur aiguë mal contrôlée ou non soulagée peut avoir des conséquences graves à court et à long terme, notamment un dysfonctionnement respiratoire, rénal et cardiaque, une immunodépression, un délire postopératoire, des troubles fonctionnels, voir même le développement d'une douleur chronique. La gestion efficace de la douleur minimise les complications et favorise une mobilisation plus précoce, un meilleur sommeil et une réduction des séjours à l'hôpital [26].

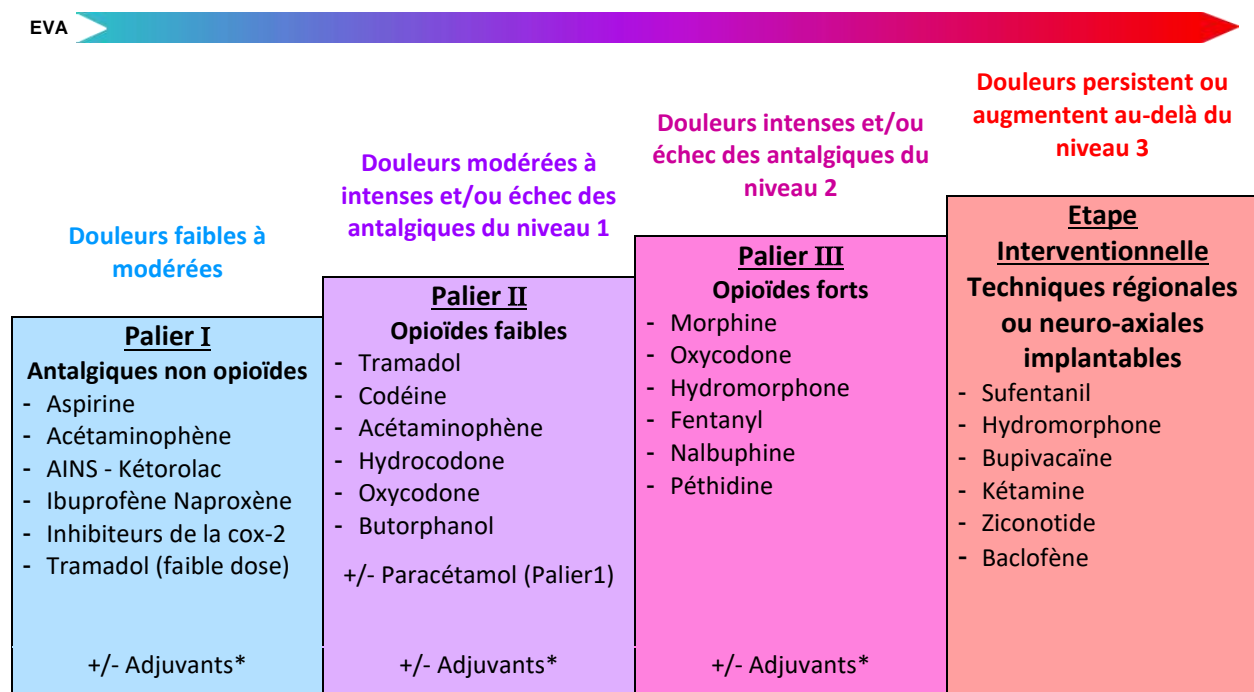


Figure 7 : L'approche par étapes de l'OMS en matière de gestion de la douleur.

* Adjuvants pouvant être inclus en chaque étape : Antidépresseurs tricycliques, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), Clonidine, Dexaméthorphone, Myorelaxants (Valium, Cyclobenzaprine, Baclofène), Agoniste de la tizanidine, Gabapentine, Prégabaline, Antispasmodiques, Neurostimulation électrique transcutanée, Thérapie physique, Acupuncture, Aimants [4, 26].

Bien qu'elle soit développée pour mieux contrôler la douleur cancéreuse, l'approche de l'OMS pour la gestion de la douleur peut également être utilisée pour la douleur aiguë et la douleur de convalescence. Les patients qui se plaignent de douleurs sont pris en charge au stade le plus bas, comme estimé pour les douleurs légères, et sont traités avec des analgésiques non-opioïdes ; l'aspirine, l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), avec ou sans l'utilisation de médicaments adjuvants. Si la douleur s'intensifie, les patients passent à la deuxième étape en utilisant des narcotiques légers ; la codéine, l'hydrocodone, l'oxycodone, la dihydrocodéine et le tramadol, avec ou sans adjuvants. Et finalement à la dernière étape, la douleur intense rendrait obligatoire l'utilisation des opioïdes traditionnels : la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl, la méthadone, le lévorphanol et l'oxycodone, avec ou sans adjuvant [27].

Les médicaments adjuvants comprennent les anticonvulsivants, les stabilisateurs membranaires, les antagonistes NMDA, les agonistes alpha-2, les médicaments Gabaergiques et d'autres agents, y compris les antidépresseurs et les neuroleptiques. Il est entendu qu'un traitement adjuvant analgésique et non pharmacologique peut être utilisé à chaque étape pour optimiser d'avantage le soulagement de la douleur et réduire la charge des opioïdes. Avec les nouvelles avancées de la médecine de la douleur, une quatrième étape de traitement interventionnel peut être envisagée pour les patients qui ne peuvent pas tolérer une augmentation de la dose des opioïdes puissants [28].

2.6.2. La gestion de la douleur chronique

Les syndromes de douleurs chroniques sont classés selon leur localisation : cervico-brachialgie, lombalgie, fibromyalgie, céphalée. Et la connaissance de leurs mécanismes biologiques de la douleur n'est pas suffisante pour comprendre les patients atteints de ces syndromes. Les aspects psychologiques et psychosociaux jouent un rôle important dans la mise en place et la perpétuation des symptômes. Les troubles de l'humeur et de l'anxiété, les gains secondaires tels que la retraite

anticipée et les compensations financières, doivent tous être reconnus par le médecin comme des facteurs possibles contribuant aux symptômes [29].

La douleur chronique possède de manifestations physiques, sociales et économiques très importantes qui peuvent considérablement détruire la vie des patients. Même si la sensation douloureuse a toujours été le principal motif de consultation, le corps médical, paradoxalement, ne s'est jamais vraiment souciee de la douleur chronique ni de ses répercussions physiologiques et psychologiques. Subséquemment, un faible pourcentage de patients réussissant à obtenir des analgésiques efficaces. Il n'y a pas de médicament spécial pour traiter le syndrome douloureux chronique. Cette situation est frustrante autant pour le corps médical que pour le patient [30]. C'est pourquoi la prise en charge de la douleur chronique s'agit d'une gestion multidisciplinaire et non seulement médicamenteuse.

2.6.2.1. La prise en charge médicamenteuse

Aucun médicament particulier n'existe à ce jour pour traiter spécialement un syndrome douloureux chronique. Ainsi, il n'y a pas une seule façon d'utiliser les médicaments. Cela dépend vraiment de l'engagement total du patient souffrant de ces douleurs et de la procédure envisagée dont il a besoin.

Lors de la première consultation d'un patient, la plupart des médecins suivent l'échelle à trois niveaux de l'OMS (*Figure 7*). On estime qu'une douleur doit être prise en charge selon son intensité, les médicaments du premier palier sont destinés pour traiter la douleur légère, ceux du second palier pour les douleurs modérées, et les opioïdes forts sont réservés aux douleurs intenses, avec ou sans adjuvant. Lorsqu'ils sont utilisés avec des opioïdes, les AINS peuvent également être considérés comme des médicaments adjuvants [27]. Depuis de nombreuses années, les AINS sont utilisés pour la gestion de la douleur légère à modérée, souvent en association avec l'acétaminophène, qui agit au niveau central et inhibe la cyclo-oxygénase (COX) et l'oxyde nitrique (NO) synthase du cerveau. Mais

puisque l'utilisation journalière d'acétaminophène à doses élevées, de 4 g/jour ou plus, peut induire des anomalies hépatiques, et les AINS peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux et peuvent potentiellement induire des hémorragies gastriques, et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, permettant d'éviter ce dernier problème, peuvent entraîner par contre de graves problèmes cardiovasculaires ; un concept important d'analgésie multimodale (équilibrée) a été mis en place [27].

L'analgésie multimodale est bénéfique à la fois pour les douleurs aiguës et chroniques. Elle implique une combinaison rationnelle de plusieurs analgésiques à différents mécanismes d'action pour obtenir une efficacité et/ou une tolérance et une sécurité améliorées par rapport à des doses similaires d'un seul médicament. Ce qui permet d'obtenir un meilleur rapport risques-avantages dans la gestion de la douleur [31]. Les opioïdes faibles combinés à l'acétaminophène peuvent être plus bénéfiques, car plusieurs mécanismes d'action sont utilisés [32, 33]. Ainsi, la combinaison des AINS et de l'analgésie à la morphine offrent des avantages par rapport à la morphine seule [34]. L'analgésie multimodale est également utilisée pour la chirurgie ambulatoire. Ces schémas thérapeutiques doivent inclure des antalgiques non opiacés (anesthésiques locaux, AINS, kétamine, inhibiteurs COX, acétaminophène, agonistes alpha-2, etc.) pour compléter ceux opiacés. Comme cette procédure peut donner de bons effets d'épargne des opioïdes, elle peut entraîner une réduction des nausées, des vomissements, de la constipation, de la rétention urinaire, de la sédation et de la dépression respiratoire [35].

2.6.2.2. La prise en charge non médicamenteuse

Lorsque les traitements ne parviennent pas à faire disparaître une douleur chronique, les professionnels de santé ont la possibilité d'orienter leurs patients vers des structures d'étude et de traitement de la douleur chronique, dont la mission principale est d'appréhender la douleur chronique en prenant en compte les facteurs psychologiques, sociaux et biologiques de la pathologie. Cette prise en charge repose d'abord sur une démarche d'évaluation puis sur un traitement,

souvent multiple, dont l'objectif est la réadaptation. Par exemple, le programme interdisciplinaire de gestion de la douleur chronique (CPMP) de nature multidisciplinaire vise à améliorer le fonctionnement, à réduire ou à éliminer la consommation de médicaments narcotiques, à stabiliser les émotions et à apprendre des techniques cognitivo-comportementales pour faire face à la douleur ainsi qu'à réduire la "pensée inadaptée". De tels programmes enseignent aux patients à gérer et à faire face à la douleur et à ses effets, en combinant l'éducation, le conditionnement physique, le traitement psychologique, la formation à la relaxation et les conseils professionnels [36].

Les candidats potentiels à la chirurgie de la colonne vertébrale, qui souffrent de douleurs chroniques (fibromyalgie par exemple), peuvent être traités efficacement et la chirurgie peut être évitée grâce à la participation à un CPMP, mais il peut être difficile de convaincre de nombreux patients de ce fait, car ils ont l'impression que la chirurgie de la colonne vertébrale est la solution la plus rapide et la plus efficace à leur douleur. L'un des principaux objectifs des programmes de réadaptation est la réduction ou l'élimination des médicaments narcotiques, mais le passage à un de ces programmes exige que le patient s'engage sérieusement et modifie profondément ses habitudes [36]. Par programmes de réadaptation on veut dire : soins physiques, ostéopathie, mésothérapie, techniques corporelles (relaxation, yoga), mindfulness, acupuncture, hypnose, EMDR (Intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires), etc.

En bref, l'éducation du patient, l'amélioration physique et les changements cognitifs peuvent être aussi efficaces pour gérer la douleur chronique que le traitement médicamenteux ou chirurgical. Si le patient peut apprendre à contrôler sa douleur sans chirurgie ni médicaments, le risque de dépendance et de complications physiques et cognitives sera éliminé, avec l'avantage que le patient peut ressentir un grand sentiment d'accomplissement pour avoir surmonté l'utilisation de ces médicaments.

3. L'aspect réglementaire et législatif des antalgiques centraux

La profession pharmaceutique marocaine est née à l'époque du protectorat français. Elle a connu un développement considérable : à partir d'un petit commerce de campagne tenu par des herboristes, les officines sont devenues de véritables petites entreprises gérées par des docteurs en pharmacie. En conséquence, la législation marocaine s'est considérablement développée et la majeure partie de son texte s'est inspirée de la législation française. Cette législation a connu une évolution progressive dictée à la fois par les impératifs du progrès du secteur et par les circonstances et les nécessités de l'époque. C'est en 1960 que fut publiée le dahir du 19 février qui constitua le texte de base et de référence de la pharmacie au Maroc [37].

3.1. La drogue entre l'utilisation et la consommation

Le terme "drogue" désigne une substance, naturelle ou synthétique, capable de modifier l'état de conscience, telles que le cannabis, l'héroïne, la cocaïne, l'opium, l'alcool ou les psychotropes [38]. La curiosité, le désir d'essayer, se divertir et faire la fête aboutissent à l'utilisation continue anormale qui mène finalement à la dépendance. Il y a une différence entre le preneur de drogue et le toxicomane. Les deux se distinguent, car les paradis artificiels ne sont pas les mêmes pour ceux qui les traversent et pour ceux qui s'y installent [39]. Il se produit donc entre le consommateur et le produit consommé un lien artificiel et stupéfiant qui lui épargne au consommateur, les avatars des objets de la vie quotidienne, leur déception, leur inconsistance et leurs désespérants risques de disparition [40].

3.2. Le rôle de la colonisation française

L'histoire de la politique du Maroc en matière de stupéfiants, comme celle de la politique pénale en générale, est liée à la présence de la France dans notre pays durant presque un demi-siècle. La législation marocaine sous la décolonisation concernant le cannabis (Kif), fut, a-t-on dit, un mélange de

prohibition et de tolérance [41]. Toutefois les intérêts fiscaux de la puissance coloniale française, permettent l'instauration jusqu'à 1954 d'une régie marocaine des tabacs et des kifs qui monopolisait le contrôle de la vente d'une substance reconnue par le droit international comme stupéfiant depuis 1925 [42].

A l'indépendance, le Maroc est signataire de toutes les conventions liées au domaine des stupéfiants, qu'il s'agisse de conventions signées et notifiées de succession par la France pendant la période de protectorat, ou de conventions adoptées après l'indépendance. Pour la première catégorie, on rencontre trois conventions et un protocole, pour lesquels la notification de succession du Maroc a été faite le 07 JANVIER 1956 [43] :

- La convention de la Haye du 23 janvier 1912 sur l'opium.
- La convention de Genève du 11 février 1925 sur l'opium.
- La convention de Genève du 13 juillet 1931 dite convention pour limiter la fabrication et réglementer la distribution des stupéfiants.
- Le protocole de Lake Success de New York signé le 11 décembre 1946 et amendement les conventions précédentes.

3.3. L'évolution de la réglementation des substances vénéneuses [44]

Le Dahir du 02 décembre 1922 portant règlement sur l'importation, le commerce, et la détention des substances vénéneuses, a abrogé successivement le Dahir du 28 janvier 1916 visant l'opium et ses alcaloïdes, et l'arrêté viziriel du 13 Avril 1916 complétant le précédent. Ce Dahir, qui a connu plusieurs modifications ponctuelles de ses articles sans envisager une refonte globale, constitue à nos jours l'unique référence, que tout professionnel dans le domaine de la pharmacie, de la médecine, du commerce et de l'agriculture est tenu de connaître et suivre rigoureusement. Il est réparti en 4 titres dont les trois premiers classifient les substances vénéneuses en trois tableaux A, B et C, et le quatrième titre est lié aux dispositions générales. Il comprend actuellement 45 articles, après

l'abrogation des articles de 45 à 49 par le Dahir du 21 Mai 1974, relatif à la répression de la toxicomanie et la prévention des toxicomanes. Plus tard, le Dahir du 17 Mars 1953 est promulgué pour mettre à jour et distinguer les substances vénéneuses en deux sections selon leurs destinations : pour l'industrie, le commerce ou l'agriculture, ou pour la médecine humaine ou vétérinaire.

Ainsi, une série d'arrêtés se succédèrent : 10 Août 1953 ; 11 janvier 1955 ; 11 juillet 1960. Tous abrogés en 1966 par l'arrêté ministériel du 11 mars 1966, qui modifiait et complétait la composition des tableaux A, C et B des substances vénéneuses exonérées des régimes des trois tableaux. Trente ans plus tard, l'arrêté du 03 septembre 1996 est venu abroger et remplacer le tableau B de l'arrêté du 11 mars 1966.

3.4. La classification des substances vénéneuses

3.4.1.L'ancienne dénomination des classements

Le Dahir de 02 décembre 1922, modifié par le Dahir du 17 Mars 1953, comprend 45 articles, dont le premier précise que les substances vénéneuses seront soumises à des régimes différents selon deux classifications :

- La première les divise les substances vénéneuses, de chaque tableau, en deux sections : une pour les produits destinés au commerce à l'industrie ou l'agriculture et l'autre pour ceux destinés à la médecine humaine ou vétérinaire.
- La deuxième précise les trois catégories des substances vénéneuses en tableaux : A (toxiques), B (stupéfiants) et C (dangereux). En mentionnant la division des produits de chaque tableau en deux sections, suivant la classification précédente.

Il faut bien signaler qu'aucun article de ce Dahir ne définit le terme "substance vénéneuse" en général, ni le groupe dans chaque tableau. Même la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, et qui réserve tout un chapitre pour les définitions, ces substances ne possèdent toujours pas de définition [45].

En raison de l'évolution des sciences et de l'émergence de nouvelles molécules chimiques plus actives, ainsi que de la pharmacomanie causée par l'usage des excitants, tranquillisants et autres médicaments de confort, le contenu des tableaux de substances vénéneuses est en croissance continue, dont il a fallu prévenir une utilisation abusive. Cependant, les conséquences ne sont pas satisfaisantes, d'une part la notion de produit "toxique" ou "dangereux" perd sa valeur symbolique devant le prescripteur, le pharmacien, et même le patient, dès lors que la plupart des médicaments entrent maintenant dans ces catégories. D'autre part, le rôle traditionnel du pharmacien se trouve entravé au profit d'une liste d'interdits, à mesure notamment que le tableau C s'étend à des produits qui ne sont pas dangereux lorsqu'ils sont correctement utilisés. Il s'avère nécessaire d'essayer de redéfinir les critères de classification des substances vénéneuses, l'accent ne doit pas être mis sur les différences de toxicité, mais sur la notion de pharmacomanie, tout en tenant compte des conditions et des dangers liés à l'utilisation de la substance [44].

3.4.2. La nouvelle dénomination des classements

Selon l'article L5132-7 du Code de la Santé Publique : " Les plantes, substances ou préparations vénéneuses sont classées comme stupéfiants ou comme psychotropes ou sont inscrites sur les listes I et II par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé" [46].

Tableau III : La nouvelle dénomination du classement des médicaments selon la législation française [47].

Listes	Ordonnance	Durée de Prescription
Liste I ; Toxiques (Tableau A)	Ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire	Renouvelée jusqu'à 12 mois
Liste II ; Dangereux (Tableau C)	Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire	Limitée à 12 mois
Liste des Stupéfiants (Tableau B)	Ordonnance sécurisée à conserver une copie 3 ans par le pharmacien	De 7 à 28 jours selon le médicament

Ce qui classe les stupéfiants dans une liste particulière dite "la liste des stupéfiants", contenant généralement des produits toxiques agissant sur le système nerveux et conduisant à la dépendance. Les listes I et II mentionnées dans l'article L5132-1 comprennent les substances vénéneuses distinguées en "substances toxiques" et les "substances dangereuses" [46, 48].

3.5. Les dispositions réglementaires communes des substances vénéneuses

3.5.1. La détention des substances vénéneuses

Les articles 2 et 26 du Dahir de 1922 relatifs respectivement aux substances du tableau A et B, n'exigent qu'une déclaration au chef des services municipaux ou à l'autorité de contrôle, pour obtenir l'autorisation de détention des substances vénéneuses. Le dépôt du diplôme est nécessaire pour les pharmaciens et les vétérinaires. Ainsi, l'article 50 du Dahir de 22 janvier 2006 portant la promulgation de la loi 17-04, oblige la conservation et la détention des médicaments d'une façon qui empêche leur détérioration, et l'inventaire régulier pour assurer que tout médicament impropre à la vente ou à la consommation va être éliminé. Seuls les personnels de l'établissement ont accès aux produits [45, 49].

3.5.2. L'approvisionnement des substances vénéneuses

En règle générale, le pharmacien est libre de fixer le contenu et le volume de son stock, seule s'impose la nécessité d'un approvisionnement régulier pour assurer les besoins des patients [44]. Pour les stupéfiants, produits du tableau B, des règles particulières d'approvisionnement sont exigées.

La Belladone, la Stramoine, et même le Pavot, entre autres drogues végétales, sont librement et anarchiquement détenus par les herboristes et peuvent être facilement obtenus. Alors que l'article 17 du dahir n°1-59-367 de 19 février 1960 interdit strictement la détention des plantes classées aux différents tableaux de substances vénéneuses [50].

3.5.3.La prescription des substances vénéneuses

Les substances vénéneuses ne peuvent être délivrées que sur prescription ou commande à usage professionnel. Les prescripteurs de ces produits, selon les articles 16, 26, 32 et 33 du Dahir de 1922, sont les suivants : médecins, vétérinaires, chirurgiens-dentistes, sages-femmes diplômées [45]. Ces dernières ne peuvent prescrire que des produits limités dans une liste toujours pas fixée par la loi, comme prévu par l'article 16 du Dahir de 1922 [44].

3.5.4.L'ordonnance à substances vénéneuses

L'ordonnance comportant des substances vénéneuses selon l'article 17 du Dahir de 1922 doit mentionner ces éléments : la date de la prescription, le nom, la signature et l'adresse du prescripteur, les doses écrites en toute lettres, et le mode d'administration [45]. Cet article est relatif uniquement aux produits du tableau A destinés à la médecine humaine, l'article 34 est relatif aux produits du tableau B, alors qu'aucun article ne s'intéresse aux produits du tableau C [44].

3.5.5.Les enregistrements associés au pharmacien

- **Les enregistrements sur le registre de vente**

Selon mes articles 6, 19, 27 et 37 du Dahir, tout enregistrement sur le registre de vente ou l'ordonnancier, doit être fait de suite, sans aucun blanc, rature ni surcharge, et au moment de la livraison, en attribuent un numéro d'ordre aux produits inclus dans une même livraison. On note ainsi : le nom et l'adresse du prescripteur, la date de la délivrance, le nom et la quantité délivrée du médicament. Le nom du patient peut être mentionné facultativement [45].

- **Les enregistrements sur l'ordonnance**

Selon l'article 19, le pharmacien doit apposer sur l'ordonnance délivrée : le numéro d'enregistrement sur le registre, la date de délivrance, et le timbre de l'officine [45].

- **Les enregistrements sur le conditionnement du produit**

L'article 20 oblige que le nom, l'adresse du pharmacien et le numéro d'ordre de l'inscription sur le registre apparaissent sur ce conditionnement [45].

3.5.6.L'étiquetage des substances vénéneuses

L'étiquetage spécial qui caractérise les substances vénéneuses vise à attirer l'attention de l'utilisateur sur les précautions qui doivent être prises. Les articles 4, 20, 31 et 36 précisent les modalités d'étiquetage des préparations et produits relevant des substances vénéneuses, alors qu'il n'y a pas de précision pour les spécialités pharmaceutiques. L'étiquetage des différents tableaux n'a en commun que les informations qu'y figurent : nom de la substance, nom et l'adresse du pharmacien, et numéro d'enregistrement sur le registre [45].

3.6. Les dispositions réglementaires spécifiques aux stupéfiants

3.6.1.L'approvisionnement des stupéfiants

L'article 32, indique que l'acquisition des substances inscrites au tableau B nécessite un bon de commande, daté, signé par l'acheteur, indiquant son nom, sa profession et son adresse et énonçant en toute lettre la quantité de substance demandée, mais ne parle pas du carnet à souche [45].

3.6.2.La détention des stupéfiants

L'article 31 précise que ces substances doivent être conservées dans des armoires fermées à clef ne contenant que les substances du tableau A et B, et toute quantité trouvée en dehors des dites armoires sera saisie [45].

3.6.3.L'étiquetage des stupéfiants

L'article 31, en faisant renvoi à l'article 4 du même Dahir précise qu'ils auront le même étiquetage que ceux du tableau A : étiquette rouge-orangé avec la mention "poison" sur une bande de la même couleur. Il ne donne aucune précision pour les spécialités pharmaceutiques [45].

3.6.4.La prescription des stupéfiants

La prescription des stupéfiants doit être sur feuillet extraite d'un carnet à souches, ou ordonnance à souche. Selon l'article 34 du Dahir de 1922 et l'Arrêté du ministre de la santé du 14 janvier 1957, l'ordonnance doit porter : le nom, l'adresse et la signature du prescripteur, le nom et l'adresse du malade, la date de la prescription, le mode d'emploi et la posologie du médicament indiqués en toute lettre. Il faut signaler que les feuillets du carnet à souche sont de couleurs différentes, selon que le prescripteur exerce dans un établissement public, en couleur rose, ou privé, en couleur verte [45, 51].

3.6.5.La durée de prescription et renouvellement de l'ordonnance

La règle de sept jours, mentionnée dans l'article 34, oblige les prescripteurs et les pharmaciens de la respecter. L'article 33 interdit le renouvellement d'une ordonnance prescrivant des substances de tableau B. Le Maroc n'a pas encore adopté la possibilité de prolonger la durée de prescription à 14, et 28 jours, cette durée restreinte de 7 jours pose une contrainte à la prescription des antalgiques majeurs, produits morphiniques classés comme stupéfiants, pour le traitement des douleurs intenses post-opératoires ou celles liées au cancer [44, 45].

3.6.6.L'exécution de la prescription et formalités ultérieures

Au Maroc, après la délivrance de l'ordonnance, le pharmacien doit la transcrire sur l'ordonnancier comme il est prévu par l'article 19. L'ordonnance est ensuite revêtue des éléments cités au 5^{ème} alinéa de l'article (date, numéro d'ordre de l'ordonnancier, timbre de l'officine), et il doit la conserver pendant trois ans pour toute réquisition des autorités de contrôle. Il doit également rendre au client une copie revêtue de mêmes mentions. L'enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si celui-ci n'est pas le malade, et vérification de son identité par le pharmacien ne sont pas précisés explicitement dans le Dahir [45].

3.6.7.La comptabilité des stupéfiants

Le pharmacien est obligé à tenir une comptabilité rigoureuse des produits du tableau B. L'article 27 précise que le pharmacien doit inscrire, sur un registre spécial des substances du tableau B, tout achat ou cession, même à titre gratuit de ces substances. Ce registre comportant l'inscription des entrées et des sorties, qui peut se faire mensuellement par relevé totalisé des quantités des substances qui figurent sur l'ordonnancier pendant ce mois, avec les autres renseignements qui y figurent. Ce registre doit être maintenu avec l'ordonnancier pendant dix ans. Les substances en nature, qui servent à la fabrication des préparations magistrales ou officinales, sont portées en sortie au moment de leur utilisation, sur le même registre, on y indiquant la désignation et la quantité [45].

Il est prévu en pratique que les périmés restent en comptabilité dans le registre, et doivent être conservés, séparément, dans la même armoire fermée à clef des stupéfiants. Les stupéfiants retournés par les patients doivent être détenus par le pharmacien sans les réintégrer à la comptabilité. Seul l'inspecteur de la santé peut procéder à la destruction des stupéfiants dans les deux cas précédents. Le document attestant la destruction doit être conservé dix ans par le titulaire [44].

3.7. La législation pharmaceutique marocaine moderne

L'aspect actuel de la législation marocaine du domaine pharmaceutique, est le fruit d'une évolution remarquable ayant naissance à la période du protectorat français [37]. Cette évolution permanente est la mission du Ministère de la Santé par la mise à jour de l'arsenal juridique national dans le domaine du médicament et de la pharmacie, en assurant le renforce et l'application des textes législatifs et des dispositions réglementaires en matière d'enregistrement et de contrôle de qualité des médicaments modernes et traditionnels. Tout en se dotant des moyens humains et matériels nécessaires pour mener ces activités, et se veiller à l'élaboration de la législation et de la réglementation relative à la recherche biomédicale, en garantissant la protection des personnes qui y participent [52].

4. L'opium et ses dérivés

4.1. L'évolution historique

La morphine est un analgésique central utilisé depuis des milliers d'années, considéré comme référence dans le traitement des douleurs cancéreuses. Pour apporter un éclairage nouveau à notre pratique quotidienne, il est donc significatif de revoir l'histoire de ce principe actif, indissociable de celle du pavot et de l'opium. En effet, la morphine découverte en 1803 n'est autre que le principal alcaloïde de l'opium, lui-même sève séchée d'une plante végétale : *Papaverum somniferum* [53].

4.1.1.L'histoire de la douleur et de l'analgésie [54]

- ~ 6000 av. J.-C. - L'Analgésie Traditionnelle

Les habitants de la vallée de Nanchoc, au Pérou, sont les premiers consommateurs connus de cocaïne. Des preuves archéologiques suggèrent qu'ils mâchaient des feuilles de coca avec de la chaux vive pour accélérer la libération de la drogue, un analgésique traditionnel.

- ~ 2250 Av. J.-C. - L'ordonnance la Plus Ancienne

Une tablette d'argile babylonienne conseille de traiter la douleur d'un "ver dentaire" fousseur, qui serait à l'origine des caries, en bouchant le trou avec du mastic de gomme et des graines d'Henbane en poudre, *Hyoscyamus niger*. Il s'agit de la plus ancienne prescription écrite (ordonnance) connue d'un analgésique.

- ~ 2000 Av. J.-C. - Les Origines des Douleurs

Les Mésopotamiens et les Égyptiens reconnaissent différents types de douleurs, comme les brûlures et les coups de couteau. Lorsqu'il n'y a pas de blessure évidente, la douleur est attribuée à des démons, des fantômes ou des dieux. En pensant que ceux-ci attaquent en touchant ou en frappant le corps, ou en entrant par les oreilles et les narines. Les médecins utilisent parfois des narcotiques tels que l'opium ou la plante toxique Henbane pour soulager la douleur, mais le traitement consiste principalement en des prières.

- ~ 410 Av. J.-C. - La Médecine Hippocratique

Le médecin grec *Hippocrate* et ses disciples rejetaient les causes surnaturelles de la douleur, arguant qu'il s'agit d'un symptôme de maladie. La médecine d'*Hippocrate* considère la douleur comme un indice utile de ce qui ne va pas chez le patient. Parmi les textes connus sous le nom de "Corpus d'*Hippocrate*" figurent des instructions dans l'art du diagnostic. En tête de liste des questions que les médecins devaient poser à leurs patients figurent les questions familières "Avez-vous mal ?" et "Où avez-vous mal ?"

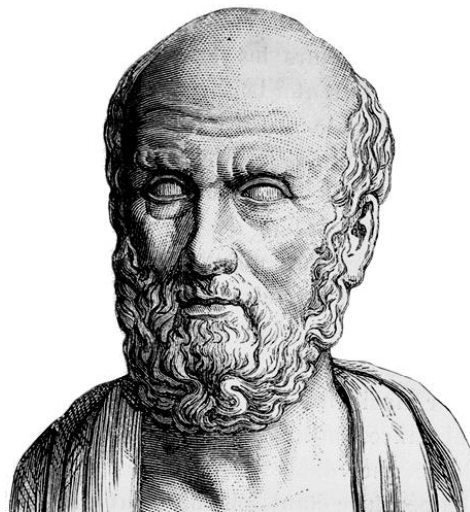


Figure 8 : Hippocrate (460-370 av. J.-C.), le père de la médecine.

- 47 - Bright Spark

Le médecin romain *Scribonius Largus* prescrivait l'électrothérapie pour les maux de tête. Dans son texte médical "Compositiones", il recommande de placer le rayon électrique "*Torpedo marmorata*" sur le front ou sous les pieds, pour décharger son électricité "jusqu'à ce que les sens du patient soient amoindris".

- 1664 - Les Voies de la Douleur

Le philosophe français *René Descartes* propose des voies spécifiques de la douleur, du point d'origine au cerveau ; le concept tient la route depuis 300 ans. Il en illustre le mécanisme dans son livre "Traité de l'Homme" : un garçon dont le pied est près d'une flamme est frappé par des "particules de feu", qui parcourent

un nerf jusqu'à la moelle épinière, puis jusqu'au cerveau, où se trouve son âme. L'âme transforme les signaux en une perception de la douleur, libérant des "esprits animaux" qui parcourent les nerfs jusqu'à la jambe, la poussant à bouger. Le livre est publié à titre posthume afin que *Descartes* puisse éviter la colère de l'Église, qui enseigne que la douleur est un don de Dieu.



Figure 9 : René Descartes (1596 - 1650), mathématicien, physicien et philosophe français, et l'illustration de la voie de la douleur dans son "Traité de l'Homme" 1664 [55].

- 1798 - L'Antalgique Gazeux

Le chimiste anglais *Humphry Davy* a remarqué que l'inhalation d'oxyde nitreux engendre un fou-rire et une sensation de vertige, en soulageant également l'agonie d'une dent de sagesse en éruption. "La douleur a toujours diminué après les premières quatre ou cinq inspirations", dit-il. Plus tard, *Davy* rapporte comment un mélange d'oxyde nitreux et d'oxygène provoque une perte de conscience réversible chez les animaux. Il suggère l'utilisation du gaz pendant les opérations chirurgicales. L'idée de l'anesthésie gazeuse languît jusqu'aux années 1840.



Figure 10 : Humphry Davy (1778 - 1829), physicien et chimiste britannique.

- 1805 - L'Opium et la Morphine

L'opium, la gomme laiteuse extraite des gousses de pavot non mûres était utilisée pour atténuer la douleur depuis la préhistoire, mais malgré des préparations améliorées (comme le laudanum), la puissance variable des produits à base de plantes rendait leurs effets imprévisibles. La morphine, son principe actif isolé par le pharmacien allemand *F. Sertürner* (*Figure 24*), est dix fois plus puissante et plus fiable que l'opium, ce qui en fait un pilier du soulagement de la douleur.

- 1864 - La Causalgia

Pendant la guerre civile américaine, *Silas Weir Mitchell* et deux collègues chirurgiens ont identifié une forme atroce de douleur chronique qui provient de nerfs périphériques endommagés, une maladie que *Mitchell* appelle la causalgie (syndrome de douleur régionale complexe actuellement). Même les blessures mineures provoquent une douleur brûlante insupportable, que les soldats comparent à une "lime brûlante qui ronge la peau". Ils deviennent hypersensibles au moindre contact ; exposition à l'air ou à la chaleur, ou même le bruit d'un journal qui bruisse, aggrave la douleur. Certains souffrent encore des décennies plus tard.

- 1898 - Le Procès par Epreuve

Le chirurgien allemand *August Bier* prouve l'efficacité de l'anesthésie rachidienne. Il administre de la cocaïne à son assistant par une ponction lombaire, puis brûle et martèle ses jambes, pour finir par une torsion et un écrasement des testicules. L'assistant ne ressent rien, jusqu'à ce que l'anesthésie se dissipe.

- 1899 - L'Aspirine de Bayer

L'entreprise allemande *Bayer* crée l'aspirine. Ce médicament trouve son origine dans un vieux remède contre les douleurs : l'écorce de saule. L'écorce en poudre contient la salicine, un analgésique, que *Bayer* modifie pour créer l'acide acétylsalicylique, moins toxique. L'aspirine est aujourd'hui l'un des médicaments les plus utilisés au monde.



Figure 11 : Publicité dans le journal "NEW YORK TRIBUNE" pour l'Aspirine de Bayer (Avril 1918) [56, 57].

- 1906 - Le Système d'Alarme, les Nocicepteurs

Le neurophysiologiste britannique *Charles Sherrington* propose l'existence de nocicepteurs, des nerfs spécialisés qui détectent des stimuli potentiellement nocifs, tels que les températures extrêmes. Si l'intensité est suffisante pour provoquer une blessure, les nerfs transmettent un signal de douleur au cerveau.

- 1936 - La Première Clinique de Traitement de la Douleur

L'anesthésiste *Emery Rovenstine* crée la première clinique de la douleur à l'hôpital *Bellevue* de New York, où il est le pionnier de nouvelles méthodes de blocage des nerfs. Des injections d'anesthésiant dans les nerfs soulagent la douleur de l'angine, de la sciatique, de la névralgie et de certains cancers.

- 1965 - La Théorie du Gate-Control

Le psychologue *Ronald Melzack* et le neuroscientifique *Patrick Wall* proposent leur théorie du "Gate-Control" de la douleur. Ils suggèrent que la moelle épinière possède un mécanisme de "porte" : les messages provenant de la source, des autres nerfs et du cerveau convergent pour déterminer si la porte s'ouvre pour permettre aux messages de douleur d'atteindre le cerveau ou si elle se ferme pour

les empêcher. Cela suggère que la perception de la douleur est influencée par une combinaison de facteurs physiologiques et psychologiques, tels que l'humeur. Bien que les détails de leur mécanisme s'avèrent plus tard imparfaits, la théorie révolutionne le domaine.

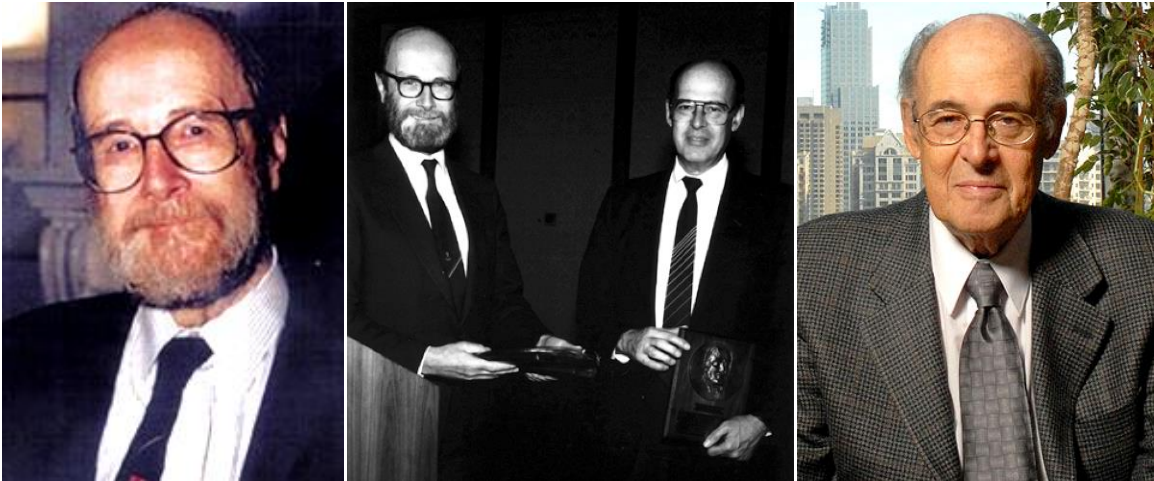


Figure 12 : Patrick David Wall (1925 - 2001), et Ronald Melzack (1929 - 2019).

A gauche, P. Wall neuroscientifique Britannique. A droite, R. Melzack psychologue et chercheur Québécois [58, 59] En milieu, les deux recevant prix à la réunion annuelle de 1989 de l'American Society of Regional Anesthesia [60].

- 1973 - Les Endorphines

Des chercheurs américains découvrent un récepteur dans le cerveau par lequel la morphine exerce ses effets. Cela suggère que les drogues opiacées agissent en imitant les analgésiques naturels fabriqués par le corps. Deux ans plus tard, des biologistes britanniques découvrent les enképhalines, un groupe d'opioïdes endogènes, ou endorphines. Les endorphines font partie du mécanisme naturel de l'organisme pour gérer la douleur, fournissant une analgésie en réduisant la perception de la douleur.

- 1991 - L'Imagerie et la Douleur

Les techniques de neuro-imagerie révèlent que la douleur est traitée en parallèle dans plusieurs zones du cerveau. La tomographie par émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont depuis lors permis de mieux comprendre ce phénomène, ainsi que la manière dont la perception de la douleur est influencée par l'émotion, l'expérience et l'attente.

Certains pensent que ces techniques pourraient permettre la mesure objective de la douleur et de distinguer la douleur physique de l'émotionnelle. Tout en aidant dans la recherche de nouveaux médicaments pour la douleur chronique.

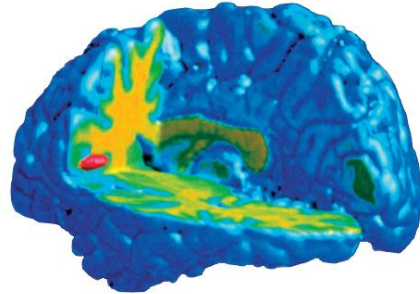


Figure 13 : Réponse du cerveau à la douleur est représentée en rouge (TEP) [54].

- 2004 - Le Drainage du Cerveau

Il a été démontré que les personnes souffrant de douleurs dorsales chroniques perdent jusqu'à 11% de leur tissu [61]. Des études ultérieures ont montré que d'autres causes de douleurs chroniques, telles que les maux de tête persistants et le syndrome du côlon irritable, entraînent également un rétrécissement de la matière grise.

- 2014 - Le Retour au Futur

Un analgésique est découvert dans l'herbe *Corydalis yanhusuo*, utilisée depuis des siècles en Chine pour traiter les maux de dos. Le composé, la déhydrocorybulbine, se lie aux récepteurs de la dopamine et offre un soulagement à plus long terme que les médicaments opiacés.

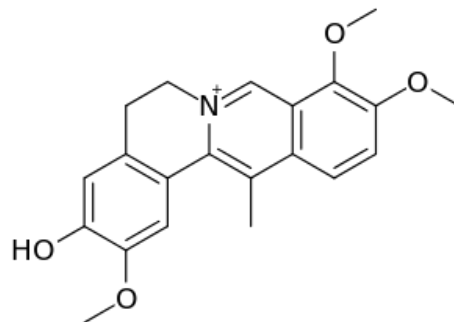


Figure 14 : *Corydalis yanhusuo* (à gauche). Formule semi développée du Déhydrocorybulbine (à droite).

- 2015 - L'impact du Sexe sur la Perception de la Douleur

Les chercheurs constatent une différence fondamentale dans la façon dont les souris mâles et femelles traitent la douleur, ce qui contribue à expliquer pourquoi l'homme et la femme semblent ressentir la douleur différemment [62]. Les femmes sont plus sensibles à la douleur que les hommes, sont plus susceptibles d'avoir des douleurs chroniques et réagissent différemment à certains antalgiques. Des études antérieures ont montré que les microglies des cellules immunitaires jouent un rôle clé dans la perception de la douleur, mais on constate aujourd'hui que cela n'est vrai que chez les hommes. Chez les souris femelles, cette fonction est assurée par les lymphocytes T [54].

Les différences entre les sexes en matière de douleur et d'analgésie sont réelles et robustes. *Jeffrey Mogil* l'a découvert à l'université, plus ou moins par hasard : une réanalyse occasionnelle des données d'une expérience a révélé que le médicament qu'il étudiait, avec ses collègues, fonctionnait complètement chez les souris mâles mais pas du tout chez les femelles. Pourtant, 25 ans plus tard, malgré une abondance de preuves et même un changement dans les directives de recherche préclinique, de nombreux chercheurs sur la douleur n'incluent toujours pas les animaux femelles dans leurs études [63]. Les données montrent que les femmes sont plus sensibles et moins tolérantes à la douleur [64].

Toutefois, cette différence quantitative entre les sexes en matière d'intensité de la douleur est beaucoup moins importante que les preuves émergentes de différences qualitatives entre les sexes dans le traitement de la douleur. Elles ont démontré, par exemple, que dans la moelle épinière, les rongeurs mâles et femelles traitent la douleur par des cellules immunitaires entièrement différentes : la microglie chez les rongeurs mâles et les cellules T chez les femelles [62]. De telles différences qualitatives entre les sexes peuvent être observées presque partout : inhibition de la douleur induite par le stress, effets des gènes sur la douleur, modulation sociale de la douleur, et mémoire de la douleur [65].

4.1.2.Histoire de l'Opium [53]

Depuis des milliers d'années, l'opium fascine les gens et interroge les scientifiques, en ouvrant la voie à la connaissance moléculaire du cerveau, à la compréhension de la douleur et à la maîtrise de ses méthodes de traitement. Mais l'opium est aussi une drogue qui peut conduire à la toxicomanie [53]. L'origine géographique du pavot à opium n'est pas bien connue, mais peut être estimée d'après les indices archéologiques laissés. La diffusion du pavot a grandement bénéficié de la migration humaine d'ouest en est, d'Europe ou d'Asie Mineure. Et les Arabes qui ont été les principaux épandeurs de la plante et de ses usages [66].

- Une Origine Européenne

Des graines et des capsules de pavot à opium, datant de plus de 4000 ans, ont été retrouvés dans les cités lacustres du lac de Neuchâtel en Suisse. Ainsi, le site de Cueva De Los Murcielagos en Espagne a révélé des capsules estimées à environ 3100 av. J.-C.

- Une Origine de l'Asie Mineure - Les Sumériens et la Plante de la Joie

Une des tablettes sumériennes, écrites vers 2100 av. J.-C. et découvertes en 1948 à Nippour, comporterait une référence au pavot à opium, le qualifiant de "plante de la joie" ou "Hul-Gil". L'écriture en cunéiforme décrit la cueillette matinale du suc de pavot. Représentant ainsi le premier recueil connu de ses formules végétales (suspension, décoction, onguent). Selon ces tablettes, le pavot à opium serait originaire d'Asie Mineure. Il est probable que le pavot et l'opium faisaient partie des échanges commerciaux des Sumériens avec l'Inde et l'Égypte.

- Les Assyriens

Environ 1000 ans av. J.-C., les Assyriens connaissaient la vertu dormitive du pavot. Un bas-relief de l'époque de *Tiglath Pileser* montre un roi qui tient un lotus blanc dans sa main gauche, et un autre personnage se tient couché, et au-dessus, un prêtre qui tient un bouquet de têtes de pavot.

- Les Égyptiens et les Premiers Textes de Lutte Contre la Douleur

Selon le fameux papyrus d'*Ebers* datant de 1600 ans av. J.-C. découvert à Louxor, les Egyptiens de la Haute Antiquité connaissaient l'usage de l'opium non seulement pour ses vertus analgésiques, mais aussi en tant que sédatif. Ainsi, sur un fragment de papyrus consacré à une circoncision, existe le souci de soulager le patient à l'aide d'une décoction à base d'opium et de feuilles de coca.

Des jarres contenant des graines de l'opium thébaine ont été découvertes parmi les offrandes funéraires dans une tombe royale. Ce qui confirme que les Egyptiens faisaient commerce de cet opium dont la réputation était assurée au XIII^e siècle av. J.-C. Le nom de thébaïne, alcaloïde d'opium, viens de Thèbes.

- Les Grecs, Pères de la Médecine Moderne

Les médecins grecs et latins des premiers siècles de notre ère connaissaient les pouvoirs narcotiques du pavot. C'est la plante symbole de *Déméter*, déesse de la fécondité. Les dieux *Hypnos* (le sommeil), *Thanatos* (la mort) et *Nyx* (la nuit) sont également ornés de guirlandes de pavot ou en tiennent entre les mains. Le pavot figure également sur les monnaies grecques.



Figure 15 : Déméter, la déesse de l'agriculture et des moissons dans la mythologie grecque [67].

Héraclite de Tarente (550-480 av. J.-C.), médecin de *Philippe de Macédoine*, diffuse l'opium dans tout le monde grec comme anti-douleur. Son fils, *Alexandre le Grand*, emporte l'opium avec ses troupes jusqu'en Asie centrale puis en Inde, et l'utilise pour calmer ses migraines. *Hippocrate*, fils d'*Héraclite*, fut le premier à consigner les propriétés narcotiques de l'opium : "Mécon Hypnoticon". Il indique l'usage médicinal du méconium, et attribue au pavot blanc des effets curatifs dans les maladies de l'utérus ainsi qu'une action constipante. Toutefois, il ne lui reconnaît pas de propriété analgésique [68].

Au cours du premier siècle de notre ère, le médecin grec *Dioscoride Pédanios*, successeur spirituel d'*Hippocrate*, décrit le pavot avec précision dans son fameux "De Materia Medica". En distinguant, d'un point de vue chimique, la plante elle-même de son latex, seul efficace. Il qualifie l'opium de "liqueur la meilleure". Il crée le "diacode" qui est le premier sirop d'opium.

- Les Romains et la Célèbre Thériaque

Virgile le poète latin (70-19 av. J.-C.) décrit le pouvoir narcotique du pavot dans son œuvre "les Géorgiques", ainsi que dans son épopée "l'Énéide". *Aulus Cornelius Celsus* (25 av. J.-C. - vers 50 apr. J.-C.), prodigue une médecine proche, mais vulgarisée, du "Corpus Hippocratique", qui considère la douleur comme un signe important pour le pronostic des maladies en exposant avec forces détails les divers remèdes possibles. Et son encyclopédie "De Re Medicina" comprend huit tomes dont le cinquième est entièrement consacré aux médicaments.

Le médecin grec *Claude Galien* (129-216) [69], a codifié l'emploi de toutes ces plantes, en mettant au point un nombre considérable de formulations magistrales à peine complétées et modifiées jusqu'à la fin du XVIII^e siècle. Il qualifie l'opium d'anodin, désignant les remèdes calmants les douleurs ("a" privatif, "odyn" douleur en grec) et le classe parmi les "substances froides" dans une représentation de la santé et de la maladie par quatre humeurs ; sang, bile, phlegme et atrabile,

correspondants aux chaud et froid, humide et sec. Les principes de traitement dans ce système de valeurs consistent à traiter le mal par son contraire. L'opium est entré en Europe surtout grâce à la thériaque de *Galien*, considéré comme remède universel qui pouvait tout guérir [70]. L'histoire de la thériaque a plus de 2000 ans et est intrinsèquement liée à celle de l'opium médicinal [71].

Plinie l'Ancien consacre une encyclopédie aux plantes médicinales, dont il nous apprend que l'emploi de l'opium était déjà controversé dans l'antiquité, en l'utilisant comme un poison mortel. Mais aussi utilisé en application locale ou en pastilles à prendre dans du lait pour dormir. Dans son livre, *Plinie* a bien détaillé la cueillette du suc de pavot et ses effets selon la dose prise [72]. Il a répertorié 37 remèdes au pavot, dont 11 contiennent spécifiquement du *Papaverum somniferum*. Ces préparations sont prescrites pour soulager les yeux, le mal de tête et la goutte.

Dans l'année 312 en Rome Impériale, il existait plus de 800 boutiques vendant de l'opium dont le prix était fixé par décret de l'empereur. La chute de l'empire romain au milieu du 5^e siècle a causé la disparition d'une bonne part du savoir accumulé par les Sumériens, les Égyptiens, les Grecs et les Romains. Beaucoup de manuscrits précieux sont conservés et copiés par les monastères en Europe. Mais ce sont les Arabes qui ont transmis l'essentiel des connaissances actuelles sur ce savoir, en gardant vivantes les médecines grecque et romaine.

- Les Arabes Assurent la Diffusion de l'Opium vers l'Inde et la Chine

Durant l'âge d'or de l'Islam (800 à 1100 après J.-C.), des médecins érudits rédigeaient formulaires et traités en puisant dans la "Materia Medica" gréco-romaine. *Avicenne (Ibn Sinâ)*, est un médecin, philosophe et alchimiste persan (980-1037) qui est un des plus grands commentateurs d'*Aristote* au Moyen Âge. Il s'intéressait à la traduction et le résumé des œuvres d'*Hippocrate* et de *Galien* qu'il annotait fidèlement. Son œuvre, "Canon de la Médecine" (*Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb*) sera traduite en latin dès le 15^e siècle puis diffusée dans toute l'Europe où elle reste

l'une des références médicales jusqu'au XVII^e siècle. Il qualifie l'opium de remède engourdissant. Contrairement à *Galien*, il considère l'opium, et les médications bloquant la douleur, comme des médications réchauffantes et drainantes.



Figure 16 : Le médecin persan Abu 'Ali al-Husayn Ibn Abd Allah Ibn Sina, ou Ibn Sīnā, dit Avicenne (980-1037).

À cette époque, l'opium était accessible dans les apothicaires arabes. Moins familier que le cannabis, l'opium a toutefois une large place dans la pharmacopée arabe. Ainsi, le développement de son commerce, puis la culture du pavot, par le monde islamique, ont favorisé sa diffusion vers l'Inde et la Chine. Et la prohibition édictée par le Coran contre l'usage des boissons fermentées, a ensuite contribué à répandre l'usage de l'opium.

- La Chine et L'opiomanie de Masse

En Chine, l'usage de l'opium était inconnu avant la dynastie Tang (en 618), où il a été découvert suite d'échanges avec l'Inde. Le pavot, dit "ying su", est mentionné pour la première fois, au début du VIII^e siècle, par *Cheu Tsang Chi* dans son "Traité de Botanique", où il décrit la fleur du pavot. Mais, ce n'est que vers 973 qu'il est parlé de l'emploi médical de l'opium dans "Les Trésors de l'Herboriste". *Su Sung* en 1057 dans son "Traité de Botanique", souligne que la décoction des graines de pavot peut procurer une douce somnolence, et c'était la seule utilisation de l'opium connue en Chine à cette époque [53]. Bien plus tardivement est apparue la différence entre l'extrait du pavot et l'extrait de l'opium. Au XV^e siècle, le médecin *Lin Hung* a qualifié le suc lui-même comme un excellent remède contre toutes

espèces de douleurs. Dans ses écrits, *Wang Hi* fait la première description du mode de scarification des capsules, selon la coutume arabe.

Le pavot et l'opium occupent un article dans le livre de la "Matière Médicale" publié en 1578 par le médecin *Li Shi Chang*, où il distingue 3 périodes dans leur histoire : La première durant laquelle la graine seule était employée. La seconde où les propriétés médicales des décoctions de la capsule ou de la plante entière sont connues. Et la troisième époque, où apparaît l'opium véritable, importé par les Mahométans nommé "Afu Yung" et "Ya Pien". Il s'est répandit très rapidement, comme remède des dysenteries et des diarrhées rebelles. Il convient d'ajouter une quatrième période durant laquelle l'usage de fumer se propage dans le peuple et substitue la méthode musulmane d'avalier l'opium pur ou mélangé au chanvre.

À partir du XV^e siècle débute le commerce de l'opium, et l'expansion de l'Occident vers l'Asie en créant les "routes de l'opium", qui sont un élément important du commerce des épices. L'Espagne, le Portugal puis l'Angleterre et la Hollande deviennent les organisateurs du marché de l'opium. De façon que les Espagnols et les Hollandais importent vers l'Asie la culture du tabac d'Amérique et l'usage de la pipe. Ce qui a engendré une culture intensive du pavot qui a envahi toute l'Asie du sud-est, en plus d'un nouveau mode de consommation de cette drogue en fumant le tabac imprégné d'opium de meilleure qualité avec une teneur élevée en morphine. Ces deux éléments ont causé un choc culturel duquel va naître la première toxicomanie de masse de l'histoire humaine, 120 millions d'opiomanes en Chine. Par conséquence, le pavot et l'opium changent de statut pour devenir synonymes de toxicomanie, de vice et de luxure. La Chine se défend en déclenchant successivement les deux guerres de l'opium contre l'Angleterre (1839-1842 puis 1856-1858), et qui ont mis l'empire chinois à genou et le commerce de l'opium s'est légalisé [73, 74]. Des années plus tard viennent les conférences de Shangaï (1909) et de La Haye (1912), ainsi que la décolonisation, pour que la prohibition de l'opium non médical soit effective.

- L'Europe et la Diffusion de l'Opium Médicinal

Pendant de nombreux siècles, les soins étaient dispensés dans les couvents qui possèdent un jardin botanique et une pharmacie, qui n'est qu'une simple armoire au sein de laquelle l'opium occupe une place centrale [75]. Au XII^e siècle, le commerce connaît un essor remarquable, ce qui a séparé l'exercice de la médecine de celui de la pharmacie. En effet, dès 1220, à Paris une ordonnance du roi a libéré le médecin des tâches limitantes, tel l'usage du pilon et du mortier.

En 1258, *Saint Louis* donne un statut aux apothicaires, qui est renforcé par le Roi *Jean Le Bon* en 1339. Pendant tout le Moyen Âge, les apothicaires usaient largement l'opium contenu dans la fameuse thériaque dont la popularité est croissante. À la fin du Moyen Âge, détenteurs de drogues rares et prestigieuses, membres d'une corporation influente, les officines ont devenu de hauts lieux de rencontre où les discussions brillantes concurrencent les consultations médicales. Le prestige de la thériaque au XIV^e était à son apogée, elle a été préparée en commun et en place publique pour éviter les falsifications. La dernière préparation publique de la thériaque avait lieu en septembre 1790, au lendemain de la révolution Française. Mais elle a continué d'être consommée jusqu'à la fin du XIX^e siècle, malgré le développement des sciences médicales.



Figure 17 : La préparation en public de la Thériaque.

Un dessin de l'artiste italien Aleardo Terzi (1870–1943) montrant des apothicaires et des inspecteurs examinant les processus de préparation de la thériaque sous le regard d'un public au-dessus [76].

Les "receptes" sont des ordonnances écrites dont l'emploi s'est établi depuis le XIV^e siècle à nos jours. Elles sont indispensables, de telle façon que la nature des ingrédients prescrits, ainsi que leurs proportions, doivent être strictement respectées par l'apothicaire. Le "qui pro quo", la substitution d'une drogue par une autre, est interdite sans l'autorisation du médecin [75].

L'essor de l'imprimerie en XV^e siècle a encouragé la prolifération des remèdes à base d'opium, suite à la propagation à travers l'Europe des œuvres imprimées de *Galien*, *Avicenne*, *Dioscoride*. Les formules de divers médicaments, énumérant les ingrédients et les dosages, ont été normalisés dans ce qui va devenir la "Pharmacopée".

- Paracelse et les Prémices de la Chimie

L'alchimiste suisse *Paracelse* (*Phillipus Aureolus Theoprastus Paracelsus Bombastus de Hohenheim*, 1493-1541) réalisait des cures merveilleuses à l'aide de l'opium, en contribuant au développement d'opio-phagie chronique. Pour soulager les malades et les blessés, il a utilisé l'extrait de pavot comme produit de base du "Spécific Anodin", sa préparation miraculeuse et compliquée dont il a gardé jalousement le secret. On y retrouve des produits rares et précieux tels le corail pulvérisé, la poudre de perles et l'extrait d'or.

La "Pharmacopoeia Londinensis" ou Pharmacopée de Londres est apparue pour la première fois en 1618. Les principaux remèdes présentés sur cette édition, et dans lesquelles l'opium figure : méconium, thériaque, diascordium, mithridate, philonium et diocodium.

L'expérimentation animale pour l'étude de l'opium a eu lieu au cours du XVII^e siècle [77]. La "Diatessaron" ou thériaque des pauvres apparaît également à cette époque, ne contenant que quatre ingrédients, dont l'opium, en une formule simplifiée qui permet sa fabrication avec un coût modeste tout en conservant ses principales propriétés [71].

- Le Laudanum de Thomas Sydenham

A la fin du XVII^e siècle, vers 1660, une véritable industrie se développe sous la direction du médecin anglais *Thomas Sydenham* (1624-1689), qui a éliminé les composants onéreux du "Spécific Anodin" de *Paracelse* pour ne garder que l'essentiel, dont l'opium. Livrant par la fin le "Laudanum", utilisé pour soulager les douleurs ulcéreuses dont souffre le cardinal de Richelieu et plus noblement, encore, les atrocités hémorroïdaires de sa majesté le roi *Louis XIV*. Son produit avantageux est une teinture alcoolique d'opium safrané et parfumé à la cannelle ou au girofle. Il a été utilisé au XIX^e siècle comme apéritif très apprécié. En même temps, il se répandait un usage chronique d'opium étant à l'origine de toxicomanie.

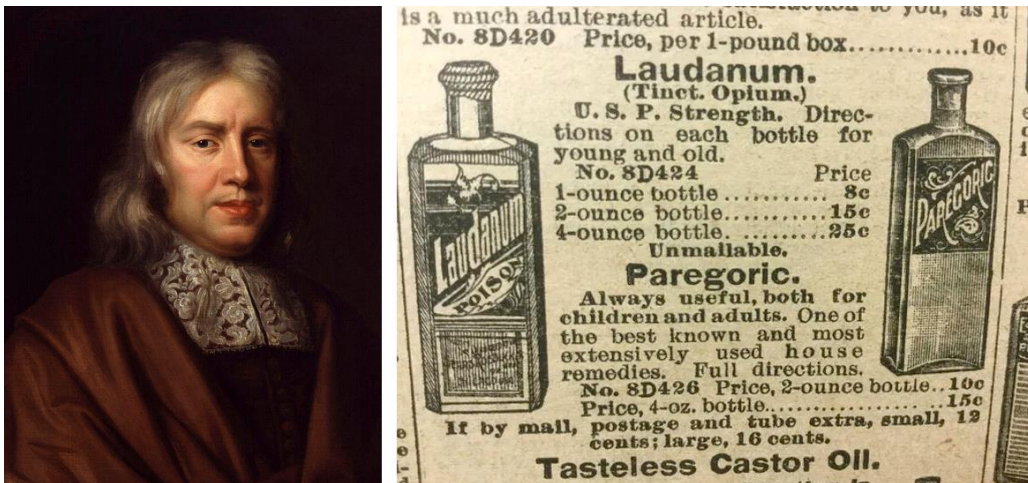


Figure 18 : Le médecin Anglais Thomas Sydenham (1624-1689), le père du Laudanum.

Figure 19 : Une publicité pour laudanum dans le catalogue Sears [78].

Thomas Sydenham a transformé l'opium en remède universel accessible aux différentes classes sociales. Il a dépouillé la thériaque de sa sacralité, qui était le garde-fou contre toute utilisation abusive. Par conséquent, l'intoxication de la société est généralisée, des adultes jusqu'au nourrisson. Ainsi, la carence des législations devient évidente. En 1868, l'Angleterre adopte le "Pharmacy Act", qui considère l'opium comme poison dont la préparation est réservée aux seuls pharmaciens. En 1908, Londres adopte le "Pharmacy and Poison Act" où l'opium est classé dans un tableau particulier des poisons.

En 1649, le médecin herboriste britannique *Nicholas Culpeper*, a traduit la Pharmacopée de Londres du latin, la langue des élites, vers l'anglais, mettant l'opium à la portée des non latinistes dans son ouvrage "A Physical Directory".

- Les Premiers Remèdes Brevetés

Au XVIII^e siècle en France, la nécessité de diminuer la douleur des blessés de guerre commence à être priorité. *Dominique Larrey*, le chirurgien de la garde impériale de *Napoléon*, diminue la douleur avec le laudanum, lorsqu'il en dispose. Le chirurgien français *Ambroise Paré* utilisa la thériaque pour réduire l'afflux sanguin avant d'opérer le cœur d'un de ses patients. En 1784, *James More* a fait la première description de l'usage de l'opium dans l'analgésie postopératoire [79]. L'opium est également administré au moyen de la méthode iatraliptique, en appliquant du laudanum par un cataplasme sur une peau recouverte d'épiderme.

C'est en 1880 que les remèdes brevetés à base d'opium inventés par les sociétés pharmaceutiques américaines sont apparus [80]. Les plus célèbres étaient les gouttes pectorales de *Bateman*, l'élixir de *Daffy*, les pilules *Matthew*, le cordial *Godfrey*, la poudre *Dower*, l'élixir parégorique, etc. Ils sont utilisés pour l'antalgie en cas de goutte, poussées dentaires, douleurs cancéreuses, dysenterie, etc. La grande rentabilité du commerce a fait apparaître les premières contrefaçons. Des sirops opiacés pour enfants, pris comme antitussifs, antidiarrhéiques, ou juste pour calmer leurs cris. Le plus célèbre, le "Mrs. Winslow" américain était responsable d'une mortalité importante dans les rangs des enfants durant les années 1910.



Figure 20 : Cartes publicitaires du célèbre sirop Mrs Winslow [81].

Dans la quatrième édition du "Formulaire des Laboratoires Astier", qui est un vade-mecum de médecine pratique diffusé auprès des médecins en 1928 par *les frères Vigot*, l'opium n'occupe pas moins de cinq pages (275-279). Il y est considéré comme sédatif des douleurs, hypnotique en insomnies douloureuses, antitussif, antidiarrhéique, ou même en cas du diabète, car il diminue la boulimie, la soif et la polyurie. Il y est précisé ainsi que le laudanum est le médicament de l'anxiété. Des règles de prudence apparaissent dans l'utilisation d'opium chez le vieillard et chez l'enfant, en plus de contre-indications telles que l'imperméabilité rénale et l'insuffisance hépatique. En précisant le risque d'accoutumance. Il y est une description de toutes les formes de l'opium médicinal avec leur posologie exacte, et de toutes les préparations pharmaceutiques clairement détaillées pour bols, lavement, potions, liniment, cachets, pilules, pommades analgésiques, et suppositoires. L'opium est associé au mercure, à l'eau de vie, au haschisch, au vin, au whisky, au poivre de Cayenne, à la belladone, au chloroforme, à l'éther. Ils induisent facilement, au bénéfice des vendeurs, une dépendance.

- La Drogue entre la Dépendance et la Législation

Cet intérêt exagéré pour l'opium a posé un véritable problème de santé publique, qui a poussé la France à suivre l'Angleterre, et se doter à son tour d'un véritable arsenal législatif. La première loi sur les substances dangereuses en 1848, luttait simplement contre les intoxications, en particulier ceux à l'arsenic. La loi du 19 juillet 1845 est la première véritable législation sur les stupéfiants, elle qualifie l'opium de poison, qui appartient à la liste des substances vénéneuses et renforce son contrôle à la vente par les pharmaciens. La circulation de l'opium en France est ensuite régie par le Décret du 30 octobre 1908. Les fumeries sont fermées est les trafiquants s'organisent. Le droit international public prend le relais à l'initiative des États-Unis, où l'opiomane se propage rapidement depuis l'arrivée massive d'émigrants chinois, appelés pour construire le réseau ferré. Dans l'intérêt de réglementer le trafic international d'opium, douze pays sont rassemblés à la

conférence de Shanghai de 1909, puis à celle de La Haye où le 23 janvier 1912 est signée la convention internationale de l'opium. Pendant la Première Guerre Mondiale, la France a vécu plusieurs scandales de l'opium, ce qui a augmenté la pression sur le législateur, qui a voté pour la loi du 12 juillet 1916 sur l'importation, la détention et l'usage des substances vénéneuses, à savoir l'opium, la morphine et la cocaïne. Il s'est installé un régime de contrôle sévère qui concerne la vente et la circulation des toxiques, classés en trois tableaux, dès leur entrée en France, et n'autorise leur délivrance que sur présentation d'une ordonnance médicale, visant personnellement un patient déterminé à une durée limitée. Cette loi confie le monopole de la prescription des stupéfiants aux médecins et celui de la distribution aux pharmaciens [53]. La législation marocaine s'est très largement inspirée de celle française [37], en adoptant la plupart de ses principes fondamentaux. Du début du XIX^e siècle jusqu'au milieu du XX^e siècle, la Turquie devient le principal fournisseur d'opium pour l'Europe et l'Amérique, qui recherchent une teneur en morphine aussi élevée que possible [82].

Enfin, l'essor de la production mondiale de l'opium et ses dérivés d'extraction permet l'éclosion de ce que l'on appelle au milieu du XX^e siècle le triangle d'or, cet espace de production illicite d'opiacés niché dans les hautes terres de l'Asie du sud-est ; Birmanie, Laos et Thaïlande, puis l'émergence en Afghanistan, en Iran et au Pakistan lors d'une période plus récente, de nouveaux foyers de production illicite d'opiacés et de narcotrafics ; le croissant d'or.



Figure 21 : Les principales zones de production d'opium, le Triangle d'or et le Croissant d'or [83].

4.2. Le pavot

Le pavot est une plante assez banale de la famille des papavéracées qui peut atteindre 1m50 de haut. Il en existe de nombreuses variétés qui se distinguent par la couleur des fleurs dont les pétales sont blancs, rouges ou violets, ainsi que par la forme des capsules et la concentration en principes actifs. La variété *glabrum* pousse en Asie Mineure, la variété *album* est originaire de l'Inde et *setigerum* se cultive en Europe Méridionale. L'Europe ne compte pas moins de onze espèces différentes : *somniferum*, *setigerum*, *modestum*, *lamottei*, *pallidum*, *collinum*, *dubium*, *rhaeas*, *argemone*, *uniflorum*, *pinnatifidum* [84]. Toutefois parmi toutes ces espèces seules *somniferum*, *setigerum* et *glabrum* sont des pavots à opium. En effet, en 1944, le botaniste américain *Fulton* étudie 28 espèces de *Papaverum* et ne retrouve d'opium que dans ces trois plantes. *Papaverum somniferum* est une variété de *Papaverum album* qui est un pavot blanc à forte concentration en alcaloïdes et qui est également l'une des plus anciennes espèces connues. Il existe actuellement dans le monde plus de quarante variétés de *Papaverum somniferum* [66].



Figure 22 : Fleur [85] et Capsule [86] entière et section de la même capsule de *Papaverum somniferum*.

Lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire se transforme en une capsule de forme ovoïde, remplie de sève et de graines minuscules. Toute la plante secrète un latex blanc riche en alcaloïdes, mais il se trouve plus en grande quantité dans la capsule ou tête de pavot. La récolte du latex s'effectue par temps sec lorsque les capsules jaunissent. A l'aide d'un couteau à plusieurs lames : le "*nashtar*"

utilisé en Turquie, en Iran et en Afghanistan ou le "nurnee" en Inde, on pratique des incisions superficielles des capsules pour que s'écoule un suc laiteux qui se dessèche, s'oxyde à l'air pour prendre une couleur brunâtre. Après malaxage, cette substance devient l'opium, sève séchée du pavot, qui contient environ 10% de morphine. À l'état brut, l'opium est brun foncé, collant et d'un goût amer. Il peut être mangé, mélangé à des boissons aromatisées, fumé, ou entrer dans la composition de teintures, de sirops, de pilules, d'emplâtres. Les graines du pavot sont utilisées en cuisine, ou pressées pour obtenir de l'huile de pavot. Les pétales ont longtemps été utilisés pour envelopper les pains d'opium. Les têtes et les tiges du pavot sont écrasées au pilon pour produire un "mékonion" transformé en sirop ou en pilules, contenant une faible quantité d'opium [53].



Figure 23 : Capsule de pavot incisée [87] et Récolte du latex dans un champ de pavots, Afghanistan [88].

4.3. L'opium

L'opium, ce mot vient du grec "opos" ; suc de plante, ou "opion" ; latex. L'incision des capsules de pavot mûres libère un exsudat laiteux qui durcit en séchant et devient brun foncé après 12 à 24 heures, à récolter par grattage des capsules. La première description détaillée de l'obtention de l'opium se trouve dans le monumental traité "de Materia Medica" de *Dioscoride*, médecin grec du I^{er} siècle de notre ère, où sont consignées plus de 500 plantes à usage thérapeutique. Une capsule fournit en moyenne 20 à 50 mg d'opium brut. Pour obtenir un kilo

d'opium, il faut donc au minimum 20000 capsules de pavot [89]. Ce latex desséché du *Papaverum somniferum*, contient plus de deux douzaines d'alcaloïdes. Sans la morphine et, dans une moindre mesure, sans la codéine, l'opium sera dépourvu de ses effets, de même que la dépendance qu'il induit ; peu de substances en entraînent une aussi complète que la morphine [53].

L'opium fut administré de différentes manières, notamment par voie orale d'abord, sous forme d'extraits ou de teintures, de tisanes ou même absorbé tel quel. Les Romains en faisaient un breuvage avec du vin doux pour induire le sommeil et les rêves. En Inde, le vin fut remplacé par de l'eau de vie. Pour les infusions et décoctions, on utilisait de préférence les capsules fraîches du pavot, mais aussi les capsules séchées et l'opium. On ajoutait souvent du jus de citron en abondance, probablement pour transformer les alcaloïdes en sels plus solubles dans l'eau. L'opium fut aussi utilisé sous forme de suppositoires. Mais l'utilisation en fumer n'est devenue populaire qu'après l'arrivée du tabac en Chine [89].

Tableau IV : Les alcaloïdes opiacés de l'opium classés en quatre groupes [90].

Numéro	Nom	Composants
Groupe (1)	Groupe de la morphine	<ul style="list-style-type: none"> - Morphine, - Pseudo-morphine, - Codéine (3-méthylmorphine) - Thébaïne (paramorphine)
Groupe (2)	Groupe de la papavérine	<ul style="list-style-type: none"> - Papavérine, - Codamine, - Laudanine, - Laudanidine, - Laudanosine, - Tritopine, - Méconidine, - Lanthopine, - Protopine, - Cryptopine - Papavéramine
Groupe (3)	Groupe de la narcotine (Nom officiel noscapine)	<ul style="list-style-type: none"> - Narcotine, - Gnoscopine, - Oxynarcotine, - Narcéine - Narcotoline
Groupe (4)	Groupe de la xanthaline	Xanthaline, issue probablement de la décomposition de la papavérine, et l'hydro-cotarnine produit de dédoublement de la narcotine

- Alcaloïdes narcotiques : morphine, codéine, papavérine, narcotine.
- Alcaloïdes convulsivants : morphine, codéine, thébaïne, papavérine, narcotine.
- Alcaloïdes analgésiques, sédatifs et hypnotiques : morphine, codéine, narcéine.
- L'héroïne est un opiacé semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine.

L'opium se compose également d'eau, mucilage, pectine, albuminoïdes, résine, cire, caoutchouc, sels minéraux, acides méconique et lactique, méconine, porphyrosine, et des substances neutres [90].

4.4. La culture du pavot et la récolte de l'opium

En 1912, *Georges Thibout* a publié un traité sur "La question de l'opium à l'époque contemporaine". Où il réalise une description très précise de la culture du pavot et de la récolte d'opium. Il précise que le *Papaver album* ou *somniferum* de l'Inde et de la Chine, le *Papaver setigerum* de la Grèce et de Chypre, le *Papaver glabrum* de la Perse, de l'Égypte et de l'Asie Mineure, font les trois sortes de pavots à opium à cultiver. Appartenant à la famille des papavéracées. Il a décrit en détails la forme, la couleur, et la dissection des capsules. Tout en mentionnant que le climat qui convient le mieux au pavot blanc, le seul vraiment utilisable, est celui des régions tempérées et suffisamment humides jusqu'au moment de la récolte. Il a précisé la période idéale de la récolte, qui se fait d'octobre à mai, car si la plante résiste assez bien au froid, elle redoute les grandes sécheresses. Et que les deux grands centres de production sont la Chine et l'Inde. Il a bien détaillé les méthodes du traitement des sols avant l'ensemencement, qui se fait en octobre ou en janvier, et les étapes de la culture, jusqu'en mai où fleurs apparaissent et la capsule se forme. Ensuite, après chute des pétales et jaunissement des capsules, il a passé à expliquer les techniques, et même le temps idéal de la journée, pour récolte de l'opium, ainsi que le matériel utilisé » [91]. Cette description extrêmement précieuse car cette récolte ancestrale est reproduite à l'identique de nos jours. Elle donne également plus de valeur à la première référence sumérienne d'une tablette d'écriture cunéiforme décrivant la cueillette matinale du suc de pavot [53].

4.5. La morphine

Près d'un siècle et demi s'est écoulé depuis que *Sertürner* a isolé la première base organique clairement reconnue comme telle, une substance cristalline qu'il a obtenu à partir du pavot à opium, *Papaver somniferum*, et qu'il a appelé morphine [92].



Figure 24 : Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) pharmacien allemand (Publia le 1er sur découverte de morphine) [93].

La morphine est le principal alcaloïde ou principe actif de l'opium. Elle est également le principal opiacé d'origine naturelle. Elle possède de puissantes propriétés analgésiques et demeure actuellement le morphinique de référence pour la prise en charge de la douleur. C'est une molécule complexe comportant plusieurs cycles, apparentée à l'iso-quinoléine et au phénanthrène. Elle n'est synthétisée que par une seule famille de plantes, les papavéracées, dont plusieurs espèces en contiennent un pourcentage non négligeable. C'est *Papaver somniferum* var. *album* qui présente la plus forte concentration en morphine, de 8 à 20 % dans son latex. Elle constitue le précurseur de l'**héroïne**, principale drogue toxicomanogène présente sur le marché clandestin [53].

La morphine est une substance alcaline, blanche, solide, inodore, d'une amertume extrême, cristallisant en parallélépipèdes, inflammable, presque insoluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'alcool. Se dissout facilement dans les acides faibles, et surtout l'acétique. La morphine peut entrer dans des préparations officinales à avaler ou à injecter. Elle est utilisée médicalement sous forme de sels, surtout chlorhydrate et sulfate, qui sont solubles dans l'eau contrairement à la morphine base [94].

Aujourd'hui, plusieurs pays produisent de la morphine à partir de la paille de pavot fournie par des espèces moins productives pour éviter tout risque de détournement, contrairement à ce qui se passe dans les pays producteurs traditionnels [53].

5. Les antalgiques morphiniques

5.1. Les opioïdes du point de vue chimique [95]

5.1.1. Les médiateurs opioïdes

Les enképhalines, leucine-enképhaline et méthionine-enképhaline ont été isolées en 1975 du cerveau, sont des agonistes endogènes sélectifs des récepteurs opioïdes δ . Les deux enképhalines sont surtout retrouvées dans le bulbe et la moelle épinière où elles sont impliquées dans la transmission du signal nociceptif. Elles sont aussi présentes dans les structures limbiques. Ces peptides interviennent dans les processus d'analgésie et sont très rapidement dégradés par les peptidases.

Leu-enképhaline : **Tyr - Gly - Gly - Phe- Leu**
Met-enképhaline : **Tyr - Gly - Gly - Phe- Met**

L'année suivante, des peptides plus longs ont été isolés de l'hypophyse, les endorphines, également capables de se lier à ces récepteurs. La β -endorphine est une version allongée de la met-enképhaline.

β -endorphine : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu**

Elle présente une distribution relativement limitée dans des structures comme l'hypothalamus pour le contrôle de l'hypophyse (elle est libérée conjointement à l'ACTH lors du stress) et la substance grise périaqueducule (PAG) où s'effectue un traitement de l'information nociceptive. Les néoendorphines et les dynorphines sont des versions allongées de la leu-enképhaline.

α -néoendorphine : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys**
 β -néoendorphine : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro**
Dynorphine A : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(Arg)₂-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln**
Dynorphine B : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(Arg)₂-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr**

Les endomorphines 1 et 2 sont des tétrapeptides isolés en 1997 possédant une haute affinité et une sélectivité de 4'000 à 15'000 fois pour les récepteurs μ par rapport aux récepteurs δ et κ . L'endomorphine 1 est présente dans la plupart des régions du cerveau, alors que l'endomorphine 2 est plus particulièrement présente dans la corne dorsale de la moelle épinière. Elles régulent l'ensemble des fonctions centrales ainsi que le système cardiovasculaire, le système respiratoire et le tractus gastro-intestinal.

Endomorphine-1 : Tyr - Pro - Trp - Phe-NH₂
Endomorphine-2 : Tyr - Pro - Phe - Phe-NH₂

La nociceptine, ou orphanine FQ a été découverte en 1995. Bien qu'elle ait une analogie de séquence avec la dynorphine, elle ne se lie pas comme les autres peptides opioïdes aux récepteurs μ , δ ou κ , mais aux récepteurs des opioïdes NOP ou ORL-1 avec un effet anti-analgésique. Son implication principale pourrait être dans le contrôle des mécanismes cognitifs en inhibant la fonction des récepteurs NDMA du glutamate.

Nociceptine : Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

5.1.2. Les récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont tous couplés aux protéines Gi/Go. L'hyperpolarisation provoquée par les courants potassiques s'oppose à la genèse des potentiels d'action engendrés par des médiateurs excitateurs, principalement le glutamate.

Récepteurs opioïdes somato-dendritiques \rightarrow Gi \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow PKA inactive \rightarrow
 \uparrow conductance potassique \rightarrow hyperpolarisation \rightarrow \downarrow potentiel d'action

Si les récepteurs opioïdes sont localisés au niveau présynaptique, l'activation des protéines Gi peut aussi entraîner, par l'intermédiaire de leurs sous-unités α ou $\beta\gamma$, la diminution de la sécrétion des neuromédiateurs.

Récepteurs opioïdes présynaptiques \rightarrow Gi (α) \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow PKA inactive \rightarrow canaux calciques peu phosphorylés \rightarrow \downarrow influx de Ca^{2+} \rightarrow \downarrow exocytose récepteurs opioïdes présynaptiques \rightarrow Gi ($\beta\gamma$) \rightarrow $\beta\gamma$ -canaux Ca_v2 \rightarrow \downarrow influx de Ca^{2+} \rightarrow \downarrow exocytose

Ces mécanismes expliquent notamment le blocage des messages douloureux transmis par les fibres sensibles nociceptives.

Tableau V : Les récepteurs opioïdes et leurs agonistes [95]
Plus le K_i est faible, plus l'affinité est élevée.

Nomenclature	δ DOP	κ KOP	μ MOP	NOP ORL-1
Nombre de résidus	372	380	400	370
Sélectivité	β end = leu = met > dynA	dynA >> β end	endo-1 >> β end > dynA	nocicep >>> dynA
Affinité (Ki nM)				
<i>Morphine</i>	> 1000	163	1,4	
<i>Naloxone</i>	95	16	4	
<i>DADLE</i>	3	514	6	
<i>DAMGO</i>	>1000	>1000	1	
<i>Dynorphine A</i>	45	5	120	110
<i>Nociceptine</i>				0,1
<i>Ro64-6198</i>	1380	90	50	0,4

La comparaison de séquence des structures primaires des récepteurs δ , κ et μ , montre une homologie de 65-70% entre eux. Ils font partie du groupe là des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG), le site de liaison des agonistes étant profondément inséré entre les hélices transmembranaires.

Tableau VI : Emplacement et affinité des récepteurs opioïdes δ , κ et μ [95].

RC	Emplacements	Affinité
Delta (δ)	Le bulbe olfactif, le néocortex, le striatum, le noyau accumbens et les neurones du système nerveux entérique.	Sélectifs des enképhalines et de la β -endorphine et ont une affinité faible pour la morphine.
Kappa (κ)	La couche II de la moelle épinière mais aussi dans le noyau accumbens, le claustrum et le noyau inter-pédonculaire. Pas présents au niveau intestinal, mais réguleraient le péristaltisme par action centrale.	Sélectifs de la dynorphine et ont une affinité moyenne pour la morphine.
Mu (μ)	Très largement distribués avec et une forte densité dans le striatum, le noyau caudé, le putamen et la corne dorsale de la moelle épinière. Aussi présents sur les neurones du système nerveux entérique.	Sélectivité très élevée pour la morphine et pour les endomorphines 1 et 2 par rapport aux autres opioïdes endogènes.

Les récepteurs μ présentent 50 à 70% d'homologie avec les récepteurs δ , κ et NOP. Chez la souris invalidée en récepteur μ , la morphine perd sa propriété analgésique, et n'induit plus de dépendance physique.

5.1.3. Le mécanisme d'action et les effets des opioïdes

Les opioïdes ont une action agoniste des récepteurs opioïdes μ (MOP), κ (KOP) et δ (DOP). En se fixant sur le récepteur, il transmet l'information à une Protéine G à activité GTPase dont la sous-unité alpha (α) se dissocie du reste de la protéine suite à un échange de GDP qui y est associé, avec un GTP, la sous-unité alpha ainsi libérée va engendrer une réaction en cascade par production de seconds messagers qui iront activer différents mécanismes. Et elle va pouvoir hydrolyser le GTP en GDP grâce à son activité GTPase, et se réassocier aux autres sous-unités de la protéine G, pouvant ainsi être réactivée.

Les opioïdes peuvent stimuler ainsi plusieurs récepteurs normalement activés par les endorphines produites par l'hypophyse [96] dans des circonstances particulières comme l'orgasme, l'effort physique [97], le stress [98] ou même l'acupuncture [99].

Ces récepteurs, impliqués particulièrement dans le phénomène de perception de la douleur et son contrôle, sont situés dans tout le système nerveux central, et leur activation produit une cascade d'effets suite à plusieurs seconds messagers qui exercent une multitude d'activités pré et post-synaptiques, contribuant ainsi à la variabilité d'effets, à la fois inhibiteurs et stimulants. Ce qui provoque de nombreux effets cliniques et psychiques liés principalement à l'activation des récepteurs μ . L'action des opioïdes se manifeste, non seulement par un effet antalgique, mais par d'autres effets secondaires.

Effets neurologiques centraux : L'action dépressive centrale des opioïdes est dose-dépendante, [100] et se manifeste en plusieurs symptômes :

- Induire la dépression respiratoire et le myosis,
- Agir sur le jugement, le contrôle des émotions et des actions, la coordination,
- Agir sur le rythme cardiaque (tendance à la bradycardie),
- Agir sur la tension artérielle (tendance à l'orthostatisme) [101],
- Induire une sédation importante, et une stimulation suivant les doses utilisées,
- Provoquer de la nausée,
- Augmenter la libération de dopamine dans le noyau accumbens [102] engendrant une sensation de plaisir,
- Augmenter la pression intracrânienne,
- Provoquer cliniquement : trémulations, troubles du sommeil, hyperactivité, hyperexcitabilité, hypertonie et convulsions.

Effets digestifs : L'action des opioïdes est essentiellement spasmodique d'où l'effet constipant par action sur le système nerveux entérique (les plexus myentériques et sous muqueux) [103]. Provoque notamment des spasmes du sphincter d'Oddi [104], ce qui conduit à des douleurs abdominales (crampes).

Effets hormonaux : Les opioïdes généralement exercent des effets neuroendocriniens sur l'hypophyse et l'hypothalamus, dont ils déséquilibrent ce complexe, provoquant d'importants effets neuroendocriniens comme :

- Baisse considérable du taux de testostérone chez l'homme (hypogonadisme), pouvant aboutir à des troubles de l'érection [105, 106]. L'endocrinopathie consécutive au traitement par la morphine semble être très fréquente [105, 107, 108].
- Retard à l'éjaculation à court terme, utilisés comme aphrodisiaque, mais favorise la survenue de troubles de l'érection et de l'éjaculation à long terme [106].
- Baisse du taux extracellulaire de glutamate [109] ou modulation de la communication des fibroblastes du rein [110].
- Immunosuppression potentielle en inhibant la réponse des macrophages [111].

5.2. Les opioïdes en thérapeutique

L'évolution des connaissances dans le domaine des récepteurs de la morphine et de leurs ligands endogènes n'a pas encore donné lieu à des avancées thérapeutiques substantielles. Les molécules utilisées sont anciennes, leur purification ou leur synthèse ont précédé ces connaissances. Elles sont dénommées opioïdes, opiacés, morphiniques, voire morphino-mimétiques pour les composés purement agonistes.

5.2.1. Les analgésiques opioïdes forts

Les agonistes opioïdes sont utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antitussives et antidiarrhéiques, voire en substitution de la morphine et de l'héroïne chez les sujets dépendants. Les principaux analgésiques agonistes opioïdes :

La Morphine (APOKINON®, MOSCONTIN®, SEVREDOL®) reste cliniquement supérieure pour un soulagement efficace de la douleur par stimulation des récepteurs μ au niveau du SNC. Elle est aussi active au niveau de l'appareil digestif avec un effet antidiarrhéique. Elle provoque un myosis important,

qui peut être inhibé par les antagonistes morphiniques et par l'atropine, un antagoniste muscarinique. La morphine déprime la respiration même à faible dose, en diminuant le rythme, l'amplitude et le volume respiratoire. Les récepteurs impliqués dans la dépression respiratoire induite par la morphine semblent être les récepteurs μ de type 2 localisés au niveau des centres respiratoires bulbaires. La dépendance reste son inconvénient majeur.

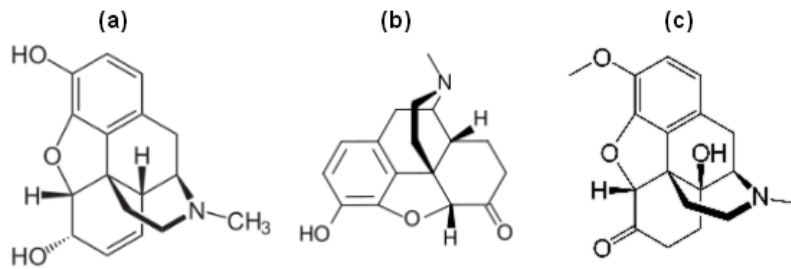


Figure 25 : Structures semi-développées de Morphine(a) Hydromorphone(b) Oxycodone(c).

L'Hydromorphone (SOPHIDONE LP®), dérivé semi synthétique de la morphine, **l'Oxycodone** (OXYNORM®), **le Fentanyl** (FENTANYL MYLAN®, ABSTRAL®, DUROGESIC®, FENTANYL JASSEN®), et **la Péthidine** (PETHIDINE RENAUDIN®), agonistes des récepteurs μ , ont une action antalgique identique à celle de la morphine.

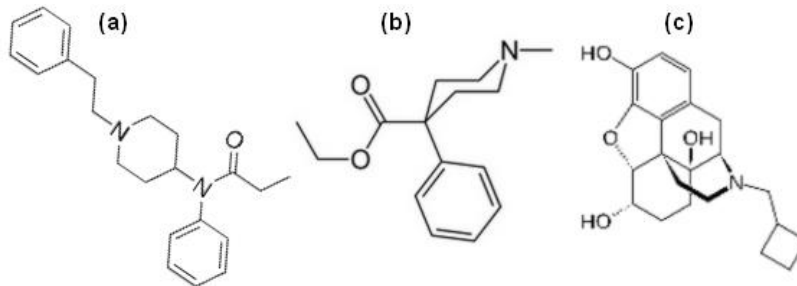


Figure 26 : Structures semi-développées de Fentanyl(a) Péthidine(b) Nalbuphine(c).

La Nalbuphine (NALBUPHINE MYLAN®), agoniste partiel des récepteurs μ , est un analgésique puissant dont l'efficacité est proche de la morphine. Son effet antagoniste peut déclencher un syndrome de sevrage chez les sujets dépendants aux opiacés.

5.2.2. Les analgésiques opioïdes faibles

Le **Tramadol** (CETRA®, DOLTRAM®, IXADOL®, MYANTALGIC®, NOMADOL®, TRACET®, TRAMADOL NORMON®, TRAMAL®, TRAMIUM®, TREMADOL®, TRIADOL®) est un analgésique morphinique actif par voie orale. Il est transformé dans l'organisme en un métabolite actif, l'O-desméthyltramadol. Il stimule les récepteurs opioïdes μ et inhibe la recapture de noradrénaline et de sérotonine. Sa dépression respiratoire et sa toxicomanie engendrée sont moins intenses que ceux de la morphine.

La **Codéine** est un analgésique considéré comme peu toxicomanogène, mais son utilisation est cependant détournée. Elle est présentée seule (NEO-CODION®) et en associations avec le paracétamol (CEDOL®, CODALGINE®, CODAMOL®, CODOLIPRANE®, KLIPAL®, MIGRALGINE®, NO-DOL CODEINE®, ORALGAN CODEINE®) dans de nombreuses spécialités. Les sirops contenant de la codéine (CODETUX®, EUCALYPTINE LE BRUN®, EUPHON®, POLERY®, PULMOFLUIDE SIMPLE®) sont généralement indiqués pour les propriétés antitussives des opiacés. La **dihydrocodéine** a les mêmes propriétés.

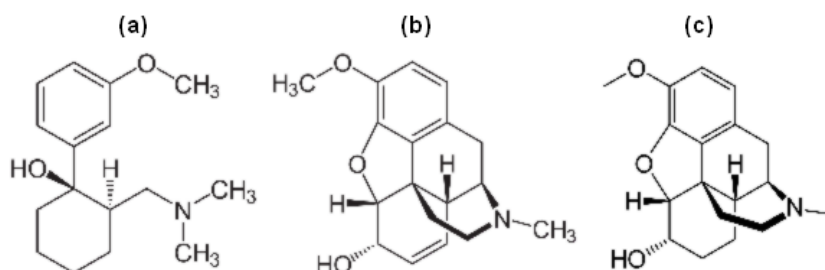


Figure 27 : Structures semi-développées de Tramadol(a) Codéine(b) Dihydrocodéine(c).

5.2.3. Les opioïdes indiqués dans le sevrage et antidotes

La **Méthadone** est utilisée comme produit de substitution aux opiacés. C'est un opiacé de synthèse (dérivé morphinique), agoniste des récepteurs μ , et dont les effets pharmacologiques sont semblables à la morphine. Elle est caractérisée par des propriétés pharmacocinétiques spécifiques ; sa biodisponibilité par voie orale et sa longue durée d'action diminuent l'intensité du syndrome de sevrage

chez les sujets dépendants. Son usage est exclusivement réservé au traitement des dépendances aux opiacées. Le chlorhydrate de méthadone fait partie de la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS [95]. Au Maroc, sa mise sur le marché, comme premier produit de substitution, a été autorisée en 2010 pour l'accompagnement au démarrage de la thérapie de substitution aux opiacés [112].

La Buprénorphine (BUTRANS®, NATZON®, TEMGESIC®), agoniste partiel avec un effet analgésique majeur, 25 à 50 fois plus fort que la morphine, indiquée comme analgésique (TEMGESIC®) et en substitution. Elle peut donner une dépression respiratoire mal corrigée par l'administration de Naloxone. Cette dépression respiratoire se manifeste surtout lors des premières prises et à posologie élevée et est majorée par la prise concomitante de benzodiazépines. Elle peut déclencher un syndrome de sevrage chez les dépendants aux opiacés.

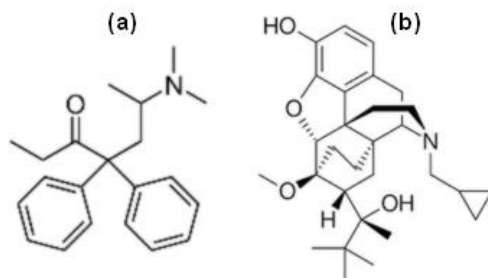


Figure 28 : Structures semi-développées de Méthadone(a) Buprénorphine(b).

La Naltrexone, antagoniste, est indiquée dans le traitement de soutien en consolidation après cure de sevrage des opiacés, et pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. **Le Nalméfène** a les mêmes propriétés que la naltrexone et est approuvé par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) depuis 2013 dans la dépendance alcoolique.

La Naloxone (NALOXONE_MYLAN®), antagoniste pur, spécifique et compétitif, est indiquée dans le traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphiniques utilisés en interventions chirurgicales, et dans le diagnostic et le traitement du coma toxique et d'intoxication par les morphiniques.

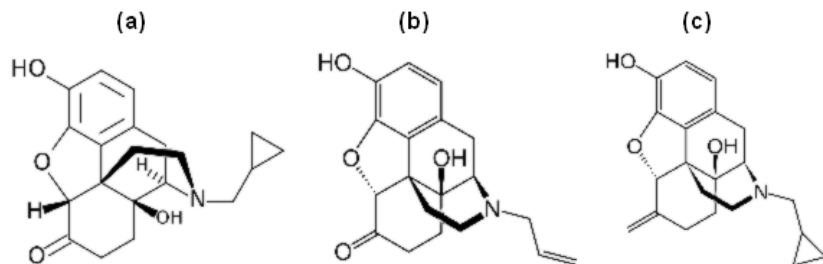


Figure 29 : Structures semi-développées de Naltrexone(a) Naloxone(b) Nalméfène(c).

5.3. La morphine

C'est l'alcaloïde principal de l'opium, utilisé comme antalgique. Bien que l'opium occupe une place importante dans la médecine depuis le troisième millénaire av. J.-C. dans diverses cultures [66] et fut l'un des piliers de la pharmacopée traditionnelle, la morphine n'est découverte et isolée qu'en 1804, et c'est le pharmacien allemand *F. Sertürner* (Figure 24) qui a détaillé après la nature chimique et l'usage pharmaceutique de cette molécule miraculeuse [113].

Son emploi en tant que drogue au début du XX^e siècle posa de nombreux problèmes dues à l'opiomanie. Elle est listée comme stupéfiant au niveau international [114]. Principal alcaloïde du pavot, la morphine est considérée comme un repère auquel sont comparés tous les autres analgésiques en termes d'efficacité. Elle est le plus souvent utilisée sous la forme de sel de sulfate ou de chlorhydrate, d'efficacité identiques. A ce jour, la morphine est l'analgésique de référence pour soulager divers types de douleurs physiques, mais n'est pas le plus puissant ; d'autres morphiniques (alfentanil, fentanyl, ramifentanil, sufentanil) ont une puissance entre 15 à 1000 fois plus. Mais leurs emplois intraveineux ou intrathécale restent réservés à l'anesthésie-réanimation [9, 115].

5.3.1. Les propriétés physico-chimiques de la morphine

Le poids moléculaire de la morphine est de 285 daltons. Sa formule brute est $C_{17}H_{19}NO_3$, elle possède théoriquement trente-deux stéréoisomères différents, puisque cette molécule complexe et structurée dans l'espace a cinq carbones

asymétriques en position 4, 4a, 7, 7a et 12. En pratique, seul l'isomère (-) est actif, tandis que l'isomère (+) est dénué de toute activité, principalement parce que son carbone 4 est S.

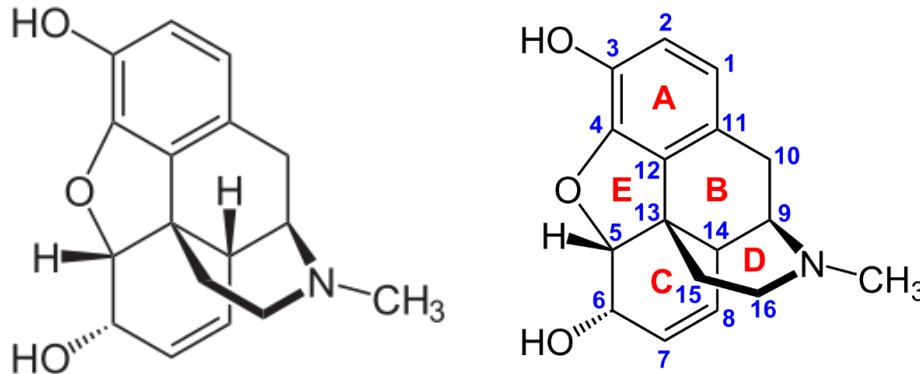


Figure 30 : Structure Chimique semi-développée de la Morphine, et structure numérotée et lettrée.

La structure de la morphine est flagamment similaire aux endorphines comme la met-enképhaline, cette similarité repose essentiellement sur le groupe hydroxy en 3 et l'oxygène qui substitue les carbones 4 et 5.

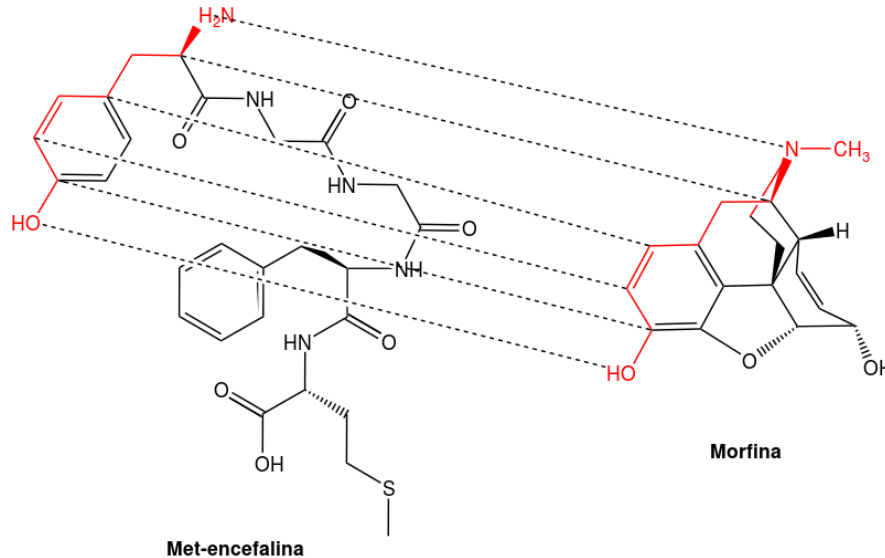


Figure 31 : Corrélation de structure entre la morphine et la met-enképhaline [116].

Elle se présente sous la forme d'un mélange d'isomères et d'alcaloïdes, poudre blanche cristalline, qui fond à 255°C, faiblement soluble dans l'eau froide (149 mg/L), mais plus soluble dans l'eau bouillante, et facilement soluble dans les alcools comme l'éthanol ou le méthanol [117].

5.3.2. Le mode d'utilisation de la morphine

La mise en route d'un traitement par la morphine dépend de l'indication, soit pour la prise en charge d'une douleur aiguë ou le soulagement d'une douleur chronique. Toute injection de la morphine par voie intraveineuse doit être sous surveillance stricte du patient comprenant son état de conscience, sa fréquence respiratoire et si possible sous monitoring de la tension, de la fréquence cardiaque et de la saturation artériolaire en oxygène étant donné le risque de dépression respiratoire. Il est à noter qu'il n'y a pas de dose plafond à l'administration de la morphine, ce sont les effets indésirables qui en limitent l'usage [117].

La morphine doit être prise régulièrement et à heures fixes pour un soulagement efficace et la dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la situation thérapeutique. En effet, elle peut varier dans le temps et selon les activités. Des doses de "réserve" peuvent être prises en cas d'oubli.

Selon le délai du début d'effet après administration du médicament et selon sa durée, on peut distinguer deux types de Morphine :

- Morphine rapide : effet débute environ 30 min après la prise et dure 4 heures. Utilisée pour adapter plus rapidement le traitement et pour les doses de réserve.
- Morphine retard : effet débute environ 90 min après la prise et dure 8 à 12 heures. Permet de diminuer le nombre de prises journalières quand le traitement adapté.

Le traitement peut commencer par une faible dose de morphine qui va augmenter graduellement jusqu'à ce que la douleur soit maîtrisée. Le prescripteur peut ajuster la dose à tout moment si la douleur n'est pas contrôlée.

Pour arrêter un traitement à la morphine, il faut diminuer progressivement les doses prises, tout en observant les effets qui peuvent apparaître sur le patient, afin d'éviter le syndrome de sevrage.

5.3.3. Les effets indésirables et les contre-indications [118]

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. Ils peuvent être transitoires mais leur persistance doit faire rechercher une cause associée ou un surdosage. La constipation, en revanche, ne cède pas à la poursuite du traitement. Tous ces effets sont prévisibles et nécessitent d'être traités. On peut également noter :

- Augmentation de la pression intracrânienne,
- Effets cutanés : prurit et rougeur,
- Effets centraux : sédation, excitation, cauchemars, avec hallucination éventuelle,
- Effets respiratoires : dépression respiratoire avec, au maximum, apnée,
- Effets urinaires : dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale,
- Syndrome de sevrage : nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, anxiété, bâillements, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, crampes abdominales, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, myalgies, arthralgies,
- Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

La morphine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la morphine ou à tout autre composant du produit.
- Insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie).
- En aigu : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne (en l'absence de ventilation contrôlée).
- Épilepsie non contrôlée.
- Buprénorphine, Nalbuphine et Pentazocine.
- Allaitement, instauration ou poursuite de traitement après la naissance.
- Enfant de moins de 6 mois.

5.3.4. La morphine et la dépendance [119]

La culture humaine a depuis longtemps découvert les propriétés médicinales des plantes naturelles comme la coca, le cannabis ou le pavot. Puis les progrès scientifiques ont permis d'extraire leurs principes actifs ou d'en synthétiser de nouvelles molécules. C'est le cas de la morphine, de l'héroïne ou de la codéine.

La découverte et la purification de la morphine, puis sa synthèse industrielle, ont ouvert la thérapeutique à de nouveaux usages ; anesthésie chirurgicale et soulagement de la douleur. Cependant, outre son efficacité et sa rapidité d'action, son abus sera aussi rapide que l'héroïne. Il provoquera l'apparition d'intoxications secondaires. Certains patients, ont réussi de soulager leurs douleurs initiales, mais ils poursuivaient quand même leur intoxication, devenue chronique, et ils semblent y avoir trouvé plaisir et réconfort.

Une fois dépendants, même si les conséquences deviennent destructrices, ils ne peuvent pas arrêter la situation. Toutefois, apporter un effet immédiat sans s'attaquer à la cause est ce qui rend la "drogue" dangereusement attirante, qu'il s'agisse de souffrance, d'augmentation de la performance, ou d'accès au plaisir. Ce sera à l'origine du risque de dépendance, un apaisement rapide, puis une chronicisation et même une aggravation du malaise initial.

Ces usages détournés de la morphine, sont d'abord compris comme les conséquences de cette intoxication, qui produit une dépendance physiologique ; tolérance et syndrome de sevrage à l'arrêt. La cause du problème est la "drogue" et le traitement était le retrait des médicaments, et la cure de désintoxication. Débarrassé du produit et de la dépendance, et le patient serait "guéri". Mais, l'échec de ces thérapies s'accompagne, presque toujours, de rechute. Quelle que soit la technique utilisée, même si la dépendance physiologique disparaît, elle conduit à différencier entre la dépendance physiologique et le besoin compulsif irrépressible, le "craving".

La dépendance aux opiacés n'a pas été réduite à un simple problème physiopathologique résultant d'un empoisonnement aigu ou chronique, mais elle est devenue un problème multifactoriel avec des aspects à la fois biologiques, psychologiques, sociaux et culturels.

5.3.5. Le surdosage et la toxicité de la morphine [118]

- Symptômes

- La somnolence constitue un signe d'appel précoce de l'apparition d'une décompensation respiratoire.
- Myosis extrême, hypotension, hypothermie, coma sont également observés.
- Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire.
- Pneumonie d'aspiration.

- Conduite d'urgence

- Arrêt de la morphine en cours.
- Stimulation-ventilation assistée, avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé.
- Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

5.3.6. La pharmacodynamie de la morphine [118]

- Classe pharmacothérapeutique : Analgésique opioïde.

- Action sur le système nerveux central

- La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, une sédation ou une excitation.
- Dès les doses thérapeutiques, la morphine exerce, sur les centres respiratoires et celui de la toux, une action dépressive qui s'atténue en usage chronique.
- La morphine provoque un myosis d'origine centrale.

- La triple action sur le centre du vomissement, éventuellement sur le centre, ainsi que sur la vidange gastrique lui confère des propriétés émétisantes variables.
- Action sur le muscle lisse
- La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme de plusieurs sphincters.

5.3.7. La pharmacocinétique de la morphine

Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques de la Morphine [118].

Absorption	<ul style="list-style-type: none"> - L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %. - La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %. - La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.
Distribution	Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %.
Métabolisme	La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucurono-conjugés qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> - L'élimination des dérivés glucurono-conjugés se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. - L'élimination fécale est faible (< 10 %).

DEUXIEME PARTIE
PARTIE PRATIQUE

1. Introduction

La douleur, comme sensation native, est une discipline entière à maîtriser. Entre la perception nociceptive physiologique et la souffrance réellement vécue par le patient, plusieurs spécialités de différents domaines peuvent interférer, que ça soit pour l'étude, la prise en charge, ou la compréhension.

Depuis toujours la douleur n'est qu'un signal de danger. Ce concept enraciné de "douleur symptôme" a ralenti l'apparition de l'idée de "douleur maladie" tout à part, mais sans exigence du facteur de chronicité. Jusqu'à présent, dans de nombreux cas, tels la fibromyalgie et l'amputation, nous manquons de matériel de laboratoire pour certifier l'état de douleur persistante. D'où la nécessité de développer une recherche supranationale pour identifier les empreintes cliniques et biologiques de ces conditions afin de répondre aux exigences de classification, en attendant que l'avenir trouve les fondements biochimiques. Il est temps que l'univers douleur affirme son identité nosologique : une série de maladies causées par l'échec de développement initial du signal nociceptif en raison d'une prédisposition à la maladie, sur les différents niveaux anatomo-physiologiques, du système nociceptif endogène. De la transmission d'impulsion au traitement biochimique-réceptorielle, en passant par l'inhibition équilibrée et l'élaboration culturelle et anthropologique, comme défense contre une attaque d'origine dysfonctionnel ou génétique, ou autres éléments inconnus qui devront être classés par la science à l'avenir afin de mieux construire un modèle de traitement [120].

Cette absence de d'identification exacte se reflète directement sur les modalités de prise en charge de la douleur. Qui se trouve face à une impasse lorsque les plus forts moyens de lutte contre la douleur semblent inefficaces [30]. Se baser uniquement sur l'arsenal thérapeutique des antalgiques n'est pas toujours rentable, ce qui pousse à chercher d'autres alternatives. Tels les programmes de réadaptation où le style de vie des patients et leurs habitudes changent complètement pour assurer un engagement meilleur, qui peut soulager

leurs douleurs en diminuant la prise des narcotiques, et en permettant ainsi d'éviter les solutions chirurgicales [36]. Et dans ce cas-là, les traitements médicamenteux actuellement utilisés vont être réservés pour soulager les douleurs symptômes et faciliter la prise en charge des maladies en cause.

L'utilisation des antalgiques médicamenteux, et surtout ceux du tableau B, est régie par une panoplie de textes législatifs qui ont pris naissance et évolué dans l'histoire, pour faire face aux utilisations détournées des produits intoxicants. Dès l'antiquité, l'être humain a utilisé les analgésiques pour atténuer ses malaises, physiques ou psychiques. Même de façon primitive sans vraiment savoir les mécanismes d'action et les principes actifs responsables, partant de l'utilisation simple et directe des plantes brutes, la médecine traditionnelle a pu découvrir son chemin dans l'identification et la prise en charge des douleurs, pour arriver aux perspectives actuelles sur l'identité et le traitement des douleurs [54]. Tout en assurant un champ législatif protecteur du patient et du personnel de santé.

A l'échelle mondiale, ce sont les toxicomanies de masse qui ont imposé aux législateurs de contrôler les usages anarchiques des produits toxicomanogènes, et surtout l'opium. Dont l'utilisation et le commerce étaient limités au début, sans une origine exactement déterminée. Par son arrivée en Chine, suivie de l'introduction et l'usage de tabac, l'opium a changé de statut pour devenir le synonyme de luxure et d'addiction. C'était le même cas chez l'Europe après la standardisation des préparations à base d'opium, précédemment réservées aux bourgeois. L'Angleterre en 1845, suivie de la France, puis les Etats Unis, qui ont tous souffert de la propagation anarchique de l'opiomane, étaient les fondateurs de la législation pharmaceutique actuelle, dont celle relative aux stupéfiants [53].

Quant au Maroc, la profession pharmaceutique a pris naissance avec la période du protectorat français [37]. Qui a joué un rôle majeur dans le progrès de la législation marocaine du domaine pharmaceutique, et en particulier celle relative

aux substances vénéneuses. Cette dernière, toujours fidèle à sa source législative française, nécessite une refonte urgente de la plupart de ses textes. Tel le Dahir du 02 décembre 1922, qui est à nos jours l'unique référence portant règlement sur l'importation, le commerce, et la détention des substances vénéneuses. Il a connu de nombreuses modifications ponctuelles sans entamer une refonte globale. On constate toujours certaines aberrations de forme et de fond de ce Dahir ; termes dépassés, définitions et traitements insuffisants pour des produits intéressants, une atteinte du monopole pharmaceutique en faveur des vétérinaires, etc. [44] Ce qui explique la nécessité d'une mise à jour générale des textes de lois régissant tout ce qui est relatif aux substances vénéneuse. Vu le nombre croissant de ces dernières, et l'évolution permanente du domaine médical, pour permettre une interaction plus aisée avec l'arsenal disponible en produits pharmaceutiques.

D'un point de vue législatif, l'utilisation des opioïdes est très compliquée. Il fait face à des contraintes et des restrictions qui rendent leur prescription difficile. Par conséquent, le recours à ces médicaments pour contrôler la douleur est généralement allégé. Le résultat est que le patient souffre. D'où la finalité de notre étude qui vise à révéler les limites confrontant la prise en charge de la douleur par les produits morphiniques. Dans ce but-là, nous avons procédé à une enquête auprès des médecins, basée sur un questionnaire. Rappelons les objectifs de notre étude :

- Evaluer la complexité de la prise en charge de la douleur.
- Evaluer l'importance des stupéfiants dans les traitements antalgiques.
- Etudier les contraintes de prescription des antalgiques morphiniques.

Ce chapitre présente donc les méthodologies de recherche, les populations et les échantillons, ainsi que les outils de mise en œuvre. Commençant par la collecte d'une base de données, suivie des traitements statistiques utilisés dans son analyse, aboutissant à des résultats qui seront, en fin de compte, discutés par rapport à d'autres points de vue.

2. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale, portant sur la prescription des antalgiques centraux dans la prise en charge de la douleur intense. Cette étude vise à établir les contraintes et les limites qui entravent la prescription des médicaments du tableau B et la bonne prise en charge de la douleur.

Nous avons utilisé comme support un questionnaire simple sous forme papier et forme numérique. Celui a été rempli par les médecins prescripteurs des antalgique opioïdes. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation annexe et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant l'Excel.

2.1. Questionnaire

- Le questionnaire se présente sous forme d'un document de 3 pages.
 - Rédigé en utilisant le Microsoft Office Word, puis imprimé sous format papier.
 - Elaboré sur Microsoft Forms, pour obtenir la version numérique.
 - Son contenu se répartit comme suivant :
- Une lettre d'introduction
Une lettre adressée aux participants à l'enquête, et qui présente l'intitulé du sujet de recherche, le cadre institutionnel et académique de l'étude, avec un remerciement. Elle comprend aussi une mention que la confidentialité et l'anonymat des réponses seront garantis.

- La première partie

Une partie qui s'intéresse aux informations générales sur le prescripteur. Aucune signature n'est exigée. On demande :

- La qualité du prescripteur.
- Le type de l'établissement d'exercice.
- Les années d'exercice.

- La deuxième partie

Concerne la prescription des antalgiques morphiniques, en demandant :

- Les antalgiques centraux prescrits pour la prise en charge de la douleur intense.
- Les antalgiques centraux disponibles.
- Les voies d'administration les plus envisagées.

- La troisième partie

S'intéresse surtout aux supports de prescription des antalgiques centraux, du point de vue de :

- La nécessité de ces supports de prescription.
- La disponibilité des supports de prescription.
- La traçabilité de la prescription des antalgiques centraux.

- La quatrième partie

Comprend deux questions sur la prescription des antalgiques centraux :

- La législation relative à la prescription de ce groupe particulier des médicaments.
- Et l'effet de cette réglementation sur la souplesse de la prescription.

- La cinquième partie

Où on demande l'avis du prescripteur sur l'accessibilité spatiale aux antalgiques centraux, en posant deux questions :

- La première concerne le niveau de la sécurité de stockage.
- La deuxième concerne la gestion de stock de ces médicaments.

2.2. Enquête réalisée

- Lieu de l'étude
 - Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat
 - Centre Hospitalier Universitaire Rabat-Salé
 - Hôpital des Spécialités - Rabat
 - Quelques Cliniques et Cabinets de la Région Rabat-Salé
- Critères d'inclusion - Médecin prescripteur des antalgiques centraux.
- Critères d'exclusion - Non prescripteurs des antalgiques centraux.
- Durée de l'étude - Octobre - Janvier 2020
- Collecte des données
 - Questionnaire direct adressé au prescripteur
 - Version papier : Microsoft Office Word
 - Version numérique : Microsoft Forms
- Analyse des données - Logiciel : Microsoft Office Excel

3. Résultats

Sur une période de deux mois, on a collecté cent questionnaires remplis par des médecins prescripteurs d'antalgiques morphiniques. Dont 56% sont des médecins spécialistes, 24% sont des médecins universitaires, et 20% sont des généralistes.

Tableau VIII : Les réponses à la question relative à la qualité du prescripteur.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Médecin Spécialiste	56 Médecins Participants
Médecin Universitaire	24 Médecins Participants
Médecin Généraliste	20 Médecins Participants

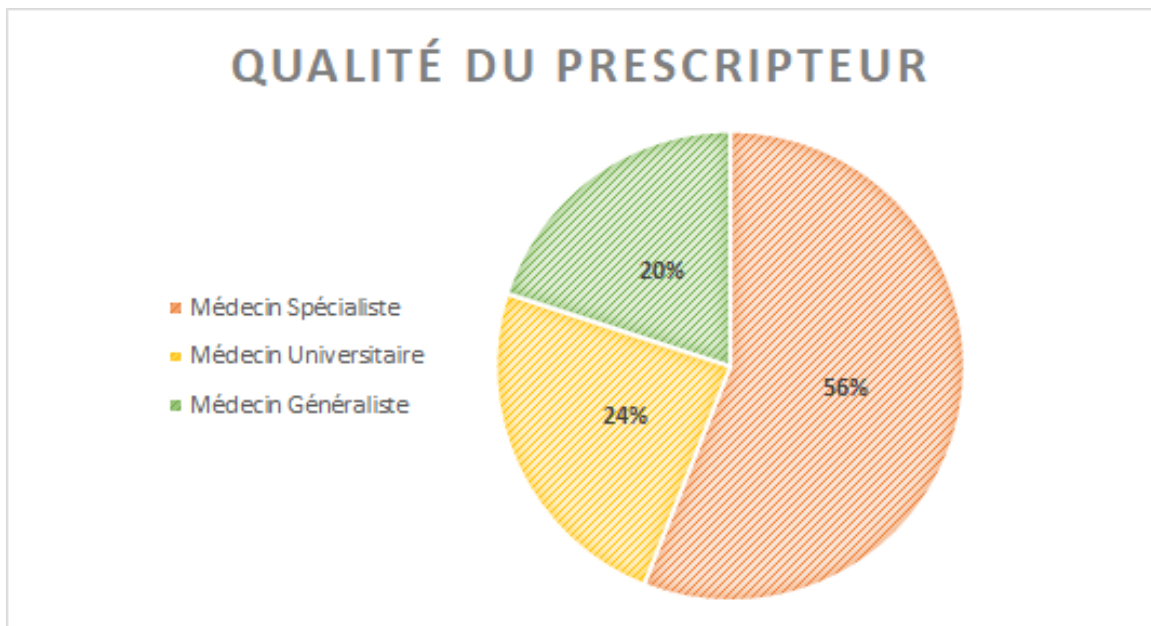


Figure 32 : Représentation graphique de la qualité des participants à l'étude.

Quant aux spécialités, 56% des médecins participants à l'étude sont des spécialistes, 43% (n=24) d'entre eux sont des réanimateurs anesthésistes, 25% (n=14) sont des oncologues, 20% (n=11) sont des traumatologues, et 12% (n=7) sont des radiothérapeutes.

Tableau IX : Les réponses à la question relative à la spécialité des médecins spécialistes participants.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Réanimation Anesthésie	24 Médecins Participants
Oncologie	14 Médecins Participants
Traumatologie	11 Médecins Participants
Radiothérapie	07 Médecins Participants

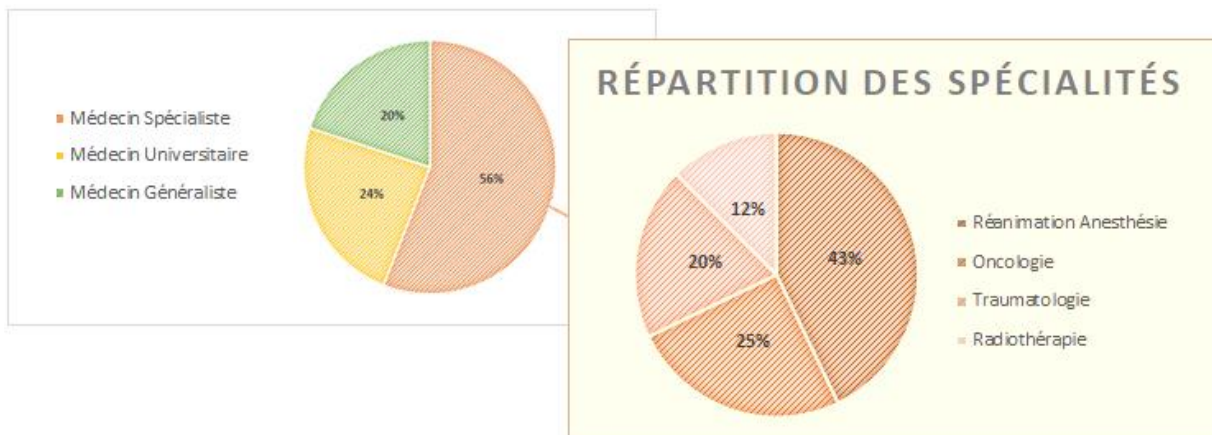


Figure 33 : Représentation graphique de la répartition des spécialités des participants à l'étude.

Les années d'exercices de ces médecins se répartissent comme suivant : les praticiens exerçant pour une durée qui ne dépasse pas les 5 ans constituent 52% des participants, 16% ont moins de 10 ans, alors que 32% exercent leurs métiers pour une durée qui dépasse 10 ans jusqu'à 20 ans.

Tableau X : Les réponses à la question relative aux années d'exercice des participants.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Moins de 5 ans	52 Médecins Participants
Moins de 10 ans	16 Médecins Participants
Moins de 20 ans	32 Médecins Participants

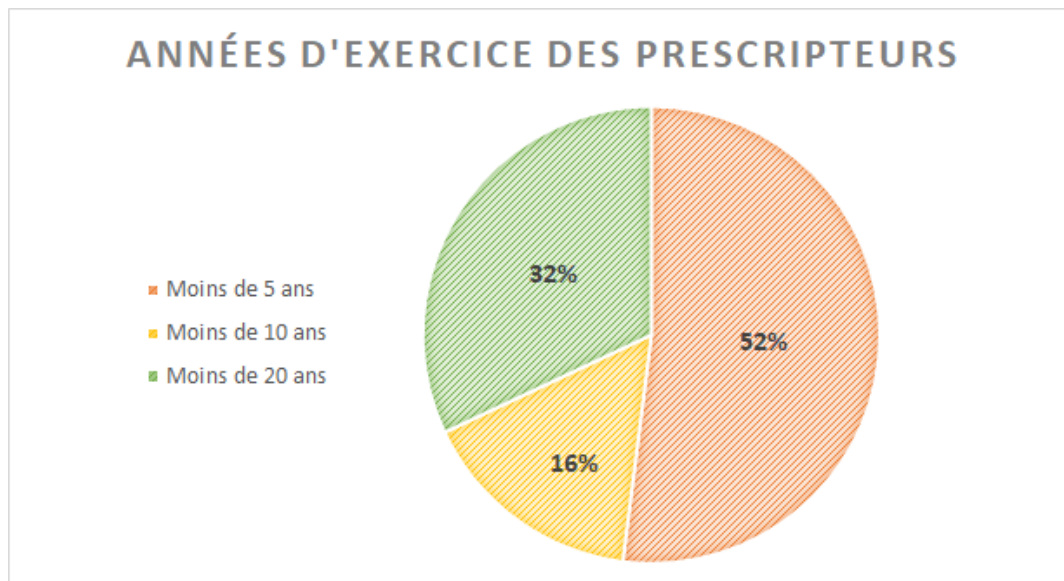


Figure 34 : Représentation graphique des années d'exercice des participants à l'étude.

3.1. Antalgiques centraux dans la prise en charge de douleur

Dans la prise en charge des douleurs intenses par les antalgiques du troisième palier, plus que 60% des médecins prescrivent les opioïdes forts, faibles, ou les deux ensembles, 48% des médecins prescrivent les médicaments antalgiques non opioïdes.

Tableau XI : Les réponses à la question relative à PEC de la douleur par les morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Opiïdes Forts	68 Médecins Participants
Opiïdes Faibles	63 Médecins Participants
Non Opiïdes	48 Médecins Participants
Autre	04 Médecins Participants

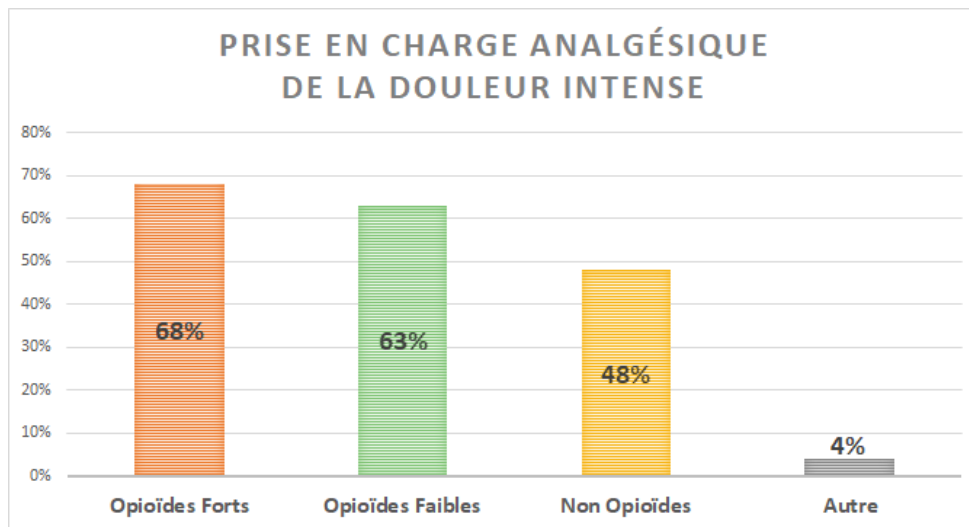


Figure 35 : Représentation graphique des antalgiques prescrits par dans la PEC de la douleur intense.

Quant à la disponibilité des antalgiques centraux, la morphine et ses dérivés sont jugés les plus disponibles par 96% des médecins. Puis le fentanyl et ses dérivés pour 80% des médecins.

Tableau XII : Les réponses à la question relative aux antalgiques centraux disponibles.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Morphine et Dérivés	96 Médecins Participants
Fentanyl et Dérivés	80 Médecins Participants
Méthadone et Dérivés	00 Médecin Participant
Autre	04 Médecins Participants

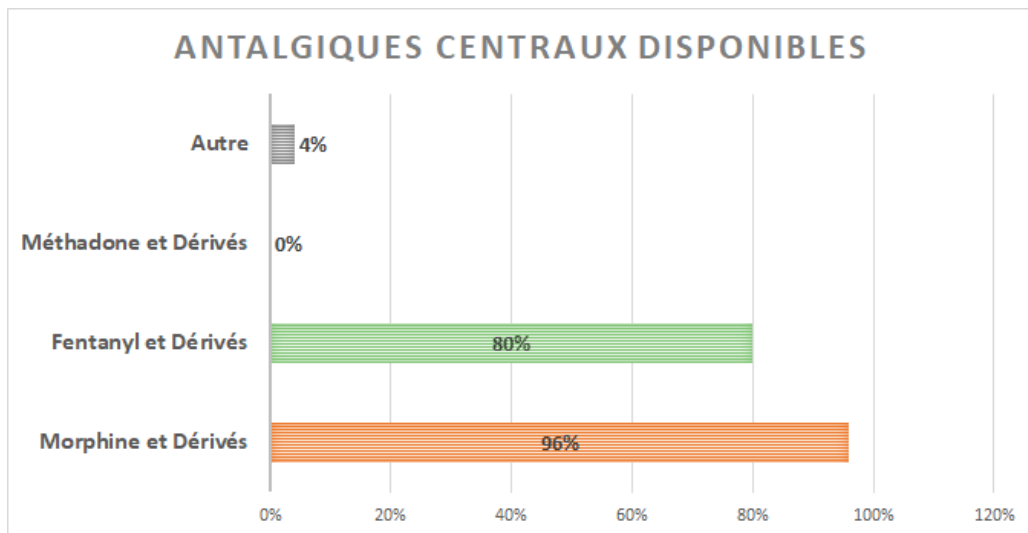


Figure 36 : Représentation graphique des antalgiques centraux les plus disponibles.

La voie d'administration la plus envisagée dans la prise en charge de la douleur intense par les antalgiques du troisième palier est la voie parentérale pour 79% des médecins, suivie par la voie entérale pour 46%, et enfin la voie épidurale pour 24% des médecins participants à cette enquête.

Tableau XIII : Les réponses à la question relative aux voies d'administration les plus envisagées.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Voie Parentérale	79 Médecins Participants
Voie Entérale	46 Médecins Participants
Voie Epidurale	24 Médecins Participants
Autre	04 Médecins Participants

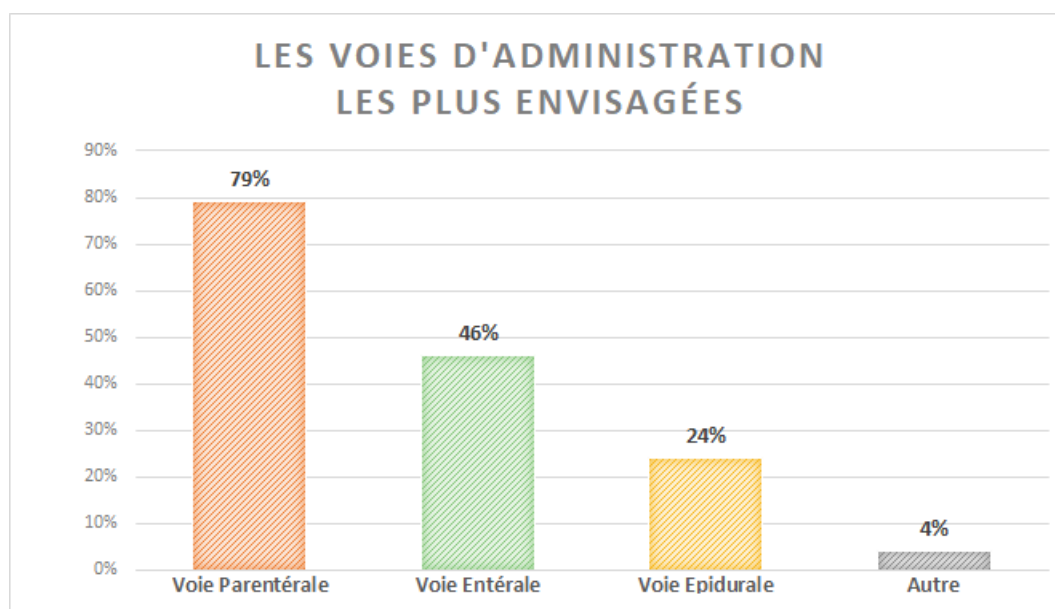


Figure 37 : Représentation graphique des voies d'administration les plus envisagées par les participants à l'étude dans la PEC antalgique de la douleur intense.

Pour le stockage de ce type des médicaments, 74% des participants jugent que leur stockage est sécurisé, contre 20% qui le trouvent non sécurisée.

Tableau XIV : Les réponses à la question relative à la sécurité du stockage des morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Sécurisé	74 Médecins Participants
Non sécurisé	20 Médecins Participants
Semblable aux autres médicaments	04 Médecins Participants
Autre	02 Médecins Participants

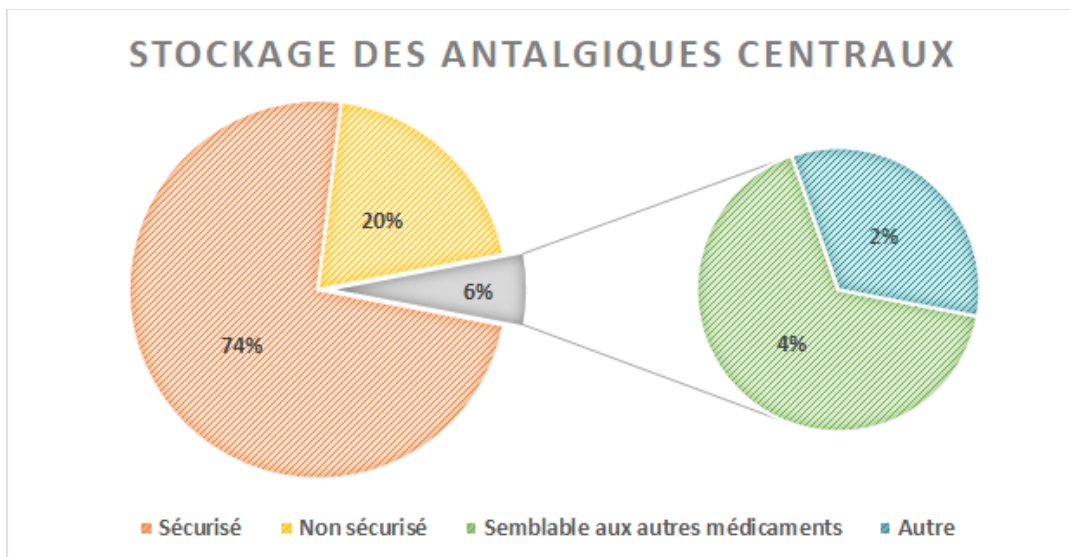


Figure 38 : Représentation graphique du point de vue des participants sur le stockage des stupéfiants.

D'autre part, la gestion du stock des antalgiques centraux semble facile pour 25% participants et toujours fluide pour 16%, alors que 46% des médecins se plaignent de l'abondance encombrante des documents. Pour 32% des médecins participants, le problème était surtout les ruptures de stock répétées.

Tableau XV : Les réponses à la question relative à la gestion du stock des morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Beaucoup de documents	46 Médecins Participants
Beaucoup de ruptures de stock	32 Médecins Participants
Facile	25 Médecins Participants
Toujours fluide	16 Médecins Participants
Autre	03 Médecins Participants

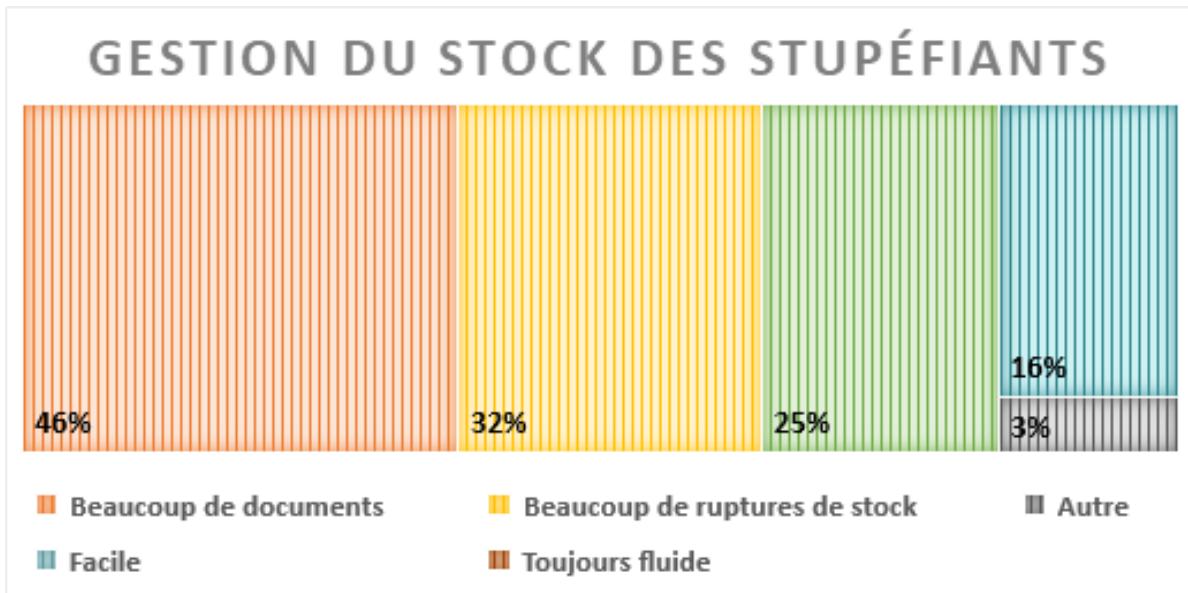


Figure 39 : Représentation graphique du point de vue des participants sur la gestion du stock.

3.2. Supports de Prescription

Concernant les supports de prescription des produits stupéfiants, les carnets à souches, la majorité des prescripteurs les qualifient comme nécessaires, exactement 68% des médecins, et 12% pensent qu'ils sont inévitables. Alors que 8% des médecins trouvent que ces supports ne sont pas vraiment nécessaires. Parmi ces avis, il y en a ceux qui trouvent à côté que ces documents limitent la prescription des stupéfiants.

Tableau XVI : Les réponses à la question relative à la nécessité des supports de prescription.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Nécessaires	68 Médecins Participants
Limitent la prescription	20 Médecins Participants
Inévitables	12 Médecins Participants
Pas vraiment nécessaires	08 Médecins Participants
Autre	00 Médecin Participant

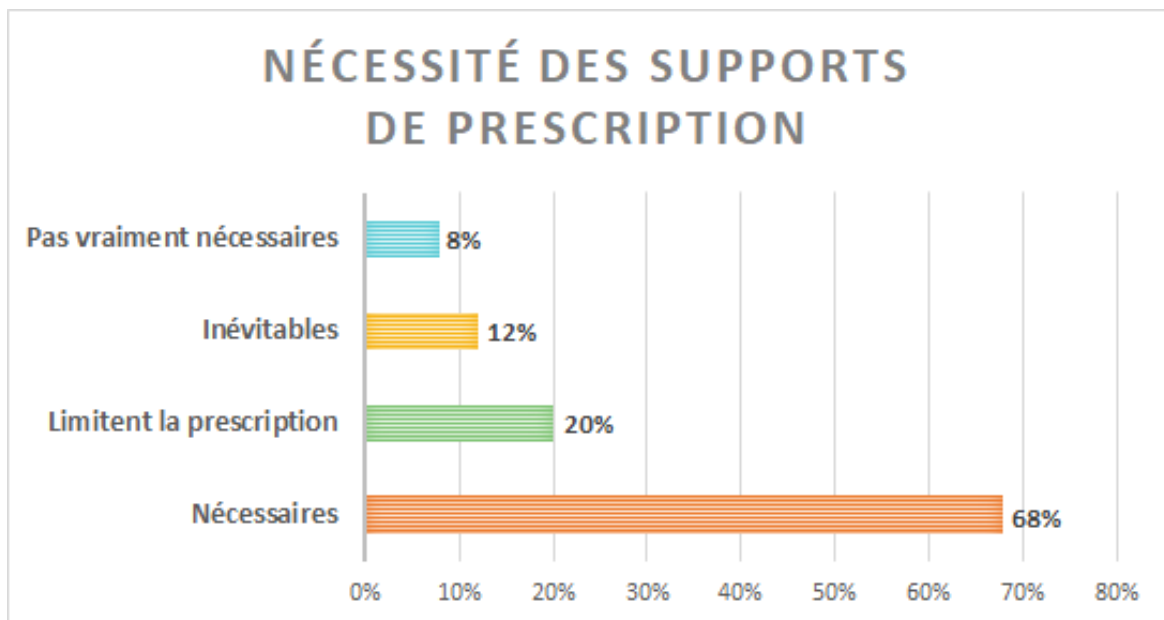


Figure 40 : Représentations graphiques de la nécessité des supports de prescription des antalgiques centraux pour les prescripteurs participants à l'étude.

Quand on a posé la question sur la disponibilité des carnets à souches, pour 16% des prescripteurs ces documents sont toujours disponibles, alors que ce n'est pas le cas pour le reste. Ils ne sont pas toujours disponibles pour 66% des prescripteurs participants à l'étude, et non disponibles pour les 18% restants.

Tableau XVII : Les réponses à la question relative à la disponibilité des carnets à souches.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Peu disponibles	66 Médecins Participants
Non disponibles	18 Médecins Participants
Toujours disponibles	16 Médecins Participants
Autre	00 Médecin Participant

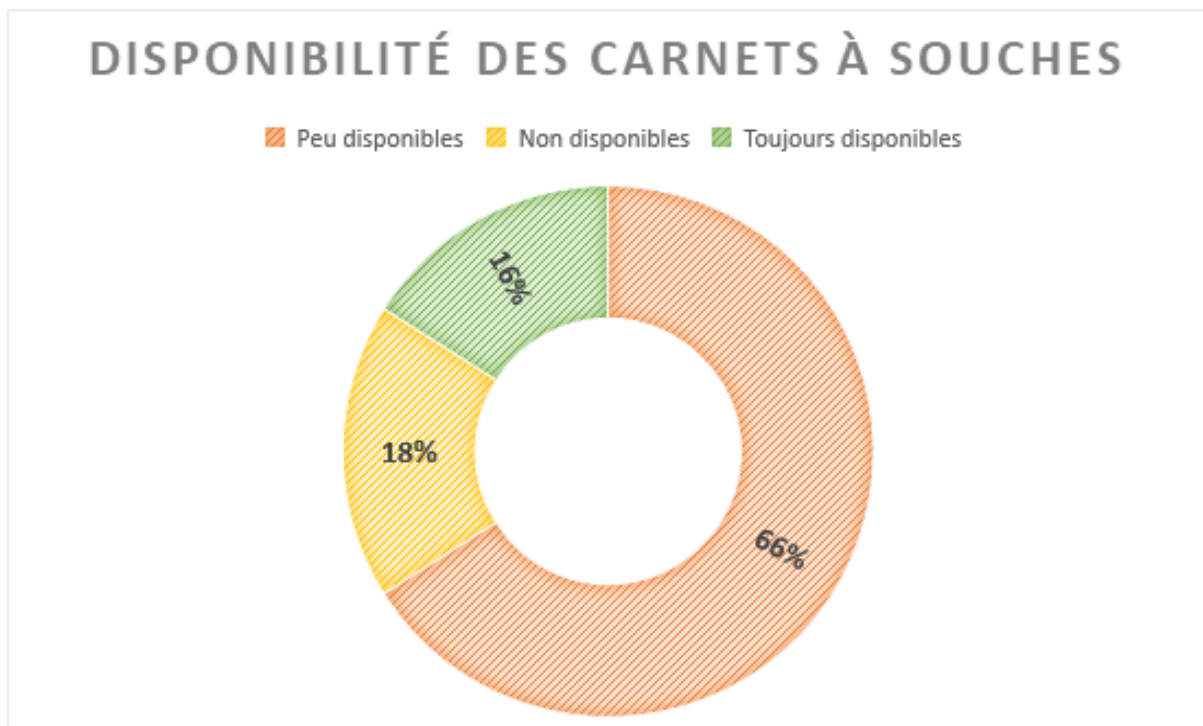


Figure 41 : Représentations graphiques de la disponibilité des carnets à souches pour les participants.

Pour la traçabilité de la prescription des antalgiques centraux, seulement 29% des participants qui la trouvent toujours fiable et 24% la trouvent toujours rapide. Alors que 48% autres pensent qu'elle n'est pas toujours fiable. Ainsi, 21% des médecins trouvent que cette traçabilité n'est pas toujours rapide.

Tableau XVIII : Les réponses à la question relative à la traçabilité de la prescription des morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
N'est pas toujours fiable	48 Médecins Participants
Toujours fiable	29 Médecins Participants
Toujours rapide	24 Médecins Participants
N'est pas toujours rapide	21 Médecins Participants
Autre	00 Médecin Participant

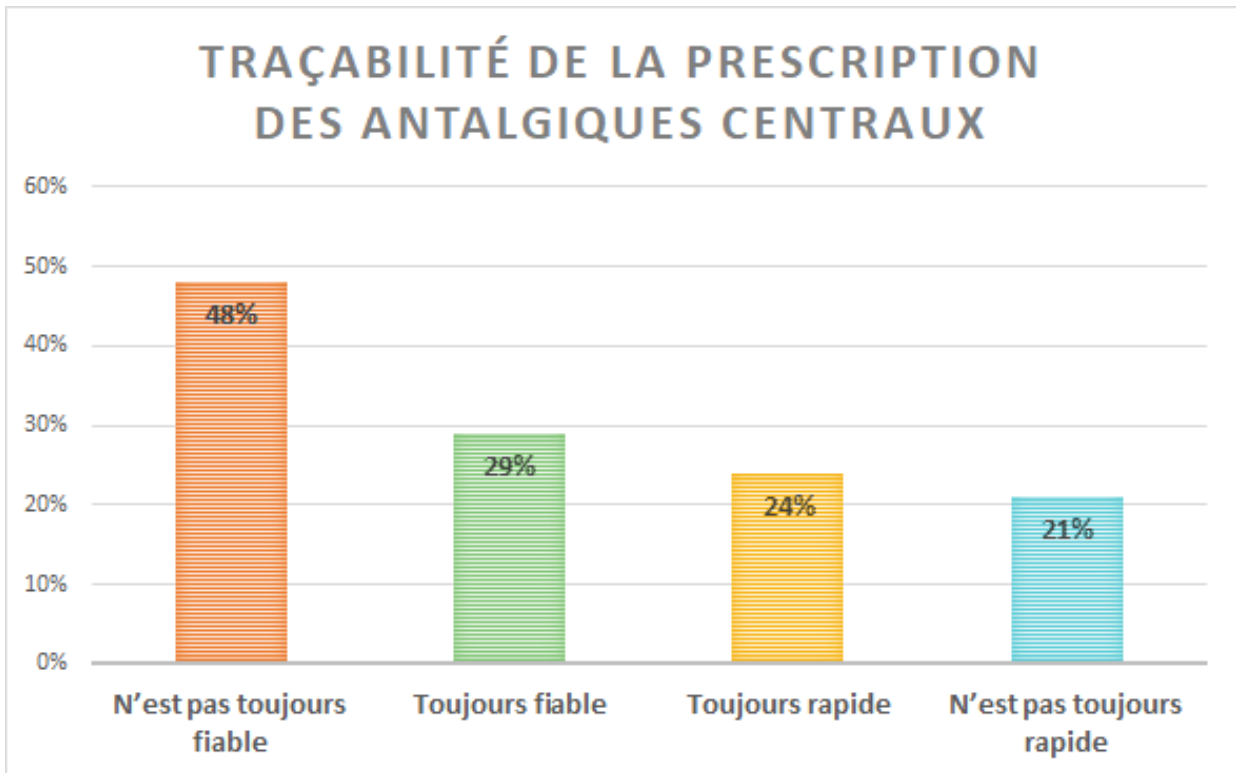


Figure 42 : Représentation graphique des avis des participants sur de la traçabilité de prescription.

3.3. Législation relative à la prescription des stupéfiants

La législation relative à la prescription des stupéfiants est apparemment complexe et limitante pour la majorité des participants à l'étude, en fait pour 57%. Seulement 33% qui la trouvent souple, et les autres 10% ont préféré de ne pas commenter.

Tableau XIX : Les réponses relatives à la législation régissant la prescription des morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Complexe et limite la prescription	57 Médecins Participants
Souple et facilite la prescription	33 Médecins Participants
Sans commentaire	10 Médecins Participants

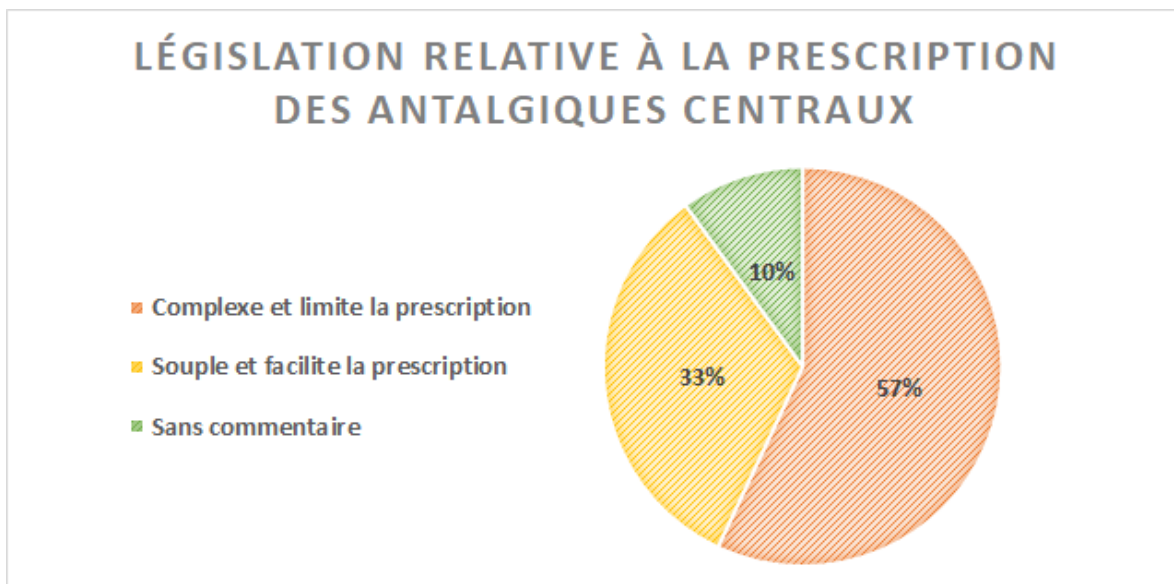


Figure 43 : Représentation graphique des points de vue des participants sur la législation relative à la prescription des antalgiques centraux.

Ces modalités de prescription dictées par les normes législatives relatives aux substances vénéneuses, limitent la prescription des antalgiques centraux pour 65% des participants, semblent très chronophages pour 36% des participants, et poussent même 16% des participants à abandonner la prise en charge de la douleur par cette famille thérapeutique.

Tableau XX : Les réponses à la question relative aux modalités de prescription des morphiniques.

Suggestion de Réponses	Nombre des Réponses
Limitent votre prescription	65 Médecins Participants
Très chronophages	36 Médecins Participants
Limitent la disponibilité	28 Médecins Participants
Poussent à abandonner PEC	16 Médecins Participants
Autre	04 Médecins Participants

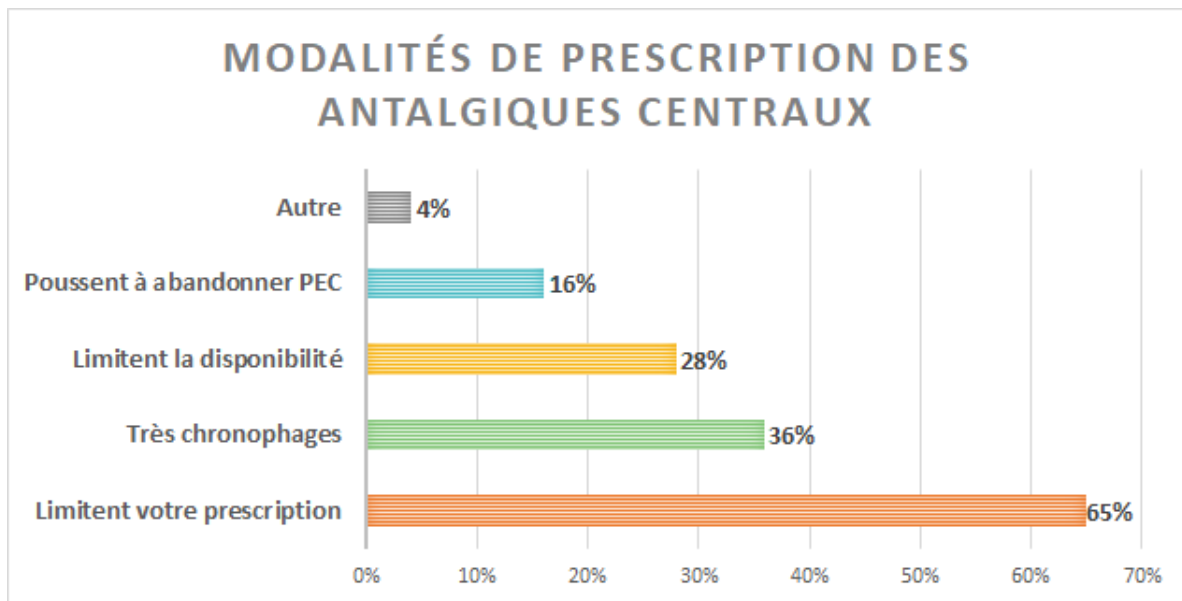


Figure 44 : Représentation graphique des avis des participants sur les modalités de prescription.

4. Analyse et Discussion

Comme détaillé dans les résultats, les antalgiques du troisième palier, selon la classification de l'OMS (*Figure 7*) [4], occupent une grande place dans l'arsenal médicamenteux de la prise en charge de la douleur. Mais malgré leur importance remarquable, la prescription des analgésiques centraux rencontre plusieurs limites et contraintes allant des supports nécessaires à la prescription de ce type particulier des médicaments, à la législation relative à cette prescription.

Comparés à leur nécessité, les carnets à souches sont difficilement disponibles d'une part. D'une autre part l'ensemble des normes juridiques définissant la réglementation de prescription des stupéfiants complexent cette dernière jusqu'au point de la limiter, voire même pousser les prescripteurs à abandonner cette famille thérapeutique de médicaments.

4.1. Prise en charge de la douleur

La médication antalgique prescrite en cas de douleurs intenses et intolérables est clairement dominée par les opioïdes, forts ou faibles, selon plus que 60% des médecins participants à l'étude. Cependant, ce n'était pas le cas dans une enquête réalisée par le docteur *David Harel* et son équipe dans 18 centres hospitaliers du réseau régional douleur en Basse-Normandie, sur "la prise en charge de la douleur aiguë". Dans cette étude, les antalgiques du deuxième et troisième paliers (opioïdes faibles et opioïdes forts) représentent 21% des types d'antalgiques utilisés aux urgences, sachant que 34% des patients arrivants aux urgences souffrent de douleurs intenses voire intolérables [121].

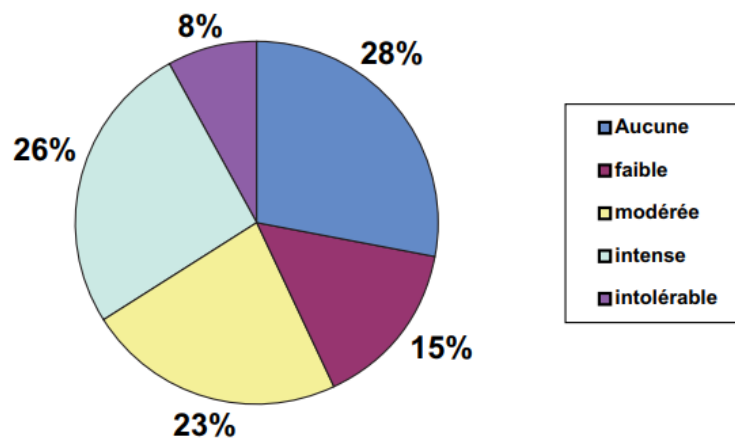


Figure 45 : Niveau de douleur des patients à l'arrivée aux urgences dans l'étude de D. Harel et al. [121]

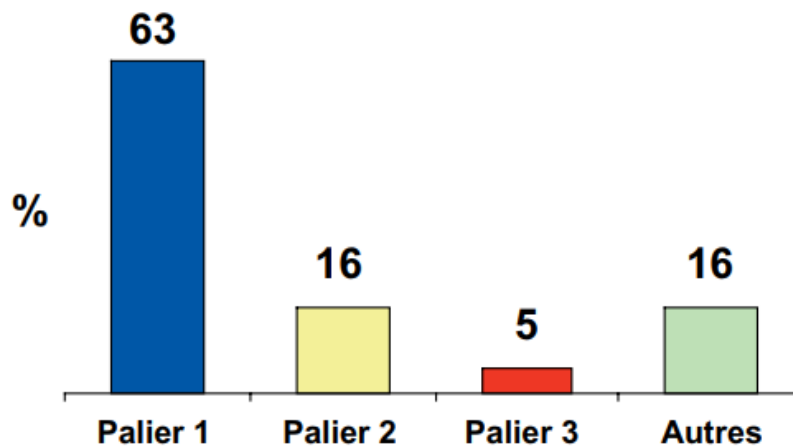


Figure 46 : Types d'antalgiques utilisés aux urgences dans l'étude de D. Harel et al. [121]

Ainsi, dans une autre étude réalisée par la doctoresse *Doina Roscoulet* auprès des médecins généralistes de Val-de-Marne à Paris, l'utilisation des morphiniques dans l'arsenal thérapeutique reste "rare" pour 57% des médecins prescripteurs et "exceptionnelle" pour 11%. Alors qu'elle n'est "habituelle" que pour 30%, et uniquement 2% déclarent prescrire la morphine de façon "très fréquente". La même étude montre que l'indication majeur des antalgiques morphiniques est dans 97% des douleurs cancéreuses [122].

Fréquence de la prescription des morphiniques

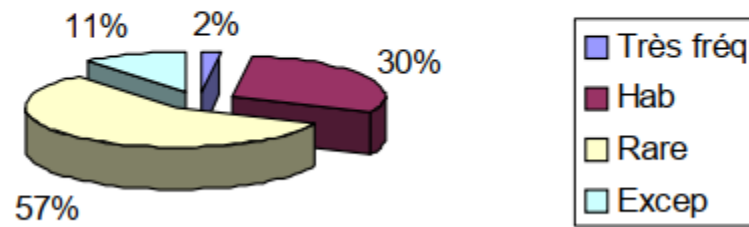


Figure 47 : Fréquence de prescription des morphiniques dans l'étude de D. Roscoulet [122] .

Prescription des morphiniques dans la douleur cancéreuse



Figure 48 : Prescription des morphiniques dans la douleur cancéreuse, l'étude de D. Roscoulet [122].

L'utilisation de produits morphiniques est limitée parce que la plupart de patients bénéficient d'un traitement antalgique non médicamenteux, ou bien ils ont la douleur automatiquement soulagée après traitement étiologique.

Dans les mêmes intérêts, plusieurs alternatives thérapeutiques à la prescription médicale des morphiniques ont été détaillées dans la recherche de *Déborah Charbonnier* réalisée en 2013 dans la faculté de médecine de Nice en France, concernant une "évaluation des difficultés rencontrées et de l'information délivrée aux patients lors de la prescription des antalgiques du deuxième palier en médecine générale" [123].

4.2. Disponibilité des antalgiques centraux

La morphine et ses dérivés (96%) et le fentanyl et ses dérivés (80%) sont les médicaments les plus rencontrés lorsque la question sur la disponibilité des antalgiques centraux a été posée. Les mêmes résultats sont retrouvés par l'équipe de *Michel Galinski* dans l'enquête téléphonique qu'ils ont réalisé pour "évaluer les pratiques des médecins des services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) en France concernant la prise en charge des douleurs aiguës sévères chez l'adulte en médecine extrahospitalière". Les morphiniques disponibles dans ces unités mobiles hospitalières sont la morphine pour 93% des médecins interrogés, le fentanyl pour 79%, la nalbuphine pour 64%, et le sufentanil pour 26% [124].

Liste des traitements disponibles dans les unités mobiles hospitalières (UMH) avec leurs taux d'utilisation	
Traitements	Réponses (n= 359) n (%)
Morphiniques disponibles dans l'UMH :	
Morphine	334 (93)
Fentanyl	284 (79)
Nalbuphine	230 (64)
Sufentanil	93 (26)
Morphiniques prescrits lors d'une DAS :	
Morphine	298 (83)
Fentanyl	137 (38)
Nalbuphine	24 (7)
Sufentanil	22 (6)
Traitements associés :	
Paracétamol	234 (66)
AINS	144 (40)
Benzodiazépine	139 (39)
ALR	129 (36)
Autres	54 (15)

UMH : unité mobile hospitalière ; DAS : douleur aiguë sévère ; AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien ; ALR : analgésie locorégionale.

Figure 49 : Les antalgiques disponibles aux unités mobiles hospitalières dans l'étude de M. Galinski [124].

4.3. Voies d'administration envisagées

Les voies d'administration les plus envisagées par les médecins prescripteurs participant l'étude sont les voies parentérales pour 79% des médecins, suivies par les voies entérales pour 46% des médecins, et enfin la voie épidurale pour 24% des médecins. Contrairement aux résultats trouvés par *Doina Roscoulet*, dans son étude à Val-de-Marne, qui montrent que la voie parentérale injectable n'est envisagée que par 3% des généralistes, alors que les voies dominant les prescriptions par un taux de 97% sont les voies entérales à libération prolongée (37%) ou immédiate (29%) à côté de la voie transdermique (31%) [122].

Différents produits morphiniques utilisés:

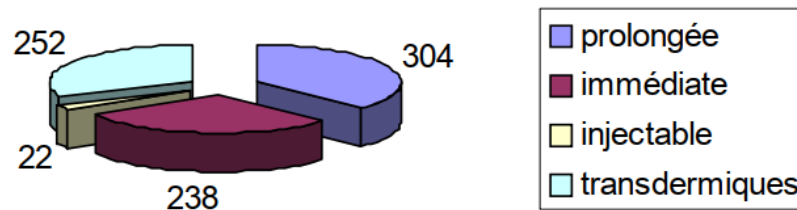


Figure 50 : Les formes galéniques des produits morphiniques utilisées dans l'étude de D. Roscoulet [122].

Plusieurs explications peuvent rendre plus clair ce décalage, d'abord la qualité du prescripteur ; notre étude a réservé seulement 20% des places aux généralistes, alors que l'étude comparée n'a concerné que les généralistes. Ainsi, la disponibilité et l'accessibilité aux différentes formes galéniques des stupéfiants peut être largement modifiée entre la France et le Maroc. Enfin, la prise en charge hospitalière diffère de celle en ambulatoire qui est la plus concernée par l'étude de *Doina Roscoulet*.

4.4. Disponibilité et nécessité des supports de prescription

Les carnets à souches sont jugés "peu disponibles" par 66% des médecins, 18% les considèrent "indisponible", et seulement 16% qui les trouvent "toujours disponibles". Mais au terme de la nécessité de ces carnets, ils sont "nécessaires" pour 68% des médecins parmi ceux interrogés, et "inévitables" pour 12%, seulement 8% des médecins ne les trouvent pas vraiment nécessaires.

Pierre Poloméni partage des résultats similaires dans son article "Utilité et acceptabilité du carnet à souches" publié en 1998 dans "La Revue du Praticien". Il a fait ressortir de l'enquête de Val-d'Oise que la prescription des stupéfiants est faible ayant comme données que les commandes sur les carnets à souches sont peu importantes par rapport au nombre des médecins exerçant. Mais sans pouvoir démontrer le lien évident entre l'existence du carnet à souches et la faiblesse de prescription. Ce qui a laissé penser que la simple suppression de cet outil ne va pas causer de modifications significatives sur les pratiques des médecins, mais elle peut engendrer d'autres difficultés [125].

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des commandes par trimestre entre le 1 juillet 1995 et le 30 juin 1997.

	3 trim 95	4 trim 95	1 trim 96	2 trim 96	3 trim 96	4 trim 96	1 trim 97	2 trim 97
nbre de carnet	103	130	151	140	167	185	196	219
nbre méd.> 1carnet	11	11	13	20	16	24	26	39

Légende : La première ligne porte sur le décompte des carnets envoyés trimestriellement par l'Ordre. Les deuxième ligne répertorie par trimestre, le nombre de médecins ayant commandé plus de 1 carnet.

Figure 51 : Le nombre des carnets à souches commandés trimestriellement entre les années 1995 et 1997, par rapport au nombre des médecins qui ont commandé plus d'un carnet par trimestre [125].

4.5. Traçabilité de prescription des stupéfiants

Parmi les médecins participants, 48% doutent de la fiabilité de la traçabilité de prescription des morphiniques, il y avait entre eux qui manquent d'informations exactes sur ce sujet. Ce qui laisse penser à mieux former le personnel dans le côté documents et législations relatifs à la prise en charge des douleurs par les antalgiques centraux. Dans sa recherche sur la prescription des morphiniques, *Doïna Roscoulet* a posé la question sur la disponibilité des agents de santé pour participer à des formations plus spécifiques pour la prise en charge de la douleur, et 195 généralistes (57%) ont répondu qu'ils sont intéressés à y participer. Cette formation s'inscrit dans le cadre de formation médicale continue pour 140 des intéressés ou d'un enseignement post-universitaire pour 66 d'entre eux [122].

Intérêt pour différentes modalités de formation pour la douleur

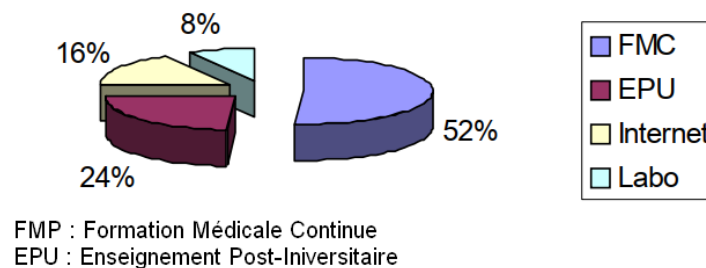


Figure 52 : Les de formation pour la douleur dans l'étude de D. Roscoulet [122].

Mathieu Guerriaud dans son article "Délivrance des médicaments stupéfiants" publié en 2019 dans le journal "Actualités Pharmaceutiques" a discuté l'importance d'assurer une bonne traçabilité de prescription des stupéfiants, tout en mentionnant la difficulté de maintenir les bonnes pratiques de leur délivrance à l'officine. Cette dernière possède un cadre qui peut apparaître contraignant, mais très important pour protéger à la fois la société des dangers que représentent ces médicaments, et les professionnels de santé devant toute tentative de fraude. Dans cet intérêt, une succession de tâches administratives doit être réalisée pour assurer une traçabilité maximale [126].

4.6. Législation et modalités de prescription des stupéfiants

Quand la question sur la législation relative à la prescription des stupéfiants a été posée, plus que la moitié des participants à l'étude partageaient le même avis. Il y avait 57% des médecins qui trouvent cette législation complexe et limitante de la prescription des produits morphiniques, 10% ont refusé de commenter, et uniquement 33% qui la trouve souple. Ces réglementations exagérément strictes compliquent encore les modalités de prescription, qui ont été jugés limitantes par 65% des médecins, très chronophage par 36% des médecins, et 16% des médecins pensent que ces modalités poussent même à abandonner la prise en charge de la douleur par les antalgiques centraux.

Dans l'étude réalisée par *Doina Roscoulet* à Val-de-Marne, l'un des principaux éléments freinateurs de la prescription des morphiniques était la lourdeur de cette opération considérée difficile dans 36% des réponses, malgré la suppression des carnets à souches et l'introduction des ordonnances sécurisées depuis 1999 [122]. Ce dernier détail confirme la vision de *Pierre Poloméni* à ce que la suppression des carnets à souches ne va pas changer grande chose dans la complexité des modalités de prescription des stupéfiants [125].

Eléments freinateurs pour la prescription de morphine

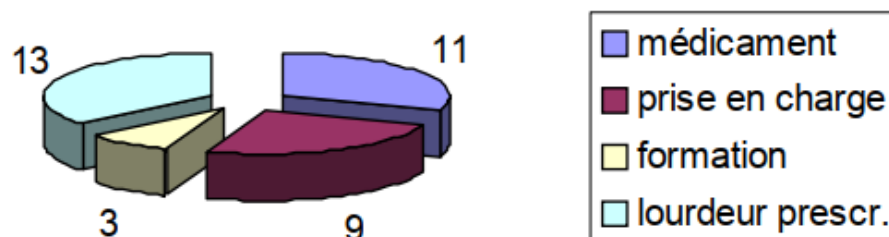


Figure 53 : Eléments freinateurs de la prescription de la morphine dans l'étude de D. Roscoulet [122].

5. Conclusion

Nos résultats ont montré que les antalgiques centraux jouent un rôle important dans la prise en charge de la douleur intense, en particulier dans les soins palliatifs. Plusieurs alternatives au traitement médicamenteux peuvent être mises en route, mais malheureusement les antalgiques sont le principal, et parfois le seul, outil envisagé. Ce qui rend nécessaire que les professionnels de santé approfondissent leur compréhension de la douleur et de son traitement à l'aide de formations ciblées et spécialisées.

La lourdeur de prescription des antalgiques centraux est bien reconnue par les praticiens du monde entier. Les règlements régissant cet acte purement médical sont toujours encombrants et chronophages, malgré qu'ils soient nécessaires et ne doivent jamais être dépassées pour assurer une surveillance stricte permettant de contrôler ces produits spécifiques. Les modalités de prescription des morphiniques sont consommatrices d'un effort pas vraiment significatif, et qui peut être plus bénéfique dans d'autres activités. D'où l'exigence d'alléger ces modalités, et de moderniser les textes législatifs qui y sont relatifs.

6. Forces et Limites de l'Etude

6.1. Forces de l'étude

En cherchant sur les différents moteurs de recherches académiques qu'on connaît, soit pour enrichir la base de données bibliographiques de cette étude, ou pour comparer les résultats obtenus à d'autres sur l'échelle nationale, aucune étude similaire à ce modeste travail n'a été trouvée.

- Ce mémoire est le premier de ce genre au Maroc, et au Maghreb.
- Il se base sur une étude transversale.
- Il intéresse à la fois le domaine public et le domaine privé.
- Le questionnaire est simple et direct, les réponses peuvent donc être aussi précises que possible.
- Le questionnaire est bref ce qui permet aux participants de répondre aux questions en peu de temps.
- Le principe des questions fermées peut influencer les répondants avec des items prédéterminés, ce qui permet d'ignorer autant que possible la subjectivité.

6.2. Limites de l'étude

Ce travail reconnaît qu'il existe de nombreuses limitations, en particulier celles liées à ses méthodes de mise en œuvre telles que les conditions expérimentales, la petite taille de la population, la durée courte de l'essai, et le petit nombre de facteurs étudiés.

Le questionnaire peut ne pas être aussi exhaustif, et même si les questions fermées éliminent autant que possible l'aspect subjectif, il reste difficile à interpréter les résultats en raison du manque de réponses détaillées.

La période de cette étude fait une grande partie des limites auxquelles la recherche est confrontée, puisqu'elle s'étend entre Octobre et Janvier de l'année 2020 marquée par des conditions sanitaires très particulières à cause du virus pandémique COVID-19, chose qui a trop restreint, d'une part, la disponibilité des agents de santé, et d'autre part, l'accès à plusieurs structures sanitaires.

7. Ouvertures et Perspectives d'Avenir

7.1. Perspectives d'Avenir

Cliniquement et thérapeutiquement, il existe des douleurs intenses qui résistent même aux morphiniques les plus puissants. Ainsi, la prescription des antalgiques centraux est, sans doute, lourde et encombrante du côté documents et modalités. Mais on a aussi constaté qu'un nombre non négligeable des praticiens participants à l'étude manquent de connaissances exactes sur la législation régissant la détention et le stockage des antalgiques centraux. Certains d'autres, n'avait pas d'idée correcte sur les documents nécessaires à la prescription des morphiniques. Pour toutes les raisons susmentionnées, on s'est permis de suggérer les points suivants :

- Se concentrer plus sur la prise en charge non médicamenteuse, en introduisant des programmes multidisciplinaires de gestion de la douleur. Tout en formant le personnel profondément sur ce monde.
- Instaurer des formations continues en faveurs des différents agents de santé, sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur, et surtout celle assurée par les antalgiques centraux.
- Centraliser légalement l'activité "prescription des morphiniques" pour minimiser les tâches relatives à cet acte, mais tout en gardant une traçabilité claire et exacte qui protégera à la fois le prescripteur originaire, et le prescripteur détenteur des carnets à souches.

7.2. Ouvertures et Recommandations

Afin d'avoir une vue plus proche et détaillée sur le sujet, et de mieux comprendre la projection sur terrain des textes législatifs relatifs aux substances vénéneuses, ce travail va être complété dans l'avenir par une recherche similaire auprès des pharmaciens. Cette recherche va concerner les limites et les contraintes qui font face à la détention et la délivrance des antalgiques centraux. En essayant ainsi de détailler les changements que subira une pharmacie en cas d'introduction des morphiniques dans son arsenal médicamenteux, les dangers que peut rencontrer un pharmacien dans cette situation, et les moyens des protections disponibles et/ou à instaurer.

Toutefois, d'après les lectures bibliographiques réalisées, la prise en charge médicamenteuse semblait inefficace dans un grand nombre de douleurs chroniques et résistantes aux traitements disponibles. D'où la nécessité d'une recherche approfondie sur les programmes de gestion de la douleur appliqués au Maroc, leur efficacité, leur degré d'application, ainsi que leur accessibilité. Tout en comparant avec les techniques et les compétences à l'étranger, pour évaluer les possibilités d'introduire celles applicables aux Maroc, et de s'adapter aux conditions nécessaires pour le changement évident.

RÉSUMÉ



RESUME

Titre : ANTALGIQUES MORPHINIQUES ET DERIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR : LIMITES ET CONTRAINTES DE PRESCRIPTION.

Auteur : Mme. LEMACHA Khaoula

Encadrant : Pr. DERRAJI Soufiane

Mots-Clés : Antalgique, Douleur, Morphine, Opioïdes, Stupéfiants.

Introduction : La gestion de la douleur repose notamment sur les médicaments analgésiques, y compris les produits morphiniques stupéfiants. Cet ouvrage est consacré à la mise en évidence des contraintes réglementaires auxquelles est soumise la prescription de cette catégorie de médicaments.

Méthodes : Pour assurer cet objectif, on s'est basé sur l'analyse des informations recueillies à la suite d'un questionnaire simple et direct destiné aux praticiens de la région de Rabat-Salé sur une période de deux mois entre octobre et JANVIER de l'année 2020.

Résultats : Le nombre total de prescripteurs d'opiacés interrogés est de 100 médecins, dont 20% sont des généralistes, 24% des médecins universitaires et 56% des spécialistes, avec une prédominance de la spécialité réanimation-anesthésie suivie de l'oncologie. La prescription d'analgésiques morphiniques occupe la première place lorsqu'il s'agit de douleurs intenses, avec une prédominance de la morphine et du fentanyl et de leurs dérivés, qui sont donc les plus disponibles pour la grande majorité des praticiens. Les carnets à souches, supports indispensables à la prescription de stupéfiants pour 68% des médecins, mais non disponibles en permanence pour 66%, bien qu'ils soient nécessaires pour assurer une traçabilité maximale. Cette traçabilité n'est jugée fiable que par 24% des médecins, alors que la législation relative à la prescription de stupéfiants est considérée complexe par 57% des médecins et limite encore la prescription pour 65% des médecins.

Conclusion : La prescription des stupéfiants encadrée par une réglementation stricte nécessaire pour assurer la traçabilité, mais elle rend cet acte médical lourd et encombrant.

ملخص

العنوان : مسكنات الألم المورفينية ومشتقاتها في علاج وتخفيف الألم :
معوقات وقيود الوصف الطبي.
الكاتب : لمعشة خولة.
تأطير : ذ. الدراجي سفيان.
الكلمات الدالة : الأدوية المخدرة، الأفيونيات، الألم، مسكن الألم، المورفين.

مقدمة : تعتمد إدارة الألم وتخفيفه بشكل خاص على العقاقير المسكنة ، بما في ذلك منتجات المورفين المخدرة. تم تخصيص هذا العمل لتسليط الضوء على القيود التنظيمية القانونية التي يخضع لها وصف هذه الفئة من الأدوية.

المواد والطرق : لتحقيق الهدف من هذه الدراسة، اعتمدنا على تحليل المعلومات التي تم جمعها باتباع استبيان بسيط ومباشر مخصص للأطباء بجهة الرباط - سلا، تم توزيعه على مدى شهرين بين أكتوبر ونونبر من سنة 2020.

النتائج : بلغ العدد الإجمالي لوصفي الأدوية الأفيونية الذين شاركوا في ملء الاستبيان 100 طبيب، 20% منهم أطباء عامون، و 24% أطباء جامعيون، و 56% أخصائيون، مع غلبة تخصص العناية المركزة-التخدير يليه تخصص الأورام. تحتل منتجات المورفين المخدرة المرتبة الأولى عندما يتعلق الأمر بتسكين الآلام الشديدة والغير محتملة، مع هيمنة المورفين والفتنانيل ومشتقاتهما، وهي بالتالي الأكثر توفرًا بالنسبة للغالبية العظمى من الأطباء. سجلات الوصفات الخاصة ذات أرومات هي لبنة أساسية من الشروط التي يجب توفرها لوصف الأدوية المخدرة بالنسبة لـ 68% من الأطباء الذين تم استجوابهم، إلا أن 66% يعتبرونها غير متوفرة بشكل دائم، في حين أنها ضرورية لضمان أقصى إمكانية تتبع لمسار هذا النوع من الأدوية المخدرة. تعتبر إمكانية التتبع هذه موثوقة فقط لـ 24% من الأطباء. في حين أن التشريعات القانونية المتعلقة بوصفات الأدوية المخدرة تبدوا معقدة لـ 57% من الأطباء وتحد من حرية وصفها بالنسبة لـ 65% من الأطباء.

الخلاصة : وصف مسكنات الألم المخدرة مؤطر بقواعد صارمة وضرورية لضمان إمكانية تتبعه بدقة. لكن مجمل هذه القوانين تجعل عملية الوصف الطبي معقدة ومرهقة.

SUMMARY

Title : MORPHINE ANALGESICS AND DERIVATIVES IN PAIN MANAGEMENT : LIMITATIONS AND CONSTRAINTS OF PRESCRIPTION.

Author : Mrs. LEMACHA Khaoula

Supervisor : Prof. DERRAJI Soufiane

Keywords : Analgesics, Morphine, Narcotics, Opioids, Pain.

Introduction : Pain management is based particularly on analgesic medication, including narcotic products such as morphine. This study is devoted to highlight the regulatory constraints to which the prescription of this category of drugs is subject.

Methods : To ensure this objective, the analysis of the information collected following a simple and direct questionnaire aimed at medical practitioners in the Rabat-Sale region was carried out over a period of two months between October and November of the year 2020.

Results : The total number of opiate prescribers surveyed is 100 physicians, of which 20% are general practitioners, 24% are academic physicians and 56% are specialists, with a predominance of the reanimation-anesthesia specialty followed by oncology. The prescription of morphine-based analgesics ranks first when it comes to severe pain, with morphine and fentanyl and their derivatives predominating, and are therefore the most available for the vast majority of practitioners. Special prescription pads are indispensable supports for the prescription of narcotics for 68% of doctors, but they are not permanently available for 66% of doctors, although they're necessary to ensure maximum traceability. This traceability is considered reliable for only 24% of doctors, even though the legislation relating to the prescription of narcotics is considered complex for 57% of doctors and still limits the prescription for 65% of doctors.

Conclusion : The prescription of narcotics is framed by strict regulations that is necessary to ensure its traceability, but it makes this medical act complicated and burdensome.

ANNEXES

A decorative flourish consisting of several elegant, curved lines that sweep from the bottom left towards the right, ending in a small, tight scroll.

ANNEXES

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PRESCRIPTEURS

A. Informations sur le prescripteur

QUALITE DU PRESCRIPTEUR :		
<input type="checkbox"/> Médecin généraliste	<input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <ul style="list-style-type: none">• Réanimation-Anesthésie• Oncologie• Autres :	<input type="checkbox"/> Médecin universitaire
LIEU D'EXERCICE :		
<input type="checkbox"/> Etablissement publique	<input type="checkbox"/> Etablissement privé	
ANNEES D'EXERCICE :		
<input type="checkbox"/> < 5 ans	<input type="checkbox"/> < 10 ans	<input type="checkbox"/> < 20 ans

B. Les produits stupéfiants antalgiques centraux

1. Dans la prise en charge de la douleur intense, quels sont les produits analgésiques centraux que vous prescrivez en principe ?

- Opioïdes Forts
 - Agonistes Purs (Morphine, Fentanyl, Hydromorphone, Oxycodone, ...)
 - Agonistes Partiels (Buprénorphine, ...)
 - Agonistes-Antagonistes (Nalbuphine, ...)
- Opioïdes Faibles (Codéine, Opium à faible dose, Tramadol, ...)
- Antalgiques non Opioïdes (Paracétamol, AINS, ...)
- Autre

2. Quelles sont les classes thérapeutiques des antalgiques centraux disponibles ?

- Morphine et Dérivés (Codéine, Buprénorphine, Nalbuphine, ...)
- Péthidine et Dérivés (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Tramadol, ...)
- Méthadone et Dérivés (Dextromoramide, ...)
- Autre

3. Quelle est la voie d'administration que vous envisagez le plus dans la PEC de la douleur intense par les antalgiques du palier III (selon la classification de l'OMS) ?

- Voie entérale (V. Orale)
- Voie parentérale (SC, IV, ...)
- Voie épidurale
- Autre

C. Les supports de prescription des antalgiques centraux

1. Comment vous jugez les supports de la prescription des antalgiques centraux ?

- Nécessaire
- Inévitable
- Pas vraiment nécessaire
- Limite la prescription
- Autre

2. Comment vous jugez les carnets à souches ?

- Toujours disponibles
- Peu disponibles
- Non disponibles
- Autre

3. Comment vous jugez la traçabilité de la prescription des morphiniques ?

- Toujours fiable
- Toujours rapide
- N'est pas toujours fiable
- N'est pas toujours rapide
- Autre

D. La prescription

1. La législation relative à la prescription des médicaments antalgiques centraux vous semble ?

- Souple et facilite la prescription
- Complexe et limite la prescription
- Sans commentaire

2. Modalités de prescription ?

- Limitent votre prescription
- Limitent la disponibilité
- Très chronophages
- Poussent à abandonner la prise en charge de la douleur par les stupéfiants antalgiques centraux
- Autre

E. Accessibilité aux analgésiques centraux

1. Comment vous jugez le lieu de stockage des médicaments morphiniques ?

- Sécurisé
- Non sécurisé
- Semblable aux autres médicaments
- Autre

2. Comment vous jugez la gestion du stock des morphiniques ?

- Toujours fluide
- Facile
- Beaucoup de documents
- Beaucoup de ruptures de stock

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Grayson M.** Pain. *Nature* 2016; 535: S1–S1.
- [2] **Laursen L.** Palliative care: The other opioid issue. *Nature* 2016; 535: S16–S17.
- [3] **Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U** (eds). *Encyclopedia of Neuroscience*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-29678-2.
- [4] **World Health Organisation (WHO)**, <https://www.who.int/fr> (accessed 17 August 2020).
- [5] **International Association for the Study of Pain (IASP)**, <https://www.iasp-pain.org/> (accessed 17 August 2020).
- [6] **Ribau C, Marmet T.** *Douleur, fin de vie et soins palliatifs*. Laboratoire d'éthique médicale (LEM) – Faculté de médecine Necker-Enfants malades - Paris V, Centre Régional d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, Hôpital Joseph Ducuing, 2004.
- [7] **Paulmier V, Faure M, Durand D, et al.** Animal Pains - Mechanisms. *Productions Animales -Paris- Institut National de la Recherche Agronomique-* 2015; 28: 217–229.
- [8] **Jeftinija S, Jeftinija K, Liu F, et al.** Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. *Neuroscience Letters* 1991; 125: 191–194.
- [9] **Coulibaly MT.** CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR PAR LA MORPHINE ET SES DERIVES DANS LE SERVICE D'HEMATO-ONCOLOGIE DU CHU DU POINT G. 2014; 71.
- [10] **Melzack R, Casey KL.** Sensory, motivational and central control determinants of chronic pain : A new conceptual model.
- [11] **Salazar MF.** Cortical plasticity related to chronic pain in a continuous interaction of neuronal and mental processes, http://www.cogcrit.umn.edu/docs/Fernandez-Salazar_v8.shtml (accessed 17 August 2020).
- [12] **Beecher HK.** Relationship of significance of wound to pain experienced. *J Am Med Assoc* 1956; 161: 1609–1613.
- [13] **BROCHET B.** Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique. *Rev prat (Paris)* 2005; 55: 2181–2188.
- [14] FMPMC-PS - Minimum vital - Niveau A, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html> (accessed 17 August 2020).
- [15] **Yves LJ, Laurent S.** Sémiologie de la douleur évaluation et suivi d'une douleur chronique.

- [16] **Giuroiu C, Căruntu I-D, Lozneau L, et al.** Dental Pulp: Correspondences and Contradictions between Clinical and Histological Diagnosis. *BioMed Research International* 2015; 2015: 1–7.
- [17] **Melzack R.** Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education* 2001; 65: 1378–1382.
- [18] **Cohen SP, Mao J.** Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348: f7656.
- [19] **Szasz T.** *Pain and Pleasure: A Study of Bodily Feelings*. Syracuse University Press, 1988.
- [20] **Nagakura Y.** Challenges in drug discovery for overcoming ‘dysfunctional pain’: an emerging category of chronic pain. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2015; 10: 1043-1045.
- [21] **J-B. R, T T, D A, et al.** [Management of analgesics in cancer patients with renal impairment]. *Bull Cancer* 2012; 99: 345–369.
- [22] **Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al.** The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45–56.
- [23] **Gracely RH, McGrath P, Dubner R.** Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978; 5: 5–18.
- [24] **Greenspan JD, Roy EA, Caldwell PA, et al.** Thermosensory intensity and affect throughout the perceptible range. *Somatosensory & Motor Research* 2003; 20: 19–26.
- [25] *Pain Management : Theory and Practice*. Oxford, New York: Oxford University Press, 1996.
- [26] **Sinatra RS, Leon-Cassasola OA de, Viscusi ER, et al.** *Acute Pain Management*. Cambridge University Press, 2009.
- [27] **Jay GW.** *Chronic Pain*. CRC Press, 2007.
- [28] **Maxwell K.** The Challenges of Cancer Pain Assessment and Management. *Ulster Med J* 2012; 81: 100–101.
- [29] **Bittencourt-Oliveira M do C.** Detection of potential microcystin-producing cyanobacteria in Brazilian reservoirs with a mcyB molecular marker. *Harmful Algae* 2003; 2: 51–60.
- [30] **Guité M, Bégin AD.** *La fibromyalgie: bien la connaître pour mieux surmonter la douleur, la fatigue chronique et les troubles du sommeil*. Editions MultiMondes, 2000.
- [31] **Schug SA.** Combination analgesia in 2005 - a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; 25 Suppl 1: S16-21.
- [32] **Langford RM.** Pain management today - what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006; 25 Suppl 1: S2-8.

- [33] **Schnitzer TJ.** Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25 Suppl 1: S22-29.
- [34] **Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR.** Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296–1304.
- [35] **White PF.** The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101: S5-22.
- [36] **Schatman ME, Campbell A.** *Chronic Pain Management: Guidelines for Multidisciplinary Program Development.* CRC Press, 2007.
- [37] **Taoufik J, Nhaili H.** La naissance de la législation pharmaceutique marocaine moderne. *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 2010; 97: 195–201.
- [38] **Bergeron H.** *Sociologie de la drogue.* La Découverte. 2009.
- [39] **Antenat N.** Drogue et pensée : entre-deux. *Le Portique Revue de philosophie et de sciences humaines*, <http://journals.openedition.org/leportique/153> (2002, accessed 21 August 2020).
- [40] **Escande C.** Jouissance du corps, addictions et figures du ravage. *Le Portique Revue de philosophie et de sciences humaines*, <http://journals.openedition.org/leportique/132> (2002, accessed 21 August 2020).
- [41] **Caballero F, Bisiou Y.** *Droit de la drogue - 2e ed. - precis - Caballero/Bisiou - Dalloz - Grand format - Dalloz Librairie PARIS.* 2nd ed. Dalloz, 2000.
- [42] **Korn H, Berche P, Binder P.** Convention de Genève de 1925. *Hors collection* 2008; 133–136.
- [43] **Ounnir A.** *Rapport sur l'usage de drogues et le droit au Maroc.* Maroc, <http://fileserv.idpc.net/library/Rapport-sur-l-usage-de-drogues-et-le-droit-au-Maroc.pdf> (2011, accessed 21 August 2020).
- [44] **Essaid MJ.** *Introduction à l'étude de droit.* Collection Connaissances. Mohammedia: Impr. de Fédala, 2000.
- [45] Dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses. *BO. n°534 du 16 Janvier 1923, page 57*, 16 January 1923.
- [46] Article L5132-7 - Code de la santé publique - Légifrance, https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104742/ (accessed 21 March 2021).

- [47] FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/ordonnance.html> (accessed 6 April 2021).
- [48] Article L5132-1 - Code de la santé publique - Légifrance, https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025021407/ (accessed 20 March 2021).
- [49] Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 JANVIER 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. *BO. n° 5480 du Jeudi 7 Décembre 2006*, 22 November 2006.
- [50] Dahir n° 1-57-008 du 21 chaabane 1379 (19 février 1960) réglementant le port du titre et l'exercice de la profession d'infirmier. *BO. n° 2470 du 26/02/1960 (26 février 1960)*, février 1960.
- [51] Arrêté du ministre de la santé du 14 janvier 1957 relatif à l'établissement des ordonnances prescrivant des substances vénéneuses du tableau B. *BO. n°2309 du 25 Janvier 1957, page 104*, 14 January 1957.
- [52] Direction du Médicament et de la Pharmacie. *Politique Pharmaceutique Nationale*, <http://dmp.sante.gov.ma/upload/video/Politique%20Pharmaceutique%20Nationale%20-MAROC.pdf> (2012, accessed 21 August 2020).
- [53] **Le Marec C.** Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2004; 5: 83–98.
- [54] Pain S. Painful progress. *Nature* 2016; 535: S18–S19.
- [55] **Descartes R.** *Traité de l'homme*.
- [56] News S. L'aspirine Bayer et la grippe espagnole. *Sante News*, <http://www.santenews-dz.com/laspirine-bayer-et-la-grippe-espagnole/> (2021, accessed 6 April 2021).
- [57] l'acide acétylsalicylique, <https://boowiki.info/art/l-acide-salicylique/l-acide-acetylsalicylique.html> (accessed 6 April 2021).
- [58] **Patrick David Wall.** *Wikipedia*, https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Patrick_David_Wall&oldid=1012971367 (2021, accessed 6 April 2021).
- [59] **Ronald Melzack.** *Wikipédia*, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ronald_Melzack&oldid=166053219 (2020, accessed 6 April 2021).
- [60] Themes UFO. The History of Regional Anesthesia. *Anesthesia Key*, <https://aneskey.com/the-history-of-regional-anesthesia/> (2016, accessed 6 April 2021).

- [61] **Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al.** Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410–10415.
- [62] **Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, et al.** Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nature Neuroscience* 2015; 18: 1081–1083.
- [63] **Mogil JS.** Perspective: Equality need not be painful. *Nature* 2016; 535: S7–S7.
- [64] **Mogil JS.** Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 859–866.
- [65] **Sorge RE, Martin LJ, Isbester KA, et al.** Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat Methods* 2014; 11: 629–632.
- [66] **Chouvy P-A.** Le pavot à opium et l’homme. Origines géographiques et premières diffusions d’un cultivar.// The opium poppy and mankind. Geographic origins and early diffusion of a cultivar. *Annales de géographie* 2001; 110: 182–194.
- [67] Déméter - Les dieux grecs, <https://sites.google.com/site/ledieugrecs/demeter> (accessed 25 June 2020).
- [68] **Prioreschi P, Heaney RP, Brehm E.** A quantitative assessment of ancient therapeutics: poppy and pain in the Hippocratic Corpus. *Med Hypotheses* 1998; 51: 325–331.
- [69] Claude Galien. *Wikipédia*, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Claude_Galien&oldid=171228059 (2020, accessed 25 June 2020).
- [70] **Meunier L.** *Histoire de la médecine depuis ses origines jusqu’à nos jours*. Librairie Le François. Paris, 1924.
- [71] **Flahaut J.** *La Thériaque, éternelle panacée*. Officiel de la pharmacie. 1994.
- [72] **Herrmann L. J.** André, Pline l’Ancien. Histoire naturelle. Livre XX. Texte établi, traduit et commenté. *L’Antiquité Classique* 1967; 36: 289–289.
- [73] **Baraka A.** Historical aspects of opium. *Middle East J Anaesthesiol* 1982; 6: 289–302.
- [74] **Miller RJ, Tran PB.** More mysteries of opium reveal’d: 300 years of opiates. *Trends in pharmacological sciences* 2000; 21: 299–304.
- [75] **Bonnemain B.** Histoire de la Pharmacie en France des origines à nos jours, de Maurice Bouvet (1937): un ouvrage de référence majeur pour la pharmacie française. *Revue d’Histoire de la Pharmacie* 2012; 99: 127–135.
- [76] Terzi, Aleardo, 1870–1943 | Art UK, <https://www.artuk.org/discover/artists/terzi-aleardo-18701943> (accessed 23 March 2021).
- [77] **Gautier L.** *La médecine à Genève jusqu’à la fin du dix-huitième siècle*. Jullien, 1906.

- [78] The Lure of Laudanum, the Victorians' Favorite Drug, <https://www.mentalfloss.com/article/89268/lure-laudanum-victorians-favorite-drug> (2016, accessed 10 August 2020).
- [79] **Hamilton GR, BAskett TF.** In the arms of morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anesth* 2000; 47: 367–374.
- [80] **Worthen DB.** The Pharmaceutical Industry, 1852–1902. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 2000; 40: 589–591.
- [81] Griffin O for a while--J. Arsenic from Dr. Thrall's Pharmacy, Farmers Museum, Cooperstown, New York, <https://www.flickr.com/photos/30484128@N03/8016116177/> (2012, accessed 11 August 2020).
- [82] **Hodgson B.** *In the arms of morpheus: the tragic history of laudanum, morphine, and patent medicines.* Buffalo: Firefly Books, <https://www.drugsandalcohol.ie/3530/> (2001, accessed 2 September 2020).
- [83] Pays du Croissant d'Or: premier producteur d'opium en Asie, <https://jeretiens.net/pays-du-croissant-dor-premier-producteur-dopium-en-asie/> (2014, accessed 11 August 2020).
- [84] **Bonnier G, Douin R.** *Flore complète illustrée en couleurs de France, Suisse et Belgique (comprenant la plupart des plantes d'Europe).* Paris: Librairie générale de l'Enseignement, 1911.
- [85] Three closed white poppies. *Getty Images*, <https://www.gettyimages.fr/detail/photo/three-closed-white-poppies-photo/200214128-001> (accessed 11 August 2020).
- [86] Mazza G. Papaver somniferum. *Monaco Nature Encyclopedia*, <https://www.monaconatureencyclopedia.com/papaver-somniferum/?lang=en> (2008, accessed 11 August 2020).
- [87] Présentation de la morphine, <http://lamorphinetladouleurtp.e-monsite.com/pages/le-sujet/i-prseentation-de-la-morphine.html> (accessed 11 August 2020).
- [88] L'opium dans tous ses états. *L'Express.fr*, https://www.lexpress.fr/actualite/societe/l-opium-dans-tous-ses-etats_1725564.html (2015, accessed 11 August 2020).
- [89] **Hostettmann K.** *Tout savoir sur les plantes qui deviennent des drogues.* Lausanne, Editions Favre. 2002.
- [90] **Fournier P-V.** *Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France.* omnibus. 2010.
- [91] **Thibout GA** du texte. *La question de l'opium à l'époque contemporaine / Georges Thibout,...*, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k75482w> (1912, accessed 13 March 2020).
- [92] **Bentley KW.** *The Chemistry of the Morphine Alkaloids.* Clarendon Press, 1954.

- [93] Friedrich Wilhelm Adam Sertürner. *Wikipédia*, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Friedrich_Wilhelm_Adam_Sert%C3%BCrner&oldid=171987287 (2020, accessed 11 August 2020).
- [94] **Richard A.** *Botanique Medicale ou Histoire Naturelle et Medicale des Medicaments, des Poisons et des Alimens tirés du Règne Végétal*. Nabu Press, 2012.
- [95] **Landry Y, Gies J-P, Sick E, et al.** *Pharmacologie : Des Cibles à la Thérapeutique*. 4th ed. DUNOD, 2014.
- [96] **Dalayeun JF, Norès JM, Bergal S.** Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature. *Biomed Pharmacother* 1993; 47: 311–320.
- [97] **Hawkes CH.** Endorphins: the basis of pleasure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 247–250.
- [98] **Harber VJ, Sutton JR.** Endorphins and exercise. *Sports Med* 1984; 1: 154–171.
- [99] **Han J-S.** Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; 361: 258–261.
- [100] **Uhrig SR, Papich MG, KuKanich B, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in llamas. *Am J Vet Res* 2007; 68: 25–34.
- [101] **Busse GD, Triggler DJ, Staff SU of NY at B, et al.** *Morphine*. Infobase Publishing, 2006.
- [102] **Leone P, Pocock D, Wise RA.** Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39: 469–472.
- [103] **Chahl LA.** Opioids - mechanisms of action. DOI: 10.18773/austprescr.1996.063.
- [104] **Helm JF, Venu RP, Geenen JE, et al.** Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* 1988; 29: 1402–1407.
- [105] **Colameco S, Coren JS.** Opioid-Induced Endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 20–25.
- [106] **Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, et al.** Opioid induced hypogonadism. *BMJ*; 341. Epub ahead of print 31 August 2010. DOI: 10.1136/bmj.c4462.
- [107] **Brennan MJ.** The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126: S12-18.
- [108] **Smith HS, Elliott JA.** Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Physician* 2012; 15: ES145-156.
- [109] **Hao Y, Yang JY, Guo M, et al.** Morphine decreases extracellular levels of glutamate in the anterior cingulate cortex: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res* 2005; 1040: 191–196.

- [110] **Singhal PC, Sharma P, Sanwal V, et al.** Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts. *Kidney Int* 1998; 53: 350–357.
- [111] **Tubaro E, Borelli G, Croce C, et al.** Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656–666.
- [112] Ministère de la Santé. GUIDE NATIONAL DE REFERENCE ASPECTS REGLEMENTAIRES DE LA GESTION DE LA METHADONE (Traitement de Substitution aux Opiacés), www.sante.gov.ma (2018, accessed 17 August 2020).
- [113] **Warolin C.** La pharmacopée opiacée en France des origines au XIXe siècle. *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 2010; 97: 81–90.
- [114] **Bhargava HN, Villar VM, Rahmani NH, et al.** Studies on the possible role of pharmacokinetics in the development of tolerance to morphine in the rat. *Gen Pharmacol* 1992; 23: 1199–1204.
- [115] **Lecacheux A.** *Morphine et morphiniques dans la gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores domestiques*. 2003.
- [116] Morphine. *Wikipédia*, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Morphine&oldid=179513258> (2021, accessed 6 April 2021).
- [117] PubChem. Morphine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826> (accessed 12 August 2020).
- [118] Collectif. *Vidal 2018 : Le Dictionnaire*. 93rd ed. 2018.
- [119] **Couteron J-P, Delile J-M.** L'addiction aux opioïdes en France : l'addict et son double ? *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement* 2019; 20: 51–54.
- [120] **Raffaelli W.** Du symptôme douleur à la maladie douleur. Chronique d'une transformation incertaine. *Revue des sciences sociales* 2015; 10–16.
- [121] **Harel D, Delorme C, Thibon P, et al.** Enquête sur la prise en charge de la douleur aiguë dans les services d'urgences adultes du réseau régional douleur de Basse-Normandie. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2005; 6: 131–139.
- [122] **Roscoulet D-A.** *ANALYSE DE PRESCRIPTION DES MORPHINIQUES AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DU VAL DE MARNE*. Université Paris Val-de-Marne. Faculté de Médecine de Créteil, <https://studylibfr.com/doc/643732/analyse-de-prescription-des-morphiniques-aupres-des-medecins> (2008, accessed 19 December 2020).
- [123] **Charbonnier D.** *Prescription des antalgiques de palier 2 en médecine générale : évaluation des difficultés rencontrées et de l'information délivrée aux patients, en particuliers aux conducteurs*. Université de Nice Sophia-Antipolis. Faculté de Médecine de Nice, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01022526> (2013, accessed 19 December 2020).

- [124] **Galinski M, Ruscev M, Pommerie F, et al.** Prise en charge de la douleur aiguë sévère chez l'adulte en médecine extrahospitalière : enquête nationale auprès des médecins de Smur. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2004; 23: 1149–1154.
- [125] **POLOMENI P.** Utilité et acceptabilité du carnet à souches. *Revue du praticien (La) - Médecine générale* 1998; 40–44.
- [126] **Guerriaud M.** Délivrance des médicaments stupéfiants. *Actualités Pharmaceutiques* 2019; 58: 31–32.

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN



« Je jure, en présence des maîtres de la faculté :

- ✦ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- ✦ *D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;*
- ✦ *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- ✦ *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements. »



قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العلي العظيم



- ✦ أن أراقب الله في مهنتي،
- ✦ أن أجيل أسانذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم،
- ✦ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية،
- ✦ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع،
- ✦ ألا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وألا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علي ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 63

سنة : 2021

مسكنات الألم المورفينية ومشتقاتها في علاج وتخفيف الألم : معيقات وقيود الوصف الصبري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : -- / -- / 2021

من طرف

السيدة : خولت لعشت

المزداة في 25 يناير 1994 بالسمارة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأدوية المخدرة، الأفيونيات، الألم، مسكن الألم، المورفين.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد: إيشو محمد

مشرف

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيد: الدراجي سفيان

أستاذ في الصيدلة الإكلينيكية

السيد: الباي عبد الواحد

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد: الحارثي جواد

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء