



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



Année: 2023

Thèse N°: 08

Pratiques de Prescription des antalgiques opioïdes
et évaluation de leurs risques addictifs :
Résultats d'une enquête réalisée auprès
des médecins généralistes et spécialistes

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Insaf NCIRI
Née le 16 Juin 1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Antalgique; Opioïde; Addiction

Membres du Jury :

Monsieur Samir AHID

Professeur de Pharmacologie

Madame Fatima EL OMARI

Professeur de Psychiatrie

Madame Bouchra AMINE

Professeur de Rhumatologie

Madame Maria SABIR

Professeur de Psychiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**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**

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

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

Médecine interne –Doyen de la FMPR

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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*

Rabat

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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 [Dir. HMI Mohammed V](#)

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH 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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

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. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI 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. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

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

Ne Urologie
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 [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

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*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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*

Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. 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
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

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI 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

Rabat

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 OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

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 Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

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. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie

Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
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. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

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*
Hyg.

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie

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 Naouafal*
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
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUAFA

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-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

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie

Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*
Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Faciale
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie
Médecine des Urgences et des
Traumatologie-Orthopédie
Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-physiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces



A Allah, le miséricordieux.

A toute la famille royale de notre cher pays, le Maroc.

A tous les membres de ma famille, que Dieu les garde.

A ma mère, Fatima

Les mots n'exprimeront jamais suffisamment ma gratitude pour les sacrifices que tu as fait pour que je devienne la femme que je suis aujourd'hui. Merci pour ta patience, ta compréhension et ton dévouement.

A mon père, Amine

Notre complicité sans pareille m'a toujours aidé à aller de l'avant. Merci d'être le plus doux papa au monde. C'est grâce à tes efforts et ton dévouement à notre famille que j'en suis ici. Tu es ma source d'inspiration.

A mon frère, Imame

Tu es indéniablement le plus beau cadeau que la vie m'a offert. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

A ma grand-mère, Fatna

Ma meilleure amie, ma confidente. Merci d'avoir toujours été là pour me reconforter et m'encourager. Que Dieu te protège.

A mon grand-père, El Mati

Personne ne pourra jamais égaler la motivation que tu m'as toujours apportée. Te voir aujourd'hui fier de moi m'émeut et me comble de bonheur. Merci pour ta gentillesse et ta confiance. Que Dieu te protège.

A tonton Hamid et tati Rachida,

Vous m'avez offert un accueil inoubliable. Merci pour votre aide si précieuse.

A ma cousine, Niama

Ma chère sœur, merci d'avoir toujours le bon mot pour me faire sourire. Je te souhaite une vie pleine de bonheur.

A mes amis,

A Nacer Naciri,

*Que ferai-je sans toi ? Tu m'apportes réconfort,
sécurité et bonheur au quotidien. Merci d'avoir toujours
été présent dans les moments difficiles. Je suis si heureuse
de t'avoir à mes côtés et je t'admire profondément.*

A Fatima-Zahra Sqalli, Ilias Hmaidouch,

Ilyas Raouane et Yahya Sqalli

*Nous avons partagé tant d'années ensemble
et je suis honorée de notre forte amitié.
Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

A Safae Smih,

*Nous avons partagé tant de moments inoubliables
et j'ai beaucoup appris à tes côtés. J'admire ta bonté
et ton courage. Merci d'avoir été là pour moi.*

A Merouane Errahimi,

Un ami en or, tu m'as toujours inspiré. Merci pour ton aide inestimable.

A Néstor Rodrigo Rojas Bravo,

Une personne absolument formidable. Je chéris notre amitié. Merci pour ta contribution, ton aide et ta bonté que je n'oublierai jamais.

***A Salma Daoudi, Yahya Alem, ElYazid Zerrari, Ali Zerrari,
Achraf Naciri, Khawla Dkhissi et Zakaria Laghchimi***

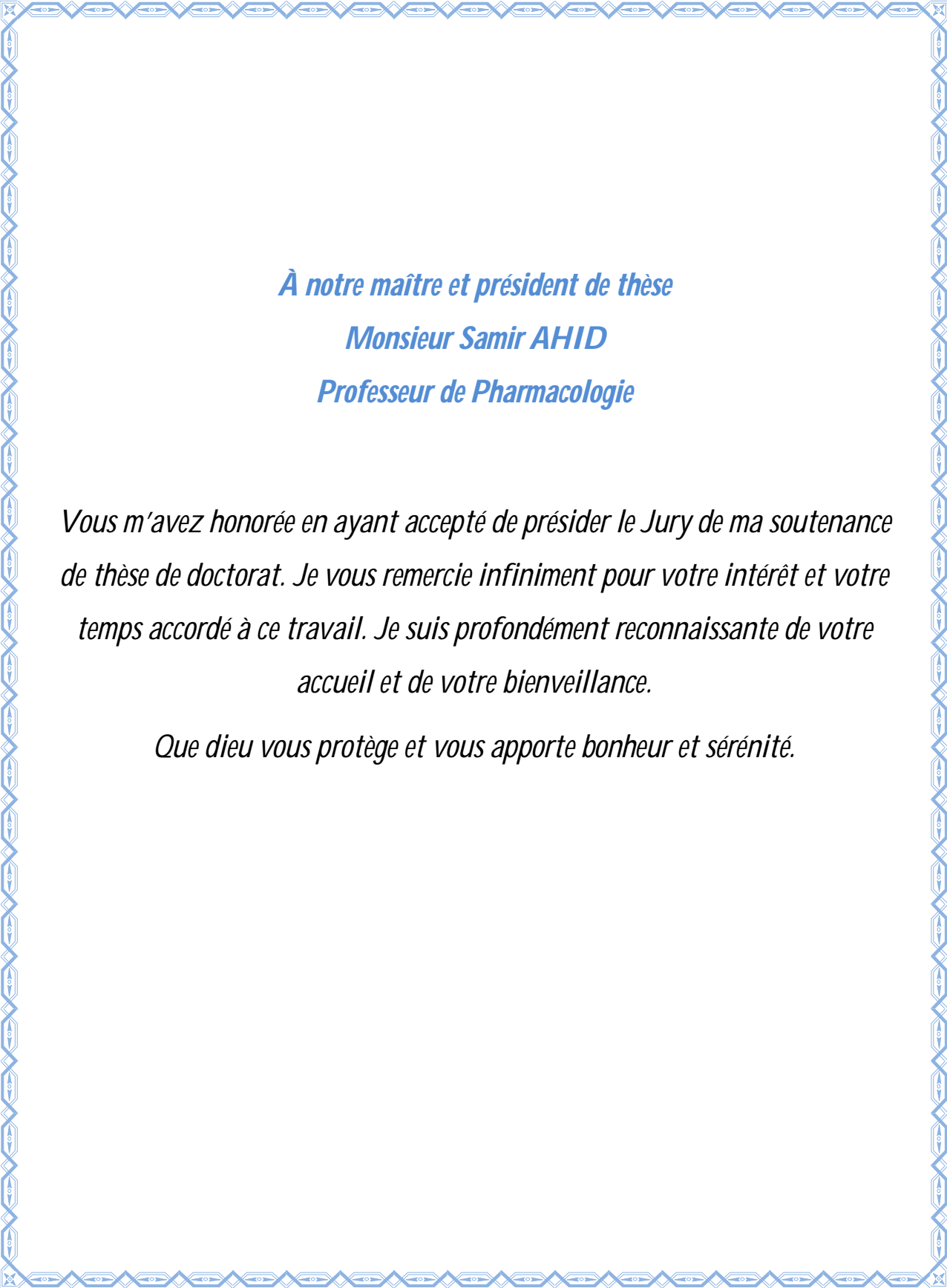
C'est un réel plaisir d'être entourée d'amis aussi bienveillants.

Merci pour tous ces moments de rires et de joie.



Remerciements





***À notre maître et président de thèse
Monsieur Samir AHID
Professeur de Pharmacologie***

Vous m'avez honorée en ayant accepté de présider le Jury de ma soutenance de thèse de doctorat. Je vous remercie infiniment pour votre intérêt et votre temps accordé à ce travail. Je suis profondément reconnaissante de votre accueil et de votre bienveillance.

Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.

À notre maître et rapporteur de thèse

Madame Fatima ELOMARI

Professeur de Psychiatrie

C'est un réel honneur de vous avoir comme rapporteur de ma thèse de doctorat.

Je n'oublierai jamais votre accueil si chaleureux.

Je vous remercie infiniment pour votre encadrement si bénéfique, votre aide si précieuse, vos conseils si pertinents et votre bienveillance si clément.

Je suis fier d'avoir eu la chance de travailler à vos côtés.

Vous êtes à mes yeux un modèle de réussite, merci de m'avoir inspiré.

Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.

*À notre maître et juge de thèse
Madame AMINE Bouchra,
Professeur de Rhumatologie*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et je vous remercie chaleureusement pour le temps que vous avez dédié à faire partie du jury de ma thèse. J'admire votre rigueur.
Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.*

À notre maître et juge de thèse

Madame SABIR Maria,

Professeur de Psychiatrie

Je vous remercie chaleureusement d'avoir porté votre honorable intérêt à mon travail et d'avoir consacré votre temps si précieux pour faire partie du jury de cette thèse. C'est un honneur pour lequel je vous serai éternellement reconnaissante.

Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.

Je tiens également à remercier le Docteur Laila Tbatou, Résidente en Psychiatrie, qui a beaucoup contribué à la réussite de ce travail et dont l'aide a été cruciale.



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
ATV	: aire tegmentale ventrale
BFI	: Bowl Function Index
BFP	: barrière foeto-placentaire
BHE	: barrière hémato-encéphalique
CCA	: cortex cingulaire antérieur
CI	: cortex insulaire
CPF	: cortex préfrontal
CTZ	: zone chémoréceptrice réflexogène
DCNC	: douleur chronique non cancéreuse
DOP	: dépendance aux opioïdes de prescription
ECR	: essai clinique randomisé
EMDR	: Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EN	: échelle numérique
EPP	: effet de premier passage
EVA	: échelle visuelle analogique
EVS	: échelle verbale simple
GABA	: acide gamma-aminobutyrique
IM	: intramusculaire
IST	: infection sexuellement transmissible
MBCT	: Mindfulness based cognitive therapy
MOP	: mésusage d'opioïdes de prescription
NMDA	: N Méthyl D-aspartate
NRM	: noyau du raphé magnus
OIC	: opioid induced constipation
OMS	: organisation mondiale de la santé
ORT	: Opioid Risk Tool

PAMORA	: antagonistes des récepteurs μ -opioïdes à action périphérique
PCA	: analgésie contrôlée par le patient
POMI	: Prescription Opioid Misuse Index
RBRV	: région bulbaire rostro-ventrale
SC	: sous-cutané
s-DDD	: defined daily doses for statistical purposes
SGPA	: substance grise périaqueducule
SNC	: système nerveux central
SOWS	: Subjective Opiate Withdrawal Scale
SPA	: substances psychoactives
SRES	: service du réseau des établissements sanitaires
TAO	: traitement aux agonistes opioïdes
TCC	: thérapies cognitivo-comportementales
TDAH	: trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TOC	: troubles obsessionnels compulsifs
TSO	: traitement de substitution aux opioïdes
TTXs	: tétrotoxine-sensible
TUS	: troubles liés à l'utilisation de substances
VPL	: noyau ventro-postéro-latéral
WDR	: wide dynamic range
WDR	: wide dynamic range



Liste des illustrations



LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Tranche d'âge des participants</i>	160
<i>Tableau 2: Sexe des participants</i>	161
<i>Tableau 3: Expérience professionnelle des participants</i>	161
<i>Tableau 4: Profession des participants</i>	162
<i>Tableau 5: Secteurs d'activité des participants</i>	164
<i>Tableau 6: Lieux d'exercice des participants</i>	165
<i>Tableau 7: Régions d'exercice des participants</i>	165
<i>Tableau 8: Recours à la prescription d'antalgiques opioïdes</i>	166
<i>Tableau 9: Moyens utilisés par les médecins pour évaluer la douleur du patient</i>	167
<i>Tableau 10: Échelles d'évaluation de la douleur utilisées par les médecins</i>	168
<i>Tableau 11: Intensité de la douleur et recours aux opioïdes basées sur l'échelle d'EVA</i>	168
<i>Tableau 12: Type de douleur indiqué pour un traitement opioïde</i>	170
<i>Tableau 13: Voie d'administration des antalgiques opioïdes</i>	171
<i>Tableau 14: Indications de recours aux antalgiques opioïdes</i>	171
<i>Tableau 15 : Prescription d'un traitement opioïde au delà de 3 mois</i>	173
<i>Tableau 16 : Est-ce que les participants prennent en compte une limite d'âge à la</i> <i>Tableau 17 :</i>	
<i>Tableau 18 : prescription d'opioïdes ?</i>	174
<i>Tableau 19 : Limite d'âge à la prescription d'opioïdes</i>	174
<i>Tableau 20 : Réticence quant à l'utilisation des opioïdes auprès des participants</i>	176
<i>Tableau 21 : Avant votre prescription, orientez-vous votre interrogatoire sur le risque du mésusage médicamenteux ?</i>	183
<i>Tableau 22 : "Est-ce que vous recherchez des facteurs prédictifs d'un mésusage ?"</i>	185
<i>Tableau 23 : "Recours aux échelles de dépistage de mésusage aux opioïdes</i>	190

LISTE DES GRAPHIQUES

<i>Graphique 1: Types des professions des médecins participants</i>	163
<i>Graphique 2: Spécialités des médecins participants</i>	163
<i>Graphique 3: types de douleur pour un traitement opioïde</i>	170
<i>Graphique 4: durée de prescription initiale des antalgiques opioïdes</i>	173
<i>Graphique 5: Dépendances engendrée par les opioïdes selon les médecins participants</i>	176
<i>Graphique 6: Réticences des participants à l'égard de la prescription des opioïdes</i>	178
<i>Graphique 7: Les effets secondaires les plus redoutés par les participants</i>	180
<i>Graphique 8: Les symptômes de sevrage les plus redoutés par les participants</i>	181
<i>Graphique 9: Les Signes d'intoxication aux opioïdes réopérés par les participants</i>	182
<i>Graphique 10: Facteurs prédictifs d'un mésusage des opioïdes pris en compte par les participants</i>	185
<i>Graphique 11: Mesures prises par les médecins en situation de risque de mésusage des opioïdes</i> .	186
<i>Graphique 12: Mesures préventives prises par les médecins pour éviter le mésusage des opioïdes</i>	188
<i>Graphique 13: Cratères de reconnaissance d'un mésusage des opioïdes</i>	190
<i>Graphique 14: conduite à tenir devant une dépendance aux opioïdes</i>	192
<i>Graphique 15: conduite à tenir devant une persistance de douleurs résiduelles dans un contexte de mésusage des opioïdes</i>	193



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR	5
1. DÉFINITION ET RÔLE DE LA DOULEUR.....	6
2. CLASSIFICATIONS DE LA DOULEUR.....	9
2-1. Douleur aiguë et douleur chronique.....	9
2-2. Les mécanismes de la douleur.....	10
3. Genèse et circuit de la douleur.....	14
3-1. Nocicepteurs et naissance du message nociceptif.....	14
3-2. Transmission de la douleur.....	16
3-2-1. Au niveau périphérique.....	16
3-2-2. Au niveau médullaire.....	18
3-2-3. Au niveau cérébral.....	23
4. MODULATION ET CONTRÔLE DE LA DOULEUR.....	29
4-1. Contrôle segmentaires spinaux ou la théorie du “Gate control”.....	29
4-2. Contrôles d’origine supra-spinale.....	30
PHARMACOLOGIE ET PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES	33
1. DÉFINITION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES.....	34
2. CLASSIFICATION DES OPIOÏDES.....	36
2-1. Classification selon la structure chimique.....	36
2-2. Classification selon le mode d’action.....	36
3. PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE.....	38
3-1. La morphine.....	38
3-2. Les autres agonistes opioïdes.....	39
4. SYSTÈME OPIOÏDE ENDOGÈNE.....	43
5. MÉCANISMES D’ACTION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES.....	46
6. INDICATIONS DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES.....	50
7. CONTRE-INDICATIONS DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES ET PRÉCAUTIONS D’EMPLOI.....	57
8. EFFETS INDÉSIRABLES DE MÉDICAMENTS OPIOÏDES.....	59

L'ADDICTION AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES.....	64
1. SITUATION ACTUELLE	65
1-1. A l'échelle internationale	65
1-2. A l'échelle nationale	70
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ADDICTION AUX OPIOÏDES	73
3. DIAGNOSTIC POSITIF	75
4. TROUBLES LIÉS À L'USAGE DES OPIOÏDES	78
4-1. Le syndrome de sevrage	78
4-2. L'intoxication aux opioïdes	84
5. TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX OPIOÏDES.....	90
5-1. Traitement de sevrage	91
5-2. Traitement aux agonistes opioïdes : un traitement basé sur la substitution.....	93
5-3. Traitements non médicamenteux	109
5-4. Réduction des méfaits ou Harm Reduction	111
6. PRINCIPES DE PRÉVENTION ET DE REPÉRAGE DES SITUATIONS À RISQUES D'ADDICTION AUX OPIOÏDES	116
7. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES INTERNATIONALES	125
7-1. Concernant une bonne évaluation de la douleur	125
7-2. Concernant un bon usage des opioïdes.....	128
7-2-1. Prise en charge de la douleur aiguë.....	128
7-2-2. Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse.....	133
7-2-3. Prise en charge de la douleur chronique cancéreuse	136
7-3. Concernant la durée de prescription des opioïdes.....	140
7-4. Concernant la prévention des effets secondaires liés aux opioïdes Constipation	142
7-5. Concernant la prise en charge de l'intoxication aux opioïdes	149
7-6. Prise en charge d'un mésusage des antalgiques opioïdes de prescription	152
7-7. Prise en charge d'une situation de dépendance aux opioïdes en médecine de ville.....	154
METHODOLOGIE.....	156
RESULTATS	159
1. LES CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES	160
1-1. Age, sexe et expérience professionnelle.....	160
1-2. Professions et spécialités	162

1-3. Secteurs d'activité et lieux d'exercice	164
2. MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES	166
2-1. Le recours aux antalgiques opioïdes	166
2-2. Evaluation de la douleur	166
2-3. Indications thérapeutiques des antalgiques opioïdes	169
2-4. Voies d'administration	171
2-5. Quand utiliser un antalgique opioïde ?	171
2-6. Durée de prescription des antalgiques opioïdes	172
2-7. Limite d'âge à la prescription d'antalgiques opioïdes	174
3. RÉTICENCES À LA PRESCRIPTION	175
3-1. Perspectives et réticences	175
3-2. Effets secondaires redoutés	178
3-3. Syndrome de sevrage aux opioïdes	180
3-4. Intoxication aux opioïdes	182
4. PRÉVENTION ET REPÉRAGE DES PATIENTS À RISQUE	183
4-1. Repérage des patients à risque de mésusage des opioïdes	183
4-2. Mesures préventives d'une addiction aux opioïdes	186
4-3. Diagnostic d'un mésusage des opioïdes	188
4-4. Prise en charge d'une addiction aux opioïdes	191
4-5. Conduite tenue devant des douleurs résiduelles	192
DISCUSSION	194
1. RECOURS AUX OPIOÏDES	195
2. EVALUATION DE LA DOULEUR	197
3. DURÉE DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES	198
4. LIMITATION DE LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES SELON L'ÂGE DES PATIENTS	
202	
5. INTOXICATION, SURDOSAGE ET MORTALITÉ	204
6. RÉTICENCES AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES	207
7. LE POTENTIEL ADDICTIF DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES "FAIBLES"	210
8. FACTEURS PRÉDICTIONNELS D'UN MÉSUSAGE DES OPIOÏDES	213
9. RECONNAÎTRE UNE SITUATION DE MÉSUSAGE DES OPIOÏDES	216

CONCLUSION.....218
RESUMES221
ANNEXES.....225
REFERENCES233



Introduction



Les cultures humaines ont très tôt identifié les vertus médicinales de plantes naturelles telles que le pavot. Les progrès de la science ont ensuite permis d'en extraire les principes actifs ou d'en synthétiser des molécules. La découverte de l'une des substances actives de l'opium (latex provenant de la plante du pavot) : la morphine a été faite par F. W. Sertürner, pharmacien allemand dans ses travaux publiés en 1805-1806 et 1817. L'isolement de la morphine associé à l'invention de la seringue (Charles-Gabriel Pravaz, 1841) ouvrira alors des perspectives inespérées dans le soulagement de la douleur et des utilisations nouvelles en anesthésie chirurgicale.

Au 19^{ème} siècle, le traitement de la douleur prend une nouvelle ampleur grâce à la morphine. Initié dans les hôpitaux, son usage se généralisera lors des guerres de l'époque (guerre de Crimée, guerre de Sécession, guerre austro-prussienne de 1866, guerre de 1870, etc). Cette substance est accueillie comme une bénédiction, car elle permet de lutter efficacement contre les douleurs des blessés. Mais il y a un revers de la médaille, la morphine entraîne un phénomène de dépendance et devient très vite "la maladie du soldat". Revers de son efficacité et de sa rapidité d'action, son utilisation abusive sera tout aussi rapide.

La douleur a toujours été un défi majeur pour tous les professionnels de la santé, car ce symptôme si subjectif et personnel peut être vécu comme une expérience traumatisante, pénible et handicapante au quotidien. De par leur puissance incontestable et leur efficacité indéniable, les antalgiques opioïdes apparaissent alors comme une solution profitable pour remédier aux douleurs des patients, particulièrement les douleurs intenses et les douleurs chroniques. À condition de respecter à la lettre la prescription, les opioïdes sont des médicaments efficaces mais, en raison de leurs effets puissants, les personnes qui en prennent sont à risque d'accoutumance. En d'autres termes, il ne faut pas nécessairement avoir un profil de "toxicomane" pour tomber dans l'abus d'opioïdes. Le potentiel addictif des opioïdes est, caricaturalement, une épée de Damoclès planant sur tous ses consommateurs.

Cette étude se positionne dans le contexte de l'augmentation importante du nombre de prescriptions des antalgiques opioïdes, ainsi que l'augmentation des cas d'addiction aux antalgiques opioïdes à travers le monde, tout cela allant de pair avec un accroissement du nombre d'intoxications, de surdosage et de décès liés au mésusage des opioïdes. Cette réflexion a été motivée par l'impact de ce que l'on appelle de nos jours la "Crise des opioïdes". La crise contemporaine des opioïdes ne débute véritablement que dans les années 1990 avec l'arrivée en 1995 de l'oxycodone (OxyContin) sur le marché, de l'oxycodone pur massivement prescrite par les médecins et très vite détournée pour ses effets euphorisants. Selon le National Center for Health Statistics (USA), depuis 1999, plus de 932 000 personnes sont mortes d'une surdose de drogue. Près de 75 % des décès par surdose de drogue en 2020 concernaient un opioïde. Des chiffres plus qu'alarmants, obligeant à plus se pencher vers la compréhension de l'addiction induite par les opioïdes, les facteurs de risques de mésusage et les moyens préventifs à disposition.

Aujourd'hui, les antalgiques opioïdes sont très largement prescrits par les médecins pour divers types de douleurs. Certains opioïdes dits "faibles" tels que la codéine et le tramadol sont de nos jours prescrits de manière très banalisée, ignorant totalement leur potentiel addictif qui n'est toutefois plus à prouver. Cette sous-estimation du danger des opioïdes de prescription a engendré une augmentation du nombre de surdosages recensés et de la mortalité liée aux opioïdes à travers le monde, ce qui a même poussé plusieurs pays à établir de nouvelles règles de restriction concernant l'accès aux opioïdes de palier 2.

Notre enquête a été menée pour mettre en lumière les pratiques de prescription des opioïdes par les médecins traitants ainsi que leurs pratiques préventives à l'égard du potentiel addictif des opioïdes. Le but de cette étude est de relever les bonnes pratiques conduites par les médecins ainsi que l'éclaircissement de certaines zones d'ombres concernant les modalités de prescription des opioïdes, la prise en charge des

situations de mésusage et la prévention de l'addiction. Ces données précieuses pour l'élaboration d'un projet thérapeutique permettraient peut-être un suivi moins aléatoire du devenir du patient exposé aux opioïdes. C'est aujourd'hui une nécessité que d'avoir une vision plus avisée sur la conduite à tenir devant un trouble de mésusage aux opioïdes qui continue à être mal connu faisant toujours plus de ravages en termes de santé publique.



Physiologie de la douleur



1. DÉFINITION ET RÔLE DE LA DOULEUR

Comprendre, prévenir et guérir la maladie passe le plus souvent inévitablement par la compréhension et le soulagement de la douleur. En effet la douleur représente 90% des motifs de consultation, c'est un symptôme subjectif néanmoins bien réel, multidimensionnel et multifactoriel complexe qui reste difficile à définir tant sa description varie d'un individu à un autre et d'une cause à une autre.

Au 17ème siècle, René Descartes en donnait déjà une définition : « La douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme, sa seule fonction est de signaler une lésion corporelle. ». Cette définition nous renseigne sur le rôle fondamental de la douleur qui est de donner l'alerte d'un danger potentiel menaçant l'intégrité de corps humain. Elle fait donc partie du système de défense de l'organisme en créant un signal afin de nous faire réagir face à une agression extérieure, une blessure, une maladie ou une anomalie, des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est de supprimer la cause de cette douleur et en limiter les conséquences.

C'est en 1979 que l'IASP - International Association for the Study of Pain - fait une première définition officielle de la douleur comme étant une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion. ». Cependant en 2020, l'IASP fait une mise à jour de cette définition comme suit : « **Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle** », et ce en y ajoutant quelques notes et précisions concernant les caractéristiques de ce symptôme si particulier [93] :

La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. La douleur ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels.

Les individus apprennent le concept de la douleur à travers leurs expériences de vie.

Le fait qu'une personne déclare qu'une expérience est douloureuse doit être respecté.

Bien que la douleur joue généralement un rôle adaptatif, elle peut avoir des effets négatifs sur la fonction et le bien-être social et psychologique.

La description verbale n'est qu'un comportement parmi d'autres pour exprimer la douleur ; l'incapacité de communiquer n'exclut pas la possibilité qu'un humain ou un animal non humain éprouve de la douleur.

La douleur n'est donc pas un événement sensoriel isolé mais une expérience contextuelle à laquelle on distingue 4 principales composantes :

La composante sensorielle traduit le ressenti physique de la douleur qui est lié aux système nerveux sensoriel regroupant les récepteurs de la nociception (nocicepteurs), les voies nerveuses de transmission du message douloureux et les structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur.

La composante émotionnelle quant à elle est très subjective propre à chaque individu, elle représente le vécu personnel de la douleur et son impact négatif sur la vie quotidienne. Les perturbations émotionnelles induites par la douleur sont diverses. La personne peut passer de la colère à l'angoisse, de la tristesse à la dépression surtout en cas de douleurs chroniques.

Le vécu émotionnel pénible de la douleur perturbe l'évaluation des différentes caractéristiques sémiologiques de la douleur (siège, intensité, fréquence, circonstances d'apparition, facteurs aggravant et soulageant...etc.). Ainsi la mise en place des diverses échelles d'évaluation de la douleur a permis une meilleure compréhension et appréciation de celle-ci par le médecin traitant.

La composante cognitive correspond aux processus mentaux mis en jeu par la douleur, autrement dit la représentation mentale qu'elle revêt pour l'individu, elle permet la reconnaissance, l'interprétation et la compréhension de la douleur afin d'adopter des conduites adéquates pour y faire face. Elle fait appel aux acquis éducatifs, culturels et sociaux de l'individu.

La composante comportementale représente quant à elle l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables chez le patient douloureux. Les réactions verbales sont représentées par des mots à valeur sémiologiques, celles non verbales diverses exprimées par la mimique, sous forme de gémissements, de cris, des crises de pleurs, des attitudes de remédiation à la douleur telles les postures antalgiques, le repos, la consultation médicale ou l'auto-médication.

2. CLASSIFICATIONS DE LA DOULEUR

Il existe plusieurs types de douleurs qui peuvent être classifiées selon plusieurs caractéristiques notamment selon la durée et le mécanisme physiologique.

2-1. Douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë est une douleur vive, immédiate et souvent brève dont la durée ne dépasse pas 3 mois. C'est une réponse instantanée à une atteinte tissulaire, résultat de l'activation des récepteurs périphériques spécifiques à la douleur (nocicepteurs) et de leurs fibres nerveuses spécifiques (delta A et C). Elle a pour principale caractéristique d'être transitoire, de courte durée et de disparaître avec le traitement de la cause, qui peut faire appel à des médicaments, des soins locaux, des moyens physiques, comme le froid ou la pose d'une attelle voire un traitement chirurgical d'urgence. Ses étiologies sont souvent liées aux traumatismes tels que les fractures ou les entorses, les urgences chirurgicales viscérales, les brûlures, les lésions post-opératoires ainsi que toute cause infectieuse. Il s'agit d'un signal d'alarme utile qui, avec d'autres symptômes, invite à remédier à une situation dangereuse pour l'intégrité physique

Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique n'a pas de fonction utilitaire vis-à-vis de l'organisme. Bien que la douleur soit dite chronique lorsqu'elle dure au-delà de trois à six mois, il ne s'agit pas simplement d'une douleur aiguë qui s'installe dans le temps, mais plutôt d'une maladie complexe qui a un effet dévastateur sur la vie quotidienne, provoquant une grande souffrance physique et psychologique. La douleur chronique est le symptôme principal d'un grand nombre de maladies telles que les cancers, arthroses, troubles musculo-squelettiques, migraines ou céphalées, fibromyalgie, post-traumatiques, ainsi que les séquelles douloureuses post-chirurgicales (20 % des patients opérés).

Type	Description	Exemples
Douleur aiguë	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réponse immédiate à une atteinte tissulaire ■ Résulte d'une activation des récepteurs périphériques spécifiques à la douleur (nocicepteurs) et de leurs fibres nerveuses spécifiques (delta A et C) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Entorse ■ Fracture ■ Brûlure ■ Douleur postopératoire
Douleur chronique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Liée à une atteinte tissulaire qui perdure au-delà du processus normal de guérison ■ Résulte d'une activation persistante des nocicepteurs et des fibres nerveuses ■ Peut également résulter d'une atteinte ou d'une dysfonction du système nerveux périphérique ou central ■ Peut être qualifiée de chronique si elle dure depuis au moins 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arthrite ■ Neuropathie diabétique ■ Lombalgie

2-2. Les mécanismes de la douleur

Au-delà de la dichotomie douleur aiguë et douleur chronique, trois grands types de douleurs sont distingués, selon les mécanismes physiologiques en jeu. Ils sont souvent intriqués chez le patient douloureux chronique : les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques et les douleurs nociplastiques [103].

❖ *Douleur nociceptive :*

La douleur nociceptive, ou par excès de nociception, est un signal d'alarme causé par une lésion mécanique ou inflammatoire de l'organisme. Cette lésion stimule les récepteurs périphériques de la douleur appelés nocicepteurs, qui envoient des messages au cerveau le long des nerfs périphériques et de la moelle épinière. Ses étiologies sont nombreuses et la sensation est variable en intensité et en localisation. Cette douleur est celle qui réagit le mieux aux antalgiques et aux anti-inflammatoires. Une fois la lésion réparée, elle disparaît. On distingue 2 type de douleurs nociceptives selon la localisation :

- Les douleurs somatiques sont associées à l'activation des nocicepteurs localisés notamment dans les tissus sous-cutanés, conjonctifs et musculaires et les capsules articulaires. Elle est relativement bien circonscrite, intensifiée par le mouvement et sensible à la pression, elle est décrite dans les fractures, les entorses ou encore les brûlures.
- Les douleurs viscérales sont déclenchées par l'activation des nocicepteurs siégeant à l'intérieur ou au pourtour des viscères ou dans les parois des vaisseaux sanguins et qui parfois ont été préalablement sensibilisés. Elle résulte de l'étirement soudain et intense des viscères comme une traction soudaine sur le mésentère, l'étirement marqué d'une séreuse, la compression d'un viscère causant secondairement une rapide distension, la distension marquée d'un organe creux.

❖ *Douleur neuropathique :*

La douleur neuropathique est liée à une lésion ou à une maladie affectant le système somato-sensoriel au niveau du système nerveux central (SNC) ou périphérique. Très particulière et difficile à diagnostiquer, son déclenchement peut être spontané sans aucune "réelle" stimulation ; souvent aucune lésion n'est visible mais la douleur elle est bien présente, ce qui rend la douleur neuropathique très anxiogène pour le patient et son entourage. Les patients évoquent des sensations de brûlure, avec des décharges électriques importantes ou en coup de poignard, de fourmillements, de picotements, d'engourdissements, etc. À ce ressenti s'ajoutent souvent des troubles de la sensibilité tactile (hypo esthésie) générant une douleur intense à l'effleurement (allodynie), tandis qu'une stimulation légèrement douloureuse est anormalement amplifiée (hyperalgésie). Les mécanismes physiologiques sont encore mal connus : la douleur est la conséquence de dysfonctionnements des processus de transmission de l'influx nerveux et de son contrôle.

Cependant la douleur neuropathique possède bien de multiples causes identifiables grâce à certains examens médicaux :

- Compression d'un nerf ou d'une racine nerveuse : hernie discale, syndrome du canal carpien
- Cause lésionnelle : post-chirurgical, post-traumatique
- Cause métabolique : exemple, neuropathie diabétique
- Cause toxique : exemple, neuropathie toxique alcoolique ou médicamenteuse (chimiothérapie)
- Cause infectieuse : exemple, zona, VIH, lèpre
- Cause immunologique : exemple, sclérose en plaque

Le diagnostic se réalise lors d'un examen clinique minutieux. Le questionnaire de la douleur neuropathique en quatre points (DN4) constitue une aide précieuse et simple pour le confirmer. C'est un outil d'autoévaluation utilisé chez l'adulte.

Caractéristique	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique
Temporalité	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intermittente ou constante ■ Parfois d'intensité cyclique (p. ex intense au lever, moindre après des activités minimales) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Constante ■ Bouffées paroxystiques occasionnelles
Description	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spasmes, brûlures, lourdeur 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Choc électrique, brûlure vive, prurit, piquûre, engelure, engourdissements, picotements
Emplacement	<ul style="list-style-type: none"> ■ Locale parfois régionale ■ Jamais diffuse, sauf en cas d'atteintes multiples 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Régionale, étendue ou diffuse ■ Tableau variable p. ex. dermatomale, inégale, hémicorporelle, pancorporelle
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> ■ Activité trop intense ■ Parfois associée à l'inactivité 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amplification par stimulation nociceptive (hyperalgésie) ou non nociceptive (allodynie)
Exemples des types de douleur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Blessure musculo-squelettique, arthrite, fracture 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuropathie diabétique périphérique, névralgie post-herpétique, névralgie du trijumeau

Adapté de Arsenault, P. Traumatisme physique et douleur : reconnaître les signaux d'alerte de détérioration. Le Médecin du Québec. Vol 43 (3), 2008

Notons toutefois que certaines formes peuvent être mixtes, associant une douleur neuropathique et une douleur nociceptive. Cette situation peut être observée dans des maladies cancéreuses ainsi que les lombosciatalgies.

❖ *Douleur nociplastique*

Dans la douleur nociplastique (par référence à la plasticité cérébrale démontrée par l'IRM dans les syndromes douloureux chroniques), ou dysfonctionnelle, aucune lésion n'est apparente ou identifiée, malgré un bilan médical attentif et approfondi, en lien probable avec un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur. Les mécanismes en jeu sont encore mal connus. Une altération des systèmes endogènes de modulation de la douleur en l'absence de preuve d'une lésion tissulaire activant les nocicepteurs ou d'une maladie affectant le système somato sensoriel, serait impliquée. Le mécanisme sous-tendant cette douleur est celui de la sensibilisation centrale lorsqu'elle intéresse le SNC. Les douleurs dysfonctionnelles les plus fréquentes sont la fibromyalgie, la céphalée de tension, les glossodynies, l'algodystrophie, la colopathie fonctionnelle et la cystite interstitielle. La douleur nociplastique répond peu au traitement médicamenteux, sa prise en charge thérapeutique fait appel de préférence à une approche thérapeutique pluridisciplinaire non médicamenteuse.

Remarque : La douleur psychogène

Le terme « douleur psychophysiologique » est plus précis, car la douleur provient d'une interaction des facteurs physiques et psychologiques. Le diagnostic est posé lorsqu'aucune lésion anatomique susceptible d'expliquer la douleur et son intensité n'est identifiée. La crainte et l'anxiété, par exemple, peuvent également réduire la production de substances qui réduisent la sensibilité des cellules nerveuses à la douleur. Ces modifications de la sensibilité à la douleur peuvent expliquer en partie que la douleur persiste après que ses causes ont été résolues et que la douleur soit ressentie de façon plus intense que prévu.

3. Genèse et circuit de la douleur

La perception de la douleur est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où 3 principales étapes vont se succéder :

1. Élaboration de l'influx nerveux au niveau du nocicepteur et sa transmission dans les fibres nerveuses périphériques.
2. Relais et modulation de l'influx au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.
3. Intégration de l'influx au niveau cérébral et sa transformation en message conscient : sensation douloureuse avec sa composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée, etc.) et sa composante émotionnelle affective désagréable.

3-1. Nocicepteurs et naissance du message nociceptif

Les fibres nerveuses de la douleur ont des terminaisons dites "libres" ne possédant aucun recouvrement capsulaire ou myélinique appelés nocicepteurs. (même s'il existe toutefois un certain nombre de récepteurs polymodaux pouvant être recouverts d'une très fine couche de myéline considérée comme négligeable). Les nocicepteurs sont très nombreux (200 par cm carré) organisés en plexus, arborisés au niveau des tissus. Ils sont principalement retrouvés au niveau de la peau, la capsule des organes pleins, les muscles des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés et les structures périarticulaires. Ces terminaisons libres sont des récepteurs stimulables par différentes formes d'énergie capables de provoquer une lésion tissulaire, lésion qui elle-même est responsable de processus inflammatoires venant prolonger l'activation des nocicepteurs et induire une importante sensibilisation. Ces récepteurs sont associés au premier neurone dans l'organisation hiérarchique d'un système sensoriel [90].

Au niveau cutané, les nocicepteurs ont pour caractéristiques une absence d'activité spontanée et un seuil de réponse élevée nécessitant une stimulation intense, ainsi qu'une sensibilisation par stimulation nociceptive répétée ou hyperalgésie primaire. Il existe deux types de nocicepteurs cutanés [66] :

- ◆ *Les mécano-nocicepteurs* qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques tels une pression, un étirement ou une coupure. Ils se prolongent électivement par les fibres de type A-Delta.
- ◆ *Les nocicepteurs polymodaux* sont activés par différentes formes d'énergie ; mécaniques, chimiques (substances algogènes), thermiques ($T > 42^{\circ}\text{C}$). Ils se prolongent par des fibres de type C.

Il existe également des nocicepteurs profonds responsables de la douleur viscérale, on les retrouve au niveau de la capsule des organes pleins, le réseau musculaire des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés et les structures péri-articulaires. Ce sont des mécano-nocicepteurs sensibles à la traction, la distension, à l'ischémie, aux spasmes (coliques hépatiques ou néphrétiques) et aux processus inflammatoires.

Après répétition d'un stimulus nociceptif, le seuil d'activation du nocicepteur est abaissé et pour un stimulus d'intensité donnée, sa fréquence de décharge est augmentée. Les modalités de leur activation peuvent aussi évoluer : ainsi, un mécano-nocicepteur peut devenir sensible au stimulus thermique, lorsque ce stimulus est répété. Ces processus sont exagérés au cours de l'inflammation. En effet, si un stimulus nociceptif est capable de déclencher une sensation de la douleur, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'événements étroitement liés aux processus inflammatoires engendrés par la lésion, qui vont prolonger l'activation des nocicepteurs et surtout induire une sensibilisation. On peut à cet égard évoquer l'existence d'un système d'alarme secondaire, en quelque sorte chargé

d'informer les centres supérieurs de l'état d'endommagement d'un territoire corporel, et ce de façon durable dans le temps supérieure à celle du système d'alarme primaire activé par l'agression initiale.

Au niveau biochimique, l'ouverture de canaux sodiques dépendants du voltage déclenche des potentiels d'action lorsque sa membrane est suffisamment dépolarisée. Il s'agit en général de canaux à bas seuil dont la cinétique d'inactivation est rapide et que l'on peut bloquer par la tétrodotoxine (tétrodotoxine-sensible, TTXs). Ils sont présents sur la membrane des terminaisons des fibres afférentes primaires, qu'elles soient ou non myélinisées. Les antiarythmiques, les anticonvulsivants et les anesthésiques locaux bloquent principalement les canaux sodiques TTXs responsables du déclenchement du potentiel d'action. Les fibres nociceptives amyéliniques possèdent en outre la singularité de présenter au sein de leurs membranes des canaux sodiques insensibles à la tétrodotoxine (tétrodotoxine-résistant, TTXr), qui à la différence des canaux TTXs, ont un seuil élevé et une cinétique d'inactivation lente [66].

3-2. Transmission de la douleur

3-2-1. Au niveau périphérique

Type de fibres	Myélinisation	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (msec)	Fonction
Aα	+++	10 – 25	60 – 100	Fibres motrices
Aβ	++	4 – 12	20 – 100	Fibres sensibles : toucher, pression
Aγ	++	4 – 8	20 – 80	Fibres proprioceptives
Aδ	+	1 – 6	5 – 25	Douleur, température
B	+	<3	3 – 15	SNA, fibres préganglionnaires
C	0	0,3-2	0,2 – 2,5	Douleur, température, SNA, fibres postganglionnaires

Les fibres nerveuses, rassemblées au sein des nerfs, sont en fait le prolongement périphérique ou l'axone du premier neurone appelé "proto-neurone" dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal de la racine rachidienne dorsale, à partir du corps cellulaire, le neurone nociceptif périphérique se divise rapidement en deux directions opposées : un prolongement vers la moelle et un prolongement vers la périphérie. Le prolongement vers la périphérie est composé de fibres afférentes qui portent le message nociceptif généré par le nocicepteur suite à un stimulus douloureux.

Ces fibres nerveuses afférentes sensibles responsables de la transmission de l'information douloureuse ne sont pas uniformes et propagent le signal douloureux à des vitesses de conduction différentes proportionnelles à leur diamètre ainsi qu'à l'épaisseur de leur gaine de myéline.

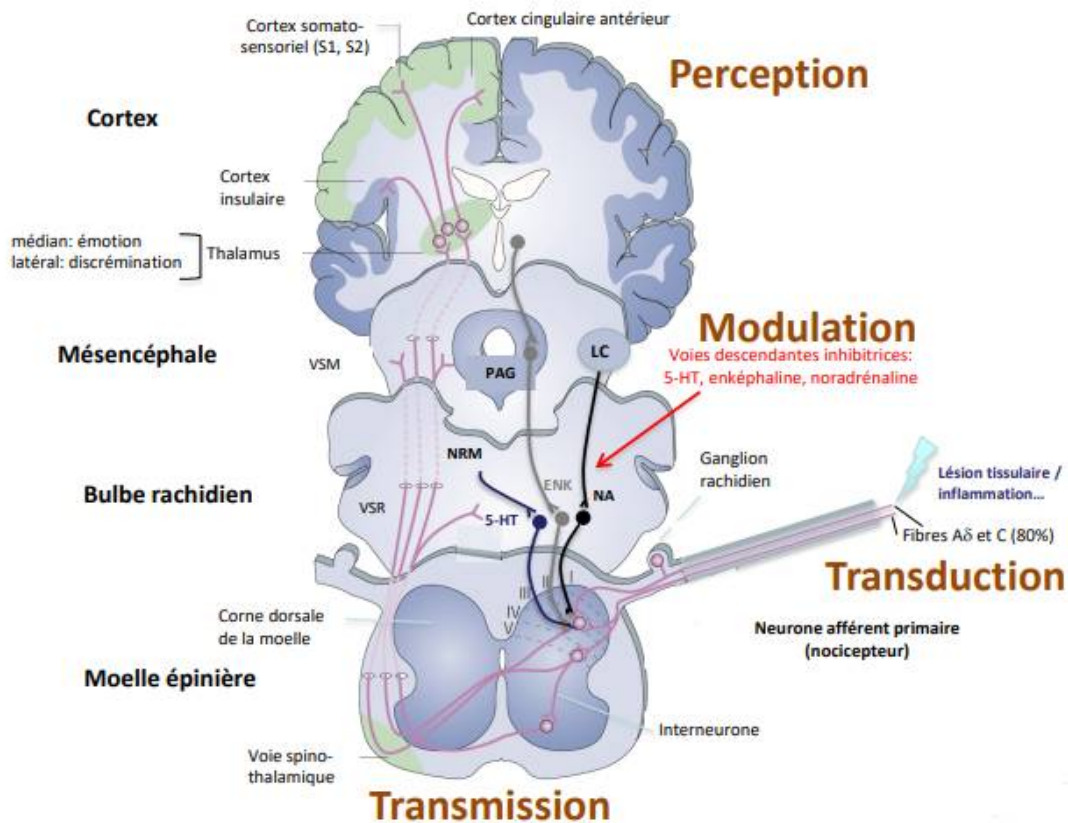
Il existe 2 types de fibres nerveuses nociceptives :

Les fibres A-Delta : Ce sont des fibres sensorielles de très petits calibres ayant un diamètre situé entre 1-3 μm et recouvertes d'une fine couche de myéline. Leur vitesse de conduction est de 5-40 m/s et leur activation produit une douleur vive rapide se déclenchant environ 300 millisecondes après le stimulus, bien localisée à type de piqûre, déclenchant immédiatement un réflexe protecteur de retrait. Leurs terminaisons libres nociceptives répondent à des stimulations à bas seuil d'activation comme c'est le cas des mécano-récepteurs, mais sont aussi, quoique moins souvent, capables de répondre à des seuils plus élevés thermiques, mécaniques ou chimiques.

Les fibres C : Plus nombreuses, elles représentent 60-90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Leur épaisseur est également plus fine avec un diamètre situé entre 0,2 à 1.5 μm . Dépourvues de tout recouvrement myélinique, elles possèdent une vitesse de conduction plus lente de 0,5-2 m/s et sont responsables d'une douleur tardive (perçue 1s après le stimulus) mal localisée plus diffuse à type de brûlure traduisant une lésion tissulaire persistante. Ses terminaisons libres nociceptives, majoritairement des récepteurs polymodaux, ne répondent qu'à de hauts seuils d'activation.

Ainsi les fibres afférentes qui composent les nerfs périphériques rejoignent les nerfs spinaux. L'influx nerveux se dirige ensuite vers le corps cellulaire du neurone nociceptif situé au niveau du ganglion spinal dans le foramen intervertébral qui représente la jonction radiculo-médullaire.

3-2-2. Au niveau médullaire



- ***La jonction radiculo-médullaire***

Après avoir longer les nerfs spinaux, le message nociceptif arrive au niveau du ganglion spinal qui est un noyau ovoïde relié à la moelle épinière par l'intermédiaire de la racine sensitive dorsale du nerf rachidien. Dans la majorité des cas, les afférences du système nerveux central gagnent donc la moelle épinière par les racines dorsales ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens. Ensuite les neurones nociceptifs A-delta et C font relais dans la corne postérieure de la moelle avec les neurones secondaires.

Les différentes fibres sensibles n'ont aucune organisation particulière au sein des nerfs périphériques et des racines dorsales, en revanche au niveau de la jonction radiculo-médullaire elles s'organisent en fonction de leur types et de leur destinée médullaire. Ainsi les fibres de gros calibres de gros calibres myélinisées transportant les informations tactiles superficiels et proprioceptives conscientes se placent sur la partie dorso-médiane de la corne dorsale de la moelle épinière, et les fibres nociceptives de petit calibres A-Delta et C se placent sur la région ventro-dorsale.

NB : Particularités du système trigéminal

La sensibilité de la face et des cavités buccale et nasale est assurée pour l'essentiel par les trois branches du nerf trijumeau (V) qui se regroupent dans le ganglion de Gasser, ce dernier renfermant les corps cellulaires des fibres afférentes. Dans le tronc cérébral, les fibres se séparent en un contingent qui emprunte la « racine ascendante » pour se rendre au noyau principal, et un contingent qui emprunte une « racine descendante » pour émettre des collatérales vers le noyau spinal auquel il est accolé. Le noyau principal constitue le maillon essentiel de la transmission des messages tactiles orofaciaux et le noyau spinal celui des informations thermiques et algiques. On les assimile du reste respectivement aux noyaux des cordons postérieurs et à la corne postérieure qui jouent un rôle équivalent pour le tronc et les membres [66].

- *Les neurones spinaux*

La terminaison de l'axone du protoneurone se fait au niveau de la substance grise spinale. Selon la nomenclature de Rexed, la substance grise a été divisée en dix couches, les 5 premières correspondent à la corne postérieure, les couches VI et VII à la zone intermédiaire, les couches VIII et IX à la corne antérieure et la couche X à la zone périépendymaire.

Les fibres myélinisées de petit diamètre A δ et non myélinisées C vont faire synapse avec deux principaux types de neurones spinaux localisés dans des couches précises de la racine dorsale de la moelle épinière. D'une part, des neurones nociceptifs dits "spécifiques" dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I (zone marginale) et II (substance gélatineuse de Rolando), ces neurones reçoivent des fibres A-delta et C et sont donc exclusivement activés par des stimulations nociceptives cutanées, mécaniques et/ou thermiques, et les axones de ces neurones nociceptifs spécifiques se regrouperont pour former la voie néospinothalamique. D'autre part, des neurones nociceptifs "non spécifiques" dont les corps cellulaires sont situés au niveau de la couche V de Rexed mais aussi dans les couches plus superficielles, ils répondent de façon préférentielle mais non exclusive aux stimulations nociceptives. On les appelle aussi neurones à convergence ou neurones à large gamme dynamique (wide dynamic range ou WDR) car ils peuvent être activés autant par des fibres véhiculant des stimulations mécaniques non nociceptives que par des stimuli douloureux de nature tactile, musculaire ou viscérale. C'est ainsi que se fait le relais avec les neurones secondaires de la voie nociceptive dits également "deutoneurones" dont le rôle est de transférer ces informations d'une part vers l'encéphale et d'autre part vers des neurones médullaires pour participer à des activités réflexes spinales.

Sur le plan biochimique, cette synapse est très importante dans la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux qui est réalisée grâce à deux groupes principaux de substances : les neurotransmetteurs à proprement dits qui sont des acides aminés excitateurs tels que le glutamate et les neuropeptides tels que la substance P qui quant à eux modulent les effets des neurotransmetteurs. Leur libération, par exocytose des vésicules synaptiques, est déclenchée par le calcium cytosolique des terminaisons des fibres afférentes primaires. Les récepteurs du glutamate sont des récepteurs ionotropiques (récepteur N Méthyl D-aspartate ou NMDA et récepteur AMPA/kainate) et métabotropiques. On attribue un rôle central au récepteur NMDA dans l'hyperalgésie centrale et dans l'évolution vers la chronicité de la douleur. Notons que la substance P est un neuropeptide qui potentialise l'activation du récepteur NMDA par phosphorylation.

- ***Circuits réflexes spinaux***

Ces réflexes, encore appelés réflexes extéroceptifs, comprennent toutes les activités motrices déclenchées par des messages afférents provenant de la peau ou des tissus sous-cutanés et relayés dans la moelle. En effet, à partir du relais effectué au niveau des neurones spinaux s'organisent des circuits réflexes spinaux par l'intermédiaire de chaînes d'interneurones dont le but est la protection de l'organisme vis-à-vis d'un stimulus potentiellement dangereux pour son intégrité, et ce avant même l'arrivée de l'influx nociceptif et son intégration au niveau cérébral.

Le transfert spinal de l'influx nerveux se fait vers la corne ventrale notamment par activation des motoneurones à partir des neurones de la corne postérieure par une voie polysynaptique ce qui engendre des réflexes somatiques. Ces réflexes somatiques déclenchent une activité électrique dans un groupe de muscles capable de provoquer un mouvement qui éloigne la région stimulée du stimulus nociceptif, ce mécanisme complexe associe des phénomènes excitateurs et inhibiteurs. Ainsi le mouvement réflexe résulte en outre de la contraction d'un ensemble de muscles fléchisseurs et du

relâchement d'un ensemble de muscles extenseurs (ou inversement l'activation des muscles extenseurs « antigravitaires » et l'inhibition des muscles fléchisseurs, observées en station verticale). D'une façon générale, les « réflexes nociceptifs de retrait » sont organisés de façon « modulaire » : qu'ils soient fléchisseurs, extenseurs ou autres (supinateurs, pronateurs...), les muscles d'un membre se contractent lors de la stimulation nociceptive d'une région bien déterminée de la peau.

Il est important de noter que mis à part des réflexes somatiques extéroceptifs, l'activation des neurones de la corne postérieure par les stimulus nociceptifs est également capable de déclencher des réflexes végétatifs à la douleur organisés au niveau spinal, et ce par le biais des neurones préganglionnaires situés dans la colonne intermédiolatérale de la substance grise qui vont ensuite activer les neurones postganglionnaires des ganglions sympathiques (chaîne paravertébrale et les ganglions : cervical supérieur, stellaire, cœliaque, et mésentériques).

- *Voies spinales ascendantes*

Les neurones médullaires spécifiques et non spécifiques (deutoneurones) vont projeter leurs informations au 3ème neurone de la voie nociceptive qui est le neurone thalamique et ce par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux spinaux dit ascendants.

Il existe 3 types de faisceaux ascendants qui acheminent les informations somesthésiques de la périphérie au cerveau. Un faisceau “ Spino-Cérébelleux “ se dirige vers le cervelet portant les informations de la sensibilité proprioceptive inconsciente, et deux faisceaux se dirigent vers le cortex cérébral véhiculant les informations conscientes ; le premier est le “ Faisceau de Goll et Burdach ” (constitué des fibres de gros calibres A alpha et A beta responsable de la sensibilité extéroceptive épicrotique et de la sensibilité proprioceptive consciente non douloureuse) et le deuxième est le “ Faisceau Spino-Thalamique “ qui est la voie principale de l'influx nerveux nociceptif provenant des fibres de petits calibres A delta et C.

Après avoir croisé la ligne médiane (décussation) au niveau de la commissure grise ventrale, les axones des neurones nociceptifs de l'apex de la corne dorsale se dirigent vers le cordon latéral de l'hémi-moelle controlatérale pour former le faisceau spino-thalamique. Ce faisceau transmet essentiellement les influx résultant de l'activation de nocicepteurs somatiques et viscéraux, et de récepteurs au chaud et au froid. La conséquence fonctionnelle de ce croisement anatomique est que le cerveau droit reçoit et perçoit les informations douloureuses provenant de l'hémicorps gauche et inversement. La voie ascendante du faisceau spino-thalamique est dite « Antéro-latérale ». De par sa position dans la moelle, elle présente en réalité deux contingents : la voie « Néo-Spino-Thalamique » ou « Dorso-Latérale » qui traverse le lemnisque médian en remontant vers le thalamus et qui achemine l'influx de la sensibilité thermo-algique, et la voie « Paléo-Spino-Thalamique » ou « Ventrale » dite également « Extra-Lemniscalaire » car elle ne traverse pas le système lemniscal lors de son trajet vers le thalamus et qui est quant à elle responsable de la sensibilité protopathique [15].

3-2-3. Au niveau cérébral

Les voies ascendantes spinales assurent la transmission de l'influx douloureux aux centres supérieurs au travers d'une série de relais neuronaux interconnectés de manière hiérarchisée. La notion d'intégration de la sensation douloureuse désigne le double processus de transmission et modulation du message nociceptif. Les messages nociceptifs atteignent le thalamus directement (via les voies spinothalamiques) ou indirectement, après relais dans la formation réticulée (via les voies spino-réticulo-thalamiques). Les relais bulbaires et ponto-mésencéphaliques sont quant à eux des structures largement impliquées, elles aussi, dans les processus de traitement de l'information nociceptive.

- ***Le relais thalamique***

Le thalamus, troisième neurone de la voie nociceptive, est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Les axones des neurones nociceptifs médullaires après avoir emprunté les faisceaux spino-thalamiques se terminent en faisant synapse avec les neurones thalamiques.

La voie néo-spino-thalamique poursuit son trajet ascendant dans le cordon latéral de la moelle épinière et va rejoindre le lemnisque médian structure anatomique du bulbe rachidien se projetant avec une somatotopie précise dans le noyau ventro-postérieur-latéral homolatéral du thalamus latéral contenant le corps du troisième neurone de la voie nociceptive. On admet classiquement que la composante sensorielle discriminative de la douleur s'exprime grâce aux neurones des noyaux ventro-postéro-latéral pour le corps et ventro-postéro-médian pour la sphère trigéminal.

Les fibres de la voie paléo-spino-thalamique quant à elles après leur pénétration dans la moelle se divisent en fibres ascendantes et descendantes formant la partie médiane du tractus dorso-latéral de Lissauer avant d'aboutir dans la région externe de la corne dorsale. Puis dans un trajet ascendant le faisceau va cheminer dans le cordon antéro-latéral pour gagner le thalamus médian, essentiellement dans les noyaux intralaminaires et submedius, soit directement atteignant le système thalamique diffus formant la voie Paléo-spino-thalamique proprement dite, soit indirectement rejoignant les noyaux "ventromédian" et "parafasciculaire" après relais réticulaire formant le contingent "Paléo-Réticulo-Spino-Thalamique".

- ***Le relais réticulaire***

La formation réticulée contient de nombreux neurones activés par stimulation nociceptive, mais qui le sont également par d'autres modalités sensorielles, visuelles et auditives par exemple. Cependant, le subnucleus reticularis dorsalis, situé dans la partie caudale du bulbe joue un rôle spécifique dans la douleur. Ses neurones sont

activés de façon quasi exclusive par les stimulus nociceptifs quelles que soient leur nature et la partie du corps concernée. L'information somatotopique y est donc perdue, mais l'intensité des stimulus y est fidèlement encodée. Les neurones de ce noyau se projettent massivement vers le thalamus médian et constituent par conséquent le maillon intermédiaire de la voie Paléo-Réticulo-Spino-Thalamique. Ils émettent également des axones vers tous les segments de la moelle. Ils jouent par conséquent un rôle important dans des mécanismes de régulation. On peut souligner leur position stratégique à cet égard, quasiment à la jonction entre la moelle et le cerveau, leur conférant la possibilité de distribution de l'information nociceptive vers les régions rostrales et caudales du système nerveux central. Cette fonction est contrôlée par des régions bien délimitées des cortex frontal, pariétal et insulaire.

- ***Les relais bulbaires, pontiques et mésencéphaliques***

Les messages nociceptifs qui n'empruntent pas les voies spino-thalamiques et spino-réticulo-thalamiques activent de façon directe ou indirecte de nombreux centres cérébraux impliqués également de façon directe ou indirecte, dans les régulations végétatives liées à la douleur.

Si l'on peut rencontrer des neurones répondant aux stimulus nociceptifs dans la formation réticulée et la substance grise périaqueducale, la région ponto-mésencéphalique la plus intéressante à cet égard est sans conteste l'aire parabrachiale latérale qui reçoit directement les informations issues des couches I de la corne postérieure de la moelle. On y note de nombreux neurones nociceptifs dont les champs sont de taille variable mais sans organisation somatotopique, sinon très grossière. Ces neurones se projettent sur le noyau central de l'amygdale et l'hypothalamus ; il semble donc logique de leur attribuer une fonction important dans les processus végétatifs tels que les contrôles cardiovasculaires, ainsi la pression artérielle est non seulement sous l'influence des barorécepteurs et des chémorécepteurs mais aussi du système sensoriel. Mais ce relais joue également un rôle dans les processus émotionnels et endocriniens liés à la douleur par l'intermédiaire de l'amygdale.

Les informations nociceptives parviennent également au bulbe ventrolatéral qui commande les neurones préganglionnaires sympathiques et au noyau du faisceau solitaire, principale source de régulation du système parasympathique via les noyaux ambigu et moteur dorsal du vague.

- *Les relais corticaux*

La douleur est une expérience multidimensionnelle, difficile à circonscrire, comprenant des aspects sensori-discriminatifs permettant de déterminer la localisation spatiale, la durée, la qualité et l'intensité de la stimulation. Les aspects affectivo-émotionnels et cognitifs doivent aussi être considérés comme faisant partie intégrante de l'expérience douloureuse. Ainsi le caractère affectif et émotionnel de la douleur se manifeste notamment par la survenue d'épisodes anxieux et/ou dépressifs, alors que la composante cognitive quant à elle permet de moduler la perception de la douleur et réciproquement. Les projections corticales sont donc essentielles dans la compréhension de la physiologie de la douleur.

Après avoir rejoint le thalamus, l'information douloureuse arrive au cortex cérébral, toutefois il n'existe pas de centre cérébral unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur. Les techniques modernes de marquage de fibres, d'immunohistochimie et d'imagerie fonctionnelle ont permis de mieux préciser ce circuit complexe dans lequel l'hypothalamus, le cortex somesthésique et le système limbique jouent un rôle important. L'exploration approfondie de ces mécanismes cérébraux a démontré plus particulièrement l'implication de six structures cérébrales : le cortex somato-sensoriel, le thalamus, le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex insulaire (CI) et le cortex préfrontal (CPF).

Le réseau cortical qui intègre la douleur repose sur deux systèmes qui fonctionnent en parallèle et qui correspondent aux distinctions classiques entre nociception et souffrance ; le système pariétale et les systèmes fronto-cingulaires. La région pariétale (aires SI et SII) gère les données physiques du stimulus : cette analyse sensori-discriminative permet de localiser la stimulation et de la qualifier afin de préparer la réponse la plus adaptée. Le rôle de l'aire SII est ici déterminant et plus spécifique de la douleur, alors que la région SI est plus impliquée dans l'analyse tactile somesthésique et du mouvement. Le gyrus pariétal post-central reçoit les axones des neurones thalamiques du VPL. Ces axones se terminent préférentiellement dans la couche IV du gyrus somesthésique primaire à sa partie antérieure (aire 3A de Brodman) pour les influx d'origines musculaires et articulaires et à sa partie moyenne (aire 3B et 2) pour les influx d'origine cutanée. Les régions fronto-cingulaires sont impliquées dans réponses attentionnelles et anticipatoires, indispensables à la réaction de retrait ou de fuite, mais aussi les réponses émotionnelles, affectives et amnésiques, au niveau des régions basales du lobe frontal (orbito-frontales) et de la partie interne du lobe temporal, qui relie le néocortex à l'ensemble de l'archéo-cerveau impliqué dans les réponses végétatives (hormonales, accélération du pouls, stress...). La projection des voies nociceptives à partir du thalamus non spécifique sur la région préfrontale est classiquement décrite comme responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. La déconnexion frontale enlève donc l'aspect de «souffrance » de la douleur, sans pour autant supprimer la sensation puisque l'aire SI du gyrus somesthésique primaire reste informée. Le cortex cingulaire antérieur CCA est également connu pour son implication dans l'émotion, la mémorisation et la douleur. Il peut être divisé anatomiquement en une partie dorsale — principalement connectée avec le cortex préfrontal CPF et le cortex pariétal, qui lui confère un rôle dans les fonctions cognitives — et une partie ventrale qui entretient des liens étroits avec l'amygdale, le noyau accumbens, l'hypothalamus et la partie antérieure du cortex insulaire CI. Le CCA ventral serait donc préférentiellement impliqué dans la composante émotionnelle de la douleur.

Le rôle de l'insula postérieure dans les fonctions nociceptives et thermo-sensorielles a reçu une attention considérable. Il est de plus en plus établi que cette structure joue un rôle fondamental dans la perception de la douleur, indépendamment de la modalité ou de la partie du corps. Certaines études suggèrent également une implication de l'insula dans la composante affectivo-émotionnelle de la douleur. En faveur de cette hypothèse, une activation du CI a tout d'abord été mise en évidence dans différentes tâches émotionnelles contenant des composantes affectives négatives, comme lors de la présentation de visages effrayants [92].

Il existe également une importante projection de l'influx nociceptif au niveau de l'amygdale, longtemps connue pour son rôle crucial dans les émotions et les désordres affectifs, de nombreuses données convergentes montrent un rôle clé de cette structure dans la relation entre douleur chronique et réponses émotionnelles [80]. En effet, des études électrophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle chez l'homme montrent une augmentation de la réponse de l'amygdale lors d'un épisode douloureux. En revanche, une inhibition pharmacologique ou une lésion de l'amygdale chez l'animal réduit considérablement les réactions émotionnelles liées à la douleur sans affecter les réponses sensorielles.

4. MODULATION ET CONTRÔLE DE LA DOULEUR

4-1. Contrôle segmentaires spinaux ou la théorie du “Gate control”

La théorie du “Gate control” ou « contrôle de la porte » ou encore « théorie du portillon » proposée par Melzack et Wahl en 1965 stipule que les sensations douloureuses peuvent être atténuées voire inhibées par des sensation non douloureuses ; en d’autres termes les messages tactiles véhiculés par les fibres de gros calibre ($A\alpha$ et $A\beta$) transportant les messages non nociceptifs bloquerait les informations nociceptives véhiculées par les fibres $A\delta$ et C à leur entrée dans la moelle épinière et leur « fermant la porte ». Selon cette théorie, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre les influences excitatrices et inhibitrices, et la douleur ne survient que lorsqu’il y a rupture d’équilibre en faveur des messages excitateurs (soit par « excès de nociception », soit par déficit des contrôles inhibiteurs).

Les fibres cordinales postérieures de gros calibre émettent en effet des collatérales destinées à l’apex de la corne dorsale. Ces collatérales exerceraient une inhibition par l’intermédiaire d’interneurones de la substance gélatineuse sur le 1er relais de la voie nociceptive. Les interneurones inhibiteurs activés par les fibres de gros calibres non nociceptives inhibent le signal douloureux en libérant des neurotransmetteurs inhibiteurs comme les “ Enképhalines ” qui se lient aux récepteurs opioïdes dans la membrane de l’axone terminal provoquant la fermeture des canaux calciques et conduisant à moins de libération de neurotransmetteurs excitateurs comme la substance P et le glutamate à partir de l’axone terminal du neurone primaire. Les Enképhalines se lient également aux récepteurs opioïdes de la membrane du corps cellulaire ou des dendrites des neurones secondaires et provoquent l’ouverture des canaux potassiques, ce qui entraîne également une hyper-polarisation du neurone secondaire et une diminution de la fréquence du potentiel d’action dans le neurone secondaire, réduisant ainsi les signaux de douleur envoyés au cerveau [15].

4-2 Contrôles d'origine supra-spinale

- *Les contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral*

Ils s'exercent principalement à partir de deux structures à l'origine de voies descendantes dans la moelle épinière, l'une mésencéphalique qui est la substance grise périaqueducale SGPA (opioïdergique), et l'autre bulbaire qui est la région bulbaire rostro-ventrale RBRV (sérotoninergique) associant le noyau du raphé magnus (NRM) et les noyaux paragigantocellulaire et gigantocellulaire. Ces régions spécifiques sont l'origine de voies descendantes inhibitrices se projetant directement à travers le faisceau dorsolatéral sur l'apex de la corne dorsale de la moelle. La conséquence est une augmentation des taux médullaires de sérotonine et de norépinéphrine qui provoquent la libération de substances opioïdes endogènes qui bloquent la transmission des messages nociceptifs [16].

Par ailleurs, de nombreuses données expérimentales ont permis de proposer également la mise en jeu de systèmes inhibiteurs descendants noradrénergiques issus du locus coeruleus et du locus subcoeruleus. La caractérisation, dans les couches II et V de la corne postérieure de la moelle, de récepteurs alpha2-noradrénergiques activés physiologiquement par la noradrénaline lorsqu'elle est libérée par l'activation des voies inhibitrices descendantes noradrénergiques, a permis de proposer un modèle explicatif pour les propriétés analgésiques des agonistes alpha2-noradrénergiques [85].

- *Les contrôles facilitateurs descendants*

Des contrôles facilitateurs descendants également issus du tronc cérébral ont été décrits, exacerbant les conséquences d'une stimulation nociceptive au niveau spinal. Cette notion résulte de la mise en évidence du fait qu'une stimulation de la région bulbaire rostro-ventrale à des intensités de stimulation élevées déclenche des effets analgésiques mais que des stimulations de la même région à des intensités quatre à dix fois plus faibles ont au contraire des effets facilitateurs proalgiques, avec une possibilité de discrimination entre des sites strictement inhibiteurs antalgiques et d'autres strictement facilitateurs proalgiques [17].

- *Les contrôles inhibiteurs diffus*

Ces contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive impliquent également une boucle de rétroaction spinobulbospinale faisant intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques. Ils concernent exclusivement les neurones nociceptifs non spécifiques dans l'ensemble de leur population, quel que soit le segment spinal considéré. Leur caractéristique essentielle réside dans le fait qu'ils peuvent être déclenchés depuis n'importe quel territoire corporel distinct du champ excitateur du neurone (stimulation hétérotopique) y compris à partir d'un territoire viscéral, à la condition que le stimulus soit nociceptif. Plus l'intensité de stimulation est forte, plus les inhibitions déclenchées pendant la stimulation sont puissantes et plus les post-effets qui les prolongent sont de longue durée. L'intensité seuil de la stimulation nociceptive hétérotopique pour le déclenchement des contrôles inhibiteurs diffus est du même ordre de grandeur que le seuil d'activation des nocicepteurs périphériques polymodaux dont les messages sont véhiculés par les fibres nociceptives A-Delta et C.

Dans cette hypothèse, les processus liés à la douleur résulteraient plutôt d'un effet de contraste entre cette activité et le silence relatif de l'ensemble de tous les autres neurones nociceptifs non spécifiques excités par le stimulus initial. Ces contrôles seraient liés à l'activation, par le passage des influx nociceptifs dans le tronc cérébral, de noyaux à l'origine d'une voie descendante dans le cordon dorsolatéral de la moelle. Cette voie posséderait une action inhibitrice bilatérale sur tous les niveaux de la corne dorsale non concernés par la stimulation nociceptive initiale [17].

NB : Le thalamus représente également une structure de filtrage des influx nociceptifs mais moins bien connue actuellement sur le plan physiologique. Deux théories y sont proposées :

- ❖ L'existence d'un "gate control" au niveau du noyau ventro-postéro-latéral exercé par la voie lemniscale, similaire à celle de la corne dorsale.*
- ❖ Le rôle du noyau réticulaire, situé à la périphérie du thalamus, qui recevrait des collatérales des projections corticales et thalamiques, exerçant un contrôle inhibiteur sur les noyaux du thalamus.*



Pharmacologie et prescription des antalgiques opioïdes



1. DÉFINITION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

Notons que l'utilisation des termes "opiacé" et "opioïde" est souvent retrouvée dans la littérature. Le terme "**opiacé**" regroupe une famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du Pavot à opium, *Papaver somniferum*, de la famille des Papavéracées. La morphine ou sulfate de morphine est le produit de référence de cette famille. Les opiacés sont des substances d'origine naturelle pouvant être obtenues par hémi-synthèse à partir de produits extraits de l'opium. Ce sont des alcaloïdes dont les principaux utilisés en thérapeutique sont la morphine, la codéine et la pholcodine, qui présentent tous la même structure chimique, à savoir une structure pentacyclique comportant un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique. Quant au terme "**opioïde**", il désigne l'ensemble des substances ayant un effet morphinique, qu'elles soient d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique (*Chevalier & Nguyen, 2017, 23*) [23].

La classe pharmacologique des opioïdes regroupe toutes les substances qui présentent une affinité pour les récepteurs endogènes dits "opioïdergiques" présents dans le SNC, il s'agit des récepteurs suivants :

- les récepteurs mus des endorphines et des enképhalines,
- les récepteurs kappa des endorphines
- les récepteurs delta des enképhalines seules.

Le terme opioïde désigne toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui sont bloqués par un antagoniste (naloxone). Le système opioïde endogène qui est un des neuromodulateurs qui contrôle une série de fonctions, est formé par les récepteurs aux opiacés et par les peptides opioïdes endogènes qui sont produits par l'organisme et qui sont les enképhalines, les endorphines et les dynorphines). Les fonctions les plus remarquables sont la

perception de la douleur, les réponses au stress, le contrôle des réponses émotionnelles et celles qui modulent aussi les systèmes endocriniens et immunitaires. Les effets analgésiques périphériques des opioïdes ont été principalement observés au travers de conditions pathologiques comme l'inflammation ou encore lors de l'atteinte neuropathique.

Les médicaments opioïdes exercent ainsi un effet analgésique central en inhibant la transmission nociceptive et se distinguent entre eux notamment par leurs caractéristiques pharmacologiques, leurs indications thérapeutiques et leur inscription sur la liste des substances vénéneuses de liste I ou celle des stupéfiants.

Ce sont de puissants antalgiques de paliers 2 et 3. Ils élèvent le seuil de perception de la douleur et modifient les réactions à celle-ci. Un important effet euphorisant est aussi engendré participant à l'amélioration de l'état douloureux. Les antalgiques opioïdes présentent également un effet neurovégétatif central: réduction de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires, notamment chez l'insuffisant respiratoire et l'asthmatique, ainsi qu'un effet antitussif, émétisant, et une hypotension avec une bradycardie.

Cependant les opioïdes, de par leur effet psychoactif, présentent comme principale complication, la dépendance. D'abord limité aux traitements de la douleur en milieu hospitalier ou ambulatoire, l'usage abusif des opioïdes s'étendra ensuite aux milieux mondains et demi-mondains. Cela provoquera l'apparition d'intoxications secondaires, et certains patients, même soulagés de leur douleur initiale, poursuivront leur mésusage, semblant y trouver plaisir et apaisement. Devenus dépendants, ils deviennent dans l'incapacité d'y mettre fin même quand les conséquences en sont devenues dommageables. C'est là, la problématique du mésusage et de l'addiction aux antalgiques opioïdes qui est née.

2. CLASSIFICATION DES OPIOÏDES

2-1. Classification selon la structure chimique

Naturels : morphine – codéine – thébaïne – noscapine – papavérine,etc

Semi-synthétiques : héroïne – buprénorphine,etc

Synthétiques : fentanyl – méthadone, ... etc

Les opioïdes naturels sont des substances issues de l'opium qui est une plante appelée Pavot Somniferum. Cet opium n'est rien d'autre que du latex, substance gommeuse que l'on récolte dans la capsule, qui va couler du Pavot lorsqu'il est scarifié. Il contient de nombreux alcaloïdes, présents de façon naturelle, reliés à la morphine : codéine, thébaïne, papavérine. Ainsi la codéine doit son action antalgique à la morphine car sa structure chimique n'a en effet qu'un méthyl de plus que la structure de la morphine, d'où son nom chimique la "Méthylmorphine".

Les opioïdes semi-synthétiques comme l'hydromorphone (p. ex., le Dilaudid®) ou l'hydrocodone (p. ex., le Tussionex®) sont fabriqués en modifiant la structure chimique d'opioïdes à l'état naturel. Or les opioïdes synthétiques comme la méthadone et la mépéridine (p. ex., le Demerol®) sont faits à partir de produits chimiques et non pas à base d'opioïdes à l'état naturel.

2-2. Classification selon le mode d'action

Agonistes purs ou morphinomimétiques :

Ils entraînent une analgésie intense par fixation directe sur les récepteurs Mu (μ). Selon la classification de l'OMS des antalgiques, nous pouvons également classifié ces agonistes purs par palier :

- Les morphiniques majeurs : Antalgiques de palier 3
 - Morphine, en injectable, buvable et orale (SKENAN®, MOSCONTIN®)
 - Oxycodone (OXYCONTIN®)

- Fentanyl FENTANYL®, DUROGESIC®, ACTIQ®
- Chlorhydrate de méthadone METHADONE®
- Les morphiniques mineurs : Antalgiques de palier 2
- Codéine (CODOLIPRAN®)
- Dihydrocodéine (DICODIN LP®)
- Dextropropoxyphène (ANTALVIC®, PROPOFAN®)
- Tramadol (TOPALGIC®)

Agonistes-Antagonistes

Agonistes pour certains récepteurs mais antagonistes pour d'autres. Ils ont vis à vis des récepteurs opiacés une affinité plus forte que celle de la morphine mais leur activité est plus faible. En effet, les agonistes-antagonistes activent les récepteurs opioïdiques mais ont une analgésie moindre. Ils possèdent un effet antalgique en l'absence de la morphine mais en présence de celle-ci ils se comportent comme antagonistes.

- Buprénorphine (agoniste partiel Mu μ et antagoniste Kappa κ)
TEMGESIC®, SUBUTEX®, SUBOXONE®, BUVIDAL®, SIXMO®
- Pentazocine
- Butorphanol
- Nalorphine

Antagonistes

Ils se fixent sur les récepteurs μ , κ , et δ sans les activer. Ils n'auront une action antagoniste qu'en présence de morphine.

- Naloxone NARCAN®
- Naltrexone REVIA ®

3. PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

3-1. La morphine

Au niveau de la structure chimique, la morphine est un alcaloïde isoquinoléique caractérisé par une structure pentacyclique comportant un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique. Il s'agit d'une poudre microcristalline à l'état d'aiguilles incolores, amères, solubles dans l'eau (sels) et dans l'alcool. La morphine et les morphiniques sont obtenus essentiellement à partir de *Papaver somniferum* (morphine, codéine, papavérine) mais également de *Papaver bracteatum* (thébaïne) et *Papaver nigrum*. La morphine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), une protéine de transport transmembranaire qui module le transport à travers de nombreuses barrières tissulaires, principalement intestinales et cérébrales. Ainsi, l'inhibition ou l'induction de la P-gp peut théoriquement moduler l'effet analgésique en modifiant les concentrations des opioïdes au niveau sanguin et cérébral.

La morphine a une résorption sanguine par voie péridurale (plexus veineux important) est plus rapide que par la voie intrathécale (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécale. Par voies péridurale et intrathécale, la diffusion supraspinale est retardée. Sa biodisponibilité dans les formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %, et sa biodisponibilité dans les formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %. Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 %. La morphine traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta, ce passage reste toutefois limité compte tenu de sa faible liposolubilité, de sa liaison aux protéines plasmatiques, de sa conjugaison rapide avec l'acide glucuronique et de son ionisation, alors que le fentanyl est très lipophile et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique.

Le métabolisme hépatique des différents opioïdes fait intervenir des enzymes de phase I (cytochromes P450) et de phase II (glucuroconjugaison). Des effets toxiques pourraient être en rapport avec certains métabolites. La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuroconjugés qui subissent un cycle entéro-hépatique. La morphine-6-glucuronide et la normorphine sont deux métabolites actifs de la substance-mère. La morphine-3-glucuronide présente une activité opioïdérique en se liant aux récepteurs mu, alors que l'action de la morphine-6-glucuronide ou normorphine reste peu claire chez l'homme mais provoque dans certaines études animales une hyperalgésie et des convulsions [97]. La demi-vie plasmatique de la morphine est variable de 2 à 6 heures. L'élimination des dérivés glucuroconjugés se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire et son élimination fécale reste faible (< 10 %).

3-2. Les autres agonistes opioïdes

Ils ont les principales propriétés de la morphine. Cependant il existe une relation entre la dose administrée et l'effet analgésique obtenu, jusqu'à un plateau au niveau duquel l'antalgie est maximale. Ceci permet de définir la notion de dose équianalgésique entre les morphiniques agonistes. Ils sont classés en fonction de leur puissance.

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2,5 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	Opiode de reference
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 à 10 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100 (d'après Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j

source : (Sallerin & Cantagrel, 2016)

L'absorption des dérivés morphiniques per os est irrégulière et incomplète car l'effet de premier passage (EPP) hépatique est important, par voie IM, SC l'absorption est bonne et rapide (30 min). Enfin la voie périurale est généralement également bonne. Leur distribution périphérique est bonne et rapide, or leur passage dans la BHE et BFP est variable selon la lipophilie. Plus la molécule est lipophile et plus elle passe (morphine < fentanyl < buprénorphine). Leur demi-vie est de 3 à 4 heures (sauf dextropropoxyphène, qui est de 14 heures). Leur métabolisme est rapide au niveau hépatique où ils subissent une conjugaison et déméthylation. L'élimination est essentiellement urinaire, sous forme conjuguée (sauf péthidine : élimination biliaire). Nous nous attarderons dans ce chapitre sur les dérivés morphiniques suivants : la codéine, le tramadol, le fentanyl et la méthadone.

- **La codéine**

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques atteignent leurs pics en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine. L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques. L'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine et 50 - 70 % de codéine.

● Le tramadol

En ce qui concerne l'absorption, après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg de tramadol, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %, or après une administration orale répétée toutes les 6 heures de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %. Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml et est atteint après environ 2 h. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et son volume de distribution est important (3 à 4 l/kg). Notons que le tramadol traverse la barrière placentaire et passe aussi, en très faible quantité, dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée). Sa demi-vie est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain. 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie donnant des métabolites déméthylés dont le O-desmethyl-tramadol qui est actif ayant un pouvoir analgésique supérieur à celui du tramadol. L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs. Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %), le reste est éliminé dans les fèces.

● Le Fentanyl

300 fois plus puissant que la morphine, le fentanyl trouve son utilité en anesthésiologie sous forme d'injection, ainsi qu'un sage analgésique en patches par voie transdermique ayant un effet pendant 3 jours. Après l'application de Fentanyl-ratiopharm, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante. Les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement un plateau au bout de 12 à 24 heures, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste de l'intervalle de 72 heures entre l'application de

deux patchs successifs. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %. C'est principalement au niveau du foie qu'il est métabolisé par l'iso-enzyme CYP3A4, et son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif. Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

- **La méthadone**

La liposolubilité de la méthadone a pour conséquence une absorption rapide par voie orale et elle est détectable dans le sang entre 15 et 45 minutes après l'absorption. Le délai pour atteindre le pic principal est mesuré entre 2,5 et 4 heures. On observe un pic secondaire environ 4 heures après l'administration, dû au cycle entéro-hépatique. Sa fixation protéique est de 60 à 90 % et sa demi-vie est longue en moyenne de 22h à 36h. La méthadone est majoritairement métabolisée dans le foie par le CYP3A4. La N-déméthylation de la méthadone aboutit à la formation de métabolites inactifs et non toxiques comme l'EDDP. La méthadone est aussi métabolisée par des cytochromes P450 au niveau de la barrière intestinale (extraction de l'ordre 20 %). Le grand volume de distribution de la méthadone implique une bonne diffusion tissulaire incluant le cerveau, l'intestin, le rein, le foie, les muscles et les poumons. L'élimination quant à elle se fait à 70% dans les fèces et 30% dans les urines.

- **La buprénorphine**

La buprénorphine est un opioïde synthétique très puissant. Ayant une mauvaise biodisponibilité en cas de prise orale du fait du premier passage hépatique, elle est souvent administrée par voie sublinguale. Après administration sublinguale de 0,4 mg, le produit est détecté dès la 30ème minute avec un pic plasmatique à 1-2 heures et une analgésie qui persiste 6-8 heures. La liaison protéique est de 96 % mais pas avec l'albumine comme la majorité des produits mais uniquement avec l'alpha et bêta globuline. Le métabolisme hépatique donne naissance à la norbuprenorphine à la N-dealkylbuprenorphine. Deux tiers des métabolites sont excrétés dans les selles et seulement un tiers par les reins.

4. SYSTÈME OPIOÏDE ENDOGÈNE

Le système opioïde endogène est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs opioïdes qui sont très largement distribués dans le système nerveux central ainsi que dans plusieurs tissus périphériques. L'existence dans le cerveau de récepteurs membranaires spécifiques des opiacés a été montrée pour la première fois en 1973 et l'hétérogénéité de ces sites de liaison a été démontrée quelques années plus tard en 1976. Cependant, il a fallu attendre les années 1990 pour arriver au clonage et à la caractérisation moléculaire des trois différents types de récepteurs opioïdes : mu, delta et kappa. Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go, dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc et de l'activité des canaux Ca^{2+} , voltage-dépendant ainsi que l'ouverture des canaux K^{+} . Un quatrième membre de la famille des récepteurs opioïdes, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) a été cloné en 1994. Ce récepteur montre une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes mais n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs comme la naloxone.

La distribution de récepteurs opioïdes a été obtenue grâce aux techniques de liaison, d'hybridation in situ et d'immunohistochimie. Les récepteurs opioïdes mu sont distribués préférentiellement dans le thalamus, le striatum, le locus cœruleus et le noyau du tractus solitaire. Les récepteurs delta sont trouvés surtout au niveau du cortex, le striatum et les noyaux du pont, et les récepteurs kappa dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau du tractus solitaire. En ce qui concerne le récepteur ORL1, les plus hautes densités de sites de liaison ont été trouvées dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus cœruleus et le noyau du raphé dorsal.

Par ailleurs, trois précurseurs différents de peptides opioïdes endogènes ont été identifiés et clonés : pro-opiomélanocortine, proenképhaline et prodynorphine. Ces trois précurseurs génèrent naturellement divers peptides opioïdes que l'on classifie généralement en trois groupes : les Endorphines (alpha-endorphine, beta-endorphine et gamma-endorphine), les Enképhalines (met-enképhaline et les-enképhalines) et les Dynorphines (dysnorpin A, dysnorpin B et les Néo-endorphines). Ces peptides opioïdes endogènes sont constitués d'acides aminés et partagent un motif commun de chaîne d'acides aminés : tyrosine, glycine, glycine, phénylalanine. Ils ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde. La bêta-endorphine manifeste une affinité préférentielle pour les récepteurs mu, les enkephalines montrent une meilleure affinité pour les récepteurs delta, et les dynorphines et néoendorphines pour les récepteurs kappa. Un autre peptide opioïde endogène, qui présente une forte affinité pour le récepteur nociceptine/orphanine FQ, le peptide N/OFQ, a été découvert plus récemment. L'ARNm de ce peptide N/OFQ est détecté dans les neurones de multiples structures situées au niveau du diencephale et du tronc cérébral [30]. Tous ces peptides, à l'exception du peptide N/OFQ, ont la même séquence N-terminal (Tyr-Gly-Gly-Phe) qui apparaît indispensable pour l'activité sur les récepteurs opioïdes.

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense. Ainsi, les récepteurs et peptides opioïdes sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de récompense et motivation tels que l'ATV, le noyau accumbens, l'amygdale dans son extension la plus large et le cortex préfrontal [69].

Tableau 3: Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes.
(Adapté de Katzung 2009, Lloret Linares 2009, Goodman 2011).

Sous type de récepteur	Fonction	Affinité des peptides opioïdes endogènes
Mu (μ) <i>Pré et postsynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal et supra-spinal* Sédation Propriétés euphorisantes Propriétés dépressives respiratoires (<i>au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau parabrachial</i>) Induction de la dépendance physique	β -endorphine > enképhalines > dynorphines
Delta (δ) <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal	Enképhalines >> β -endorphine et dynorphines
Kappa (κ) <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal Activité hallucinogène Myosis Sédation	Dynorphines >> β -endorphine et enképhalines

* Les récepteurs opioïdes μ modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siègeant essentiellement au niveau supra-spinal.

** Les récepteurs δ et κ modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs δ et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs κ).

5. MÉCANISMES D'ACTION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

Les opioïdes synthétiques et semi-synthétiques présentent les mêmes propriétés pharmacologiques que les alcaloïdes et dérivés naturels de l'opium, seule différence structurale est que les opioïdes synthétiques ne contiennent pas le noyau phénanthrène connu que l'on retrouve dans les alcaloïdes isolés de l'opium. Les opioïdes disponibles ont tous une activité similaire, mais leur puissance, leur solubilité, leur disponibilité sous forme de dosage et leur pharmacocinétique varient considérablement. La puissance et la solubilité n'ont généralement pas d'impact sur l'utilité thérapeutique. Cependant, lorsqu'une solution d'opioïdes de petit volume est souhaitable pour une administration parentérale en raison de la restriction de volume requise par une comorbidité ou pour une perfusion sous-cutanée continue, la solubilité devient importante.

D'abord, les antalgiques opioïdes franchissent la très sélective barrière hémato-encéphalique. Les molécules plus petites et liposolubles peuvent plus facilement traverser cette barrière et commencer à produire leurs effets plus tôt que les médicaments plus gros et hydrosolubles. Par exemple, le fentanyl est beaucoup plus liposoluble que la morphine et traverse donc la barrière beaucoup plus rapidement, c'est pourquoi les effets du fentanyl sont presque immédiats par rapport à la morphine. À l'inverse, le fentanyl peut tout aussi facilement quitter le système nerveux central, et sa durée d'action est donc plus courte.

Une fois dans le système nerveux central, les opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes présents sur les neurones du circuit nociceptif de la douleur, provoquant des modifications moléculaires et cellulaires qui empêchent ces neurones d'envoyer des signaux les uns aux autres, ce qui met fin à la sensation douloureuse. Il est donc important de mettre en évidence le mécanisme de libération des neurotransmetteurs au niveau du synapse pour mieux comprendre le mécanisme d'action des opioïdes.

Les neurones possèdent des canaux ioniques spéciaux appelés canaux ioniques voltage-dépendants, qui s'ouvrent pour laisser passer les ions. lorsqu'il y a une augmentation de la charge positive. Lorsqu'un potentiel d'action atteint l'extrémité du neurone présynaptique, l'augmentation de la charge positive provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants qui laissent passer le calcium. L'augmentation du taux de calcium à l'intérieur du neurone déclenche la fusion des vésicules contenant des neurotransmetteurs avec la membrane neuronale, ce qui entraîne la libération de neurotransmetteurs, dans notre cas, le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur de la nociception. Le glutamate se lie ensuite à des récepteurs sur le neurone postsynaptique pour activer des canaux qui permettent aux ions chargés positivement comme le sodium d'entrer dans le neurone post-synaptique, ce qui augmente sa charge positive ; ce processus est appelé "dépolarisation". Cette charge positive active les canaux sodiques voisins, qui permettent l'entrée d'une plus grande quantité de charge positive, qui elle-même active à son tour d'autres canaux sodiques voisins, entraînant un effet domino qui crée un potentiel d'action dans le neurone postsynaptique. Si le neurotransmetteur libéré est au contraire inhibiteur, comme le GABA, il se lie à des récepteurs postsynaptiques qui activent les canaux de chlorure. Le chlore, un ion chargé négativement, va affluer dans le neurone post-synaptique, rendant l'intérieur de la cellule plus chargé négativement. Ce processus est appelé hyperpolarisation, et la charge négative rend ainsi difficile l'activation des canaux sodiques voltage-dépendants qui s'ouvrent en présence d'une charge positive. Par conséquent, le potentiel d'action ne se forme pas et le signal douloureux est interrompu.

Lorsque les médicaments opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes des neurones, ils peuvent empêcher le neurone présynaptique de libérer des neurotransmetteurs, ce qu'on appelle l'inhibition présynaptique, et empêcher le neurone postsynaptique de se dépolariser, ce qu'on appelle l'inhibition postsynaptique. Les récepteurs opioïdes sont un type particulier de récepteur appelé récepteur couplé à la protéine G (G-protein

coupled receptor GPCR), ce qui signifie qu'une protéine G est attachée au récepteur. Lorsqu'un médicament opioïde se lie au récepteur, divers changements structuraux et moléculaires se produisent qui activent la protéine G. La protéine G se sépare en deux sous-unités α et $\beta\gamma$ qui interagissent avec d'autres protéines de la cellule.

- ***Le rôle de la sous-unité $\beta\gamma$***

Dans l'inhibition présynaptique, les opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes sur le neurone terminal présynaptique. La sous-unité $G\beta\gamma$ est libérée et interagit avec les canaux calciques voltage-dépendants voisins, les empêchant de s'ouvrir. Ainsi, même lorsqu'il y a un potentiel d'action, ces canaux ne peuvent plus s'ouvrir. Sans influx de calcium, aucun neurotransmetteur n'est libéré. Dans l'inhibition postsynaptique, les opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes sur le neurone postsynaptique. Une fois encore, la sous-unité $G\beta\gamma$ est libérée et interagit avec les canaux potassiques. Cependant, dans ce cas, cette interaction ouvre les canaux et les ions potassium chargés positivement s'écoulent par le canal vers l'extérieur du neurone. Ainsi, si un neurotransmetteur a été libéré et qu'une dépolarisation se produit, la perte de charge positive des ions potassium quittant le neurone annule la charge positive des ions sodium entrant dans le neurone, ce qui rend difficile la formation d'un potentiel d'action.

- ***Le rôle de la sous-unité α***

Les différentes protéines G ont différentes classes de sous-unités $G\alpha$ avec différentes fonctions ; la protéine $G\alpha$ du récepteur opioïde appartient à la classe G_i/o inhibitrice, dont la fonction est de stopper la synthèse de l'AMP cyclique, ou AMPc. L'AMPc est une molécule de signalisation très importante dans les neurones. Elle est synthétisée à partir de l'ATP par l'enzyme Adénylyl-cyclase. Le rôle de l'AMPc est l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc, qui phosphoryle de multiples protéines neuronales et certains canaux pour les activer ou les inhiber, mettant ainsi en

route diverses voies de signalisation et en arrêtant d'autres. La sous-unité $G\alpha_i/o$ arrête la synthèse de l'AMPc en interagissant avec l'Adénylyl-cyclase en l'inhibant. Il en résulte une diminution des niveaux d'AMPc qui peut également entraîner des changements structurels, enzymatiques et moléculaires dus au fait que diverses voies de signalisation ne sont plus activées ou inhibées. Ces changements affectent probablement la libération des neurotransmetteurs et la tolérance aux opioïdes, et peuvent se produire à la fois sur le neurone présynaptique et postsynaptique.

Ainsi au niveau du circuit nerveux de la douleur, les deux principaux effets des médicaments opioïdes sont de fermer la voie ascendante qui transmet de la signal nociceptif et d'activer la voie descendante qui bloque la transmission de ce signal, ce qui permet de soulager la douleur. Cette action se produit au niveau de la synapse de la moelle épinière : les interneurons libèrent des opioïdes endogènes qui provoquent une inhibition présynaptique et postsynaptique, empêchant la communication entre les neurones primaires et secondaires, par conséquent la voie ascendante est fermée et le signal de la douleur n'atteint plus le cerveau. Lors de l'administration des médicaments opioïdes, ces derniers vont agir de la même manière que nos opioïdes endogènes entraînent un soulagement de la douleur. Les médicaments opioïdes vont se lier aux récepteurs opioïdes des interneurons inhibiteurs dans le tronc cérébral, ce qui arrête l'inhibition des neurones de la voie descendante et stop la transmission du signal de la douleur à travers la voie ascendante.

Cependant, les médicaments opioïdes peuvent se lier à d'autres zones au niveau cérébral, comme l'aire tegmentale ventrale provoquant une dépendance, ou au centre respiratoire causant une dépression respiratoire importante. Les opioïdes induisent également une inhibition de la transmission GABAergique induisant une levée de l'inhibition du système dopaminergique, responsable de la libération de dopamine dans le noyau accumbens, à l'origine de l'euphorie et du bien être ressenti suite à l'administration des agonistes opioïdes. Ceux sont là des effets secondaires des opioïdes que nous détaillerons dans les prochains chapitres.

6. INDICATIONS DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES

Le choix d'un opioïde tient compte de la sévérité de la douleur, de sa souplesse d'utilisation et de sa commodité d'administration. Il repose également sur ses propriétés pharmacologiques, les comorbidités du patient et les co-médications.

- ***La morphine***

La morphine, chef de fil des opioïdes et référence des antalgiques du palier 3 de l'OMS, présente une forte action analgésique qui reste sa principale indication thérapeutique. La morphine est caractérisée par une action essentiellement centrale par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes à 3 niveaux ;

Au niveau médullaire la morphine engendre un renforcement du rôle physiologique des enképhalines ainsi qu'une inhibition de la libération de la substance P

Au niveau du bulbe rachidien la morphine a pour conséquence une activation des systèmes descendants, bloquant l'action des neurones nociceptifs

Au niveau des sites supra-bulbaires la morphine a une action sur la composante émotionnelle de la douleur

Ces propriétés pharmacologiques ont pour conséquence une suppression sélective de la douleur avec état d'indifférence à la douleur et augmentation du seuil de perception douloureuse, ainsi que l'activation de tous les systèmes de contrôle de la sensation douloureuse à savoir une action dépressive directe au niveau spinal et une action indirecte par renforcement des contrôles inhibiteurs.

La morphine est indiquée dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de palier 1 et 2, qu'elles soient aiguës ou chroniques, et pour différents types de douleur d'étiologies diverses.

Classiquement la morphine trouve son utilité principale dans les traitements palliatifs des cancers, indiqué pour les douleurs cancéreuses qui sont souvent chroniques et intenses, et qui restent très handicapantes dans le quotidien des patients. Selon un article paru dans *Lancet Oncology* [72], bien qu'il soit recommandé de privilégier la voie orale, de nombreuses circonstances peuvent amener à utiliser la voie parentérale au cours de l'évolution du cancer : au cours des accès douloureux paroxystiques, lorsque la douleur est mal contrôlée par des doses croissantes de morphine orale, lors d'une nouvelle titration en cas de réactivation douloureuse, en cas de douleur chronicisée où les besoins en morphine sont difficilement identifiables et enfin pour optimiser le traitement des douleurs en lien avec des métastases osseuses. Les avantages par rapport à la voie orale sont une biodisponibilité intégrale (pas de métabolisation hépatique), moins de formation de métabolites initiaux, moins d'effets indésirables, une durée de titration raccourcie, une action rapide pour traiter les accès douloureux paroxystiques, des modalités d'administration diversifiées (perfusion continue, bolus, analgésie autocontrôlée par le patient), possibilité de traitement chez les patients dont la voie orale est exclue ou l'absorption gastro-intestinale diminuée. Cette voie a néanmoins plusieurs inconvénients ; elle nécessite le maintien d'une voie intraveineuse et d'un site d'injection disponible, une surveillance étroite, un coût de traitement plus élevé.

Mais la morphine peut être largement indiquée dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, notamment pour les douleurs rhumatismales, en 2^{ème} intention après échec des antalgiques de palier 1 et 2. Les étiologies sont diverses, on peut citer les arthroses, les discopathies dégénératives, les spondylolisthésis, les hernies discales, les canaux lombaires étroits et les fibromyalgies [111]. Les douleurs neuropathiques, dont les mécanismes restent à ce jour complexes, peuvent également faire appel à un traitement par la morphine, ceux sont des douleurs causées par une lésion ou une maladie du système somatosensoriel (périphérique et/ou centrale), par

opposition aux douleurs dites nociceptives dues à des dommages tissulaires. En effet, l'efficacité des opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post zostérienne, néanmoins leur utilisation reste limitée par rapport aux autres traitements tels que les antidépresseur tricyclique ou les antiépileptiques gabapentinoïdes qui restent les médicaments de 1^{ère} intention recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques, suivis du tramadol, antalgique opioïde de palier 2 [71].

L'utilisation de la morphine pour les douleurs aiguës concerne les urgences chirurgicales. En traumatologie/rhumatologie la morphine est indiquée pour le traitement des douleurs liées aux fractures spontanées ou traumatiques et aux tassements vertébraux, mais aussi celles liées à des causes infectieuses telles que les arthrites septiques périphériques ou les spondylodiscites. La morphine trouve aussi un grand intérêt dans le traitement des douleurs abdominales aiguës rencontrées dans les urgences telles que les appendicites, les cholécystites, les perforations d'ulcère, les pancréatites aiguës, etc. Soulignons également le rôle fondamental de la morphine dans le soulagement de la douleur due à l'infarctus du myocarde, pendant lequel l'administration sous-cutanée ou intraveineuse du chlorhydrate de morphine fait partie intégrante du protocole de base dans le traitement de cette urgence vitale.

Évidemment, la morphine, de par son fort pouvoir analgésique, est très sollicitée dans le traitement des douleurs postopératoires et son effet est dépendant de la dose injectée. Elle peut être débutée avant la fin de l'acte chirurgical, ou seulement lors du réveil si une douleur persiste malgré les traitements déjà entrepris. Après une titration en salle de réveil (injection de doses prédéfinies de morphine de manière régulière jusqu'à disparition de la douleur), la morphine est prescrite sous différentes voies d'administration - injections sous cutanées, prise orale ou une prise intraveineuse par Analgésie Contrôlée par le Patient (PCA) - en fonction du geste chirurgical et de l'intensité de la douleur.

- *Le tramadol*

Analgésique opioïde de synthèse, le tramadol est classé antalgique de palier 2 de l'OMS. C'est un agoniste ayant une action analgésique centrale en se fixant sur récepteurs opioïdes μ , au niveau cérébral et particulièrement au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Mais la particularité du tramadol reste son effet monoaminergique central ; en effet il est responsable de l'inhibition de la capture de la noradrénaline et de la sérotonine, ces deux médiateurs sont responsables de l'inhibition de la nociception, ainsi l'inhibition de leur recapture va augmenter leurs niveaux, ce qui accroît par conséquent leur effet inhibiteur sur la nociception et potentialise l'effet analgésique. Le tramadol est donc particulièrement intéressant en cas de douleur mixte nociceptive et neuropathique.

Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée. Pour les formes à libération immédiate, la dose d'attaque est de 100 mg en cas de douleur aiguë et de 50 ou 100 mg en cas de douleurs chroniques, la dose d'entretien est de 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg par jour. Au-delà de 75 ans, il est recommandé d'augmenter à 9 heures l'intervalle entre 2 prises. Pour les formes à libération prolongée, la dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg, deux fois par jour, sans dépasser 400 mg par jour. On retrouve le tramadol sous deux formes : soit seul (TOPALGIC), soit en association avec le paracétamol (ex. ZALDIAR).

Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Il trouve son intérêt dans le traitement de plusieurs types de douleurs.

D'abord pour douleurs rhumatismales engendrées par les arthroses quelque soit la localisation (gonarthrose, arthrose de la hanche ou arthrose du genou) les antalgiques à base d'opioïdes, et surtout ceux du palier 2, en l'occurrence le tramadol, représentent des alternatives utiles pour les patients chez qui les AINS sont contre-indiqués, inefficaces et/ou mal tolérés. D'autres indications en rhumatologie sont le traitement des lombalgies, sciatalgies, cruralgies... etc. Aussi dans le cas des fibromyalgies, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes sont à éviter en raison de leur faible efficacité, d'où le recours au antalgiques opioïdes tel que le tramadol ou (non opioïdes) dans le traitement de ce type de douleurs, en association évidemment avec d'autres médicaments essentiels (entre-autre les antidépresseurs et les anti-convulsivants).

L'efficacité du tramadol, y compris en association avec le paracétamol, a été établie essentiellement dans les polyneuropathies sensitives dont les neuropathies diabétiques. Il n'améliore pas en revanche les comorbidités (troubles anxieux et dépressifs) associées à la douleur neuropathique. Toutefois son avantage réside dans son action sur les douleurs par excès de nociception, d'où son intérêt dans la prise en charge des douleurs dites « mixtes » ; associant une composante neuropathique et par excès de nociception.

- *Codéine*

La codéine représente le médicament de référence du palier 2 de l'OMS. C'est un alcaloïde de l'opium isolé par Robiquet en 1932 à partir du pavot oreillette cultivé en France. Aujourd'hui, dérivé semi-synthétique, elle est produite à partir de la morphine. Elle possède une bonne affinité par les récepteurs opioïdes présents dans le système nerveux central mais un faible pouvoir activateur (d'où une activité antalgique plus réduite que celle des antalgiques dits « forts », possédant une forte affinité et déterminant une activation importante).

Les présentations de la codéine sont variées : elle peut être utilisée seule sous forme de sirop, phosphate de codéine, présentation adaptée à l'enfant ou de dihydrocodéine d'une durée d'action plus longue (12 heures) permettant de réduire le nombre de prises. Toutefois elle s'utilise le plus souvent en association, notamment avec le paracétamol. Cette association doit être privilégiée en raison de la concordance des demi-vies des principes actifs. En effet, lors de l'utilisation répétée d'une association à doses fixes, il est souhaitable que la demi-vie de chacun des composants soit voisine (puisque la demi-vie est un des déterminants du rythme des prises).

En pratique, on connaît à la codéine deux grandes utilisations. Possédant un pouvoir antalgique, elle est indiquée dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée, et généralement pour les douleurs qui ne répondent pas aux antalgiques non opioïdes. Mais la codéine peut également être utilisée comme antitussif, ce qui signifie qu'elle peut aider à prévenir ou à soulager la toux, car la codéine agit directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral, situés dans la médulla et le pont, qui sont des régions responsables de certaines fonctions autonomes, entre autre la toux et la respiration. Cela dit, la codéine est à proscrire en cas de toux productive, puisque l'inhibition de la toux favorise l'accumulation de mucus et donc le risque d'infection respiratoire.

- ***Buprénorphine***

La buprénorphine est un opioïde synthétique dérivé de la thébaïne, un alcaloïde naturel de l'opium. Elle est 25-50 fois plus puissante que la morphine et se caractérise par une action agoniste sur le récepteur Mu μ et antagoniste sur le récepteur Kappa κ .

Pour les récepteurs Mu μ , la buprénorphine possède une activité agoniste partielle ; ceci est dû à une haute affinité pour ce récepteur combiné à une faible activation comparé aux autres opioïdes. Une autre particularité à noter est que sa vitesse de dissociation est comparativement très lente, il en résulte une longue occupation de ces récepteurs et ceci a comme conséquence que la buprénorphine

déplace les autres opioïdes des récepteurs μ (puisque son affinité est plus grande et son occupation plus longue) en ayant un effet moins marqué. Une autre conséquence de sa forte fixation aux récepteurs μ et de sa lente dissociation est que l'effet pharmacologique d'une prise s'étend à plus de 24 heures, et ceci malgré une demi-vie plasmatique de seulement 2-5 heures. Au niveau des récepteurs kappa, la buprénorphine présente encore une fois une haute affinité, mais cette fois-ci aucune activation, ce qui lui confère un effet antagoniste au niveau de ce récepteur. Si l'activité des agonistes kappa a été décrite pouvant renforcer les symptômes de dépression et de dysphorie, il a été proposé pour la buprénorphine, à contrario, un effet au moins neutre voir même bénéfique concernant ce type de symptômes.

Au Maroc, la buprénorphine est encore indisponible. Cela dit, en France la buprénorphine est surtout utilisée actuellement comme opioïde de substitution en cas d'addiction aux antalgiques opioïdes sous la dénomination de Subutex disponible en comprimés de 0,4 ; 2 et 8 mg. Le Temgesic, quant à lui, présent sous forme de comprimé sublingual de 0,2 mg ou d'ampoule injectable de 0,3 mg, est la formulation pour l'analgésie. Son utilisation est rare actuellement (1,2 % des patients en chirurgie), bien que certaines recommandations le proposent comme opioïde premier choix en particulier chez le sujet âgé du fait de la faible influence de l'insuffisance rénale.

- ***Méthadone***

La méthadone est un opioïde de synthèse, conçu en 1937 par la société allemande IG Farben. C'est un agoniste pur des récepteurs μ , avec une action similaire aux opioïdes endogènes. Elle possède donc des propriétés analgésiques et antitussives, mais elle est aussi sédatrice après accumulation lors d'usages répétés. Son action euphorisante est faible, tandis que la dépendance induite est forte. Elle est utilisée en thérapeutique comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes, en particulier à l'héroïne, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Nous détaillerons le mode d'action ainsi que la stratégie thérapeutique de la méthadone dans le prochain chapitre "L'addiction aux antalgiques opioïdes".

7. CONTRE-INDICATIONS DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les médicaments opioïdes, quel que soit leur palier, ont des contre-indications communes liées à leur pharmacodynamique identique ainsi qu'à leurs pharmacocinétiques. Ces dernières sont l'intolérance aux opioïdes, l'insuffisance hépatique sévère (liée au métabolisme hépatique des opioïdes), l'asthme et l'insuffisance respiratoire, qui eux, s'expliquent par leur action commune directe des opioïdes sur les centres respiratoires du thalamus entraînant : une diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie, une diminution de la consommation d'oxygène et une diminution du travail respiratoire, d'où le risque important de dépression respiratoire connu des opioïdes. L'allaitement et la grossesse sont également des contre-indications communes des opioïdes, exception faite en cas de grossesse pour l'utilisation de la codéine, mais aussi de la morphine en cas de nécessité absolue. Il existe cependant certaines contre-indications spécifiques à chaque opioïde. La morphine en l'occurrence est contre-indiquée en cas de traumatisme crânien, d'épilepsie non contrôlée par un traitement, d'alcoolisme aigu ou delirium tremens, et de toxicomanie, en effet l'association des opioïdes et de l'alcool majore le risque de coma et de dépression respiratoire liée aux opioïdes.

L'OMS a depuis plusieurs années, établi des règles pour le traitement analgésique médicamenteux des douleurs cancéreuses permettant d'obtenir un bon contrôle des douleurs dans 90 % des cas. Ces directives s'appliquent également aux douleurs non cancéreuses. Ces principes sont surtout applicables à la douleur chronique, ils permettent de prévenir l'apparition de la douleur, la dépendance éventuelle et l'augmentation non motivée des posologies. Les principes en sont les suivants : administration orale en priorité, administration régulière en fonction de la durée d'action de la molécule permettant de prévenir l'apparition de la douleur et de

diminuer l'anticipation anxieuse et procession par étapes. Ce dernier point signifie le respect du « franchissement par étapes » des trois paliers de l'OMS. L'association des antalgiques de palier 1 et 3 est recommandée, or il n'est pas recommandé d'associer des antalgiques de palier 2 et 3, tout comme il n'est pas recommandé d'utiliser des morphiniques agonistes partiels et agonistes purs pour éviter toute compétition sur les récepteurs opioïdes.

Une précaution importante concernant le tramadol est la prise simultanée d'antidépresseurs en particulier sérotoninergiques, cette situation peut s'accompagner d'un syndrome sérotoninergique, qui est un état pathologique résultant d'une trop grande stimulation sérotoninergique, et ceci s'expliquant par effet monoaminergique central du tramadol. Ce syndrome sérotoninergique se traduit cliniquement par une triade de symptômes ; soit une altération de l'état mental (confusion, délire, agitation), une hyperactivité autonome (tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie) et des anomalies neuromusculaires (tremblements, frissons, hyperréflexie).

8. EFFETS INDÉSIRABLES DE MÉDICAMENTS OPIOÏDES

Les opioïdes sont fréquemment utilisés pour le traitement de la douleur aiguë et chronique non cancéreuse. Cependant, leur utilisation est fréquemment associée à des effets secondaires qui peuvent affecter le fonctionnement quotidien et la qualité de vie. Certains effets secondaires invalidants peuvent entraîner l'interruption du traitement aux opioïdes pour une partie des patients, les laissant avec une douleur non résolue. Un effet secondaire, par définition, est un effet non désiré survenant lors de l'utilisation d'un médicament et qui est le plus souvent anticipé par le médecin et un patient informé. En général, les effets secondaires disparaissent avec le temps.

Les opioïdes présentent plusieurs effets secondaires communs qu'il est nécessaire de prévenir lors de l'instauration du traitement.

- *La dépression respiratoire*

Tous les agonistes des récepteurs opioïdes diminuent de façon dose-dépendante la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques au niveau du tronc cérébral. Ils dépriment également les centres bulbaires, au niveau du pont et de la médulla, impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, ce qui induit une bradypnée (associée à une augmentation compensatrice du volume courant insuffisante toutefois pour éviter une hypercapnie), une respiration irrégulière et périodique de type « Cheyne Stokes », voire une apnée engageant le pronostic vital. Il en va de même de la dépression de la toux, qui intervient dès les plus faibles doses de morphine, sans parallélisme entre la dépression de la toux et la dépression respiratoire, ce qui favorise toutefois l'encombrement bronchique qui représente un risque surajouté.

A dose plus élevée, les morphiniques dépriment également l'activité ciliaire bronchique. Ces phénomènes permettent une meilleure tolérance des sondes d'intubation ou gastrique mais augmentent le risque d'encombrement bronchique postopératoire, en particulier chez le patient âgé. La morphine entraîne également une broncho-constriction par une action directe sur le muscle lisse bronchique et histaminolibération.

- ***Les troubles digestifs***

- **Nausée et vomissement**

D'abord il est nécessaire de savoir que tous les opioïdes produisent un certain degré de nausée, qui est dû à la stimulation directe de la zone de déclenchement des chémorécepteurs au niveau de la médulla, la zone chémoréceptrice réflexogène (CTZ) de l'area postrema (située dans le plancher du quatrième ventricule). Le centre émétique reçoit de nombreux influx d'afférences centrales (zone chémoréceptrice, centre vestibulaire) et périphériques (viscères), et sa proximité de certains centres effecteurs (vasomoteurs, respiratoires et salivaires) ainsi que ses multiples projections expliquent l'importance des signes qui accompagnent les vomissements. Les opioïdes peuvent provoquer des vomissements en se liant aux récepteurs de la dopamine ou aux récepteurs μ situés sur les terminaisons dopaminergiques. L'administration de ces médicaments favorise aussi une augmentation des sécrétions muqueuses gastro-intestinales, une diminution du tonus du sphincter œsophagien ainsi qu'un retard de la vidange gastrique. Les nausées et vomissements surviennent chez 20 à 30 % des patients qui commencent un traitement opioïde. Ces effets se résorbent généralement après cinq à sept jours de traitement continu, mais pour certains, ils récidiveront de manière imprévisible, voire persistante. Il faut mettre l'accent sur le fait que la douleur elle-même constitue une source majeure de nausées et de vomissements, voire que les nausées et vomissements peuvent eux-même être la conséquence d'un stress psychologique. Le souvenir des sensations désagréables de nausée associées à un

traitement opiacé antérieur, la vue, le goût, ou même l'anticipation qui précède la prise du médicament peuvent solliciter un réflexe puissant provoquant la nausée. Il est impératif de traiter les nausées et les vomissements provoqués par les opioïdes. Plusieurs préconisent un traitement préventif débutant avec la première dose d'opiacé, alors que d'autres, voulant ainsi éviter une polymédication, préfèrent pallier ces symptômes lorsqu'ils apparaissent. Qu'il soit utilisé en prophylaxie ou en traitement, l'antiémétique choisi doit viser les mécanismes impliqués dans la genèse du phénomène (tableau I) et être facile à prendre pour le patient (coût, innocuité).

▪ **Constipation**

La constipation est un effet indésirable fréquent de la prescription des opioïdes. Les causes possibles incluent une diminution de la vidange gastrique et de l'activité propulsive motrice de l'intestin, une diminution de la vitesse du transit intestinal (augmentation du tonus et de la motilité non propulsive de l'iléon et du côlon), une diminution du péristaltisme, une diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, une augmentation de l'absorption de l'eau et des électrolytes, une augmentation du tonus du sphincter anal et du tonus du sphincter de la valvule iléo-cæcale ainsi qu'une altération de la réponse au réflexe de défécation (baisse de la sensibilité à la distension rectale). Lorsqu'on entreprend un traitement analgésique opioïde régulier et soutenu, il est fortement recommandé d'amorcer une prophylaxie systématique et concomitante avec des laxatifs de pair avec les opioïdes, ainsi qu'avec une élimination ou correction des facteurs favorisants (troubles électrolytiques, arrêt de la prise des médicaments non essentiels, augmentation de la quantité de liquide, etc.). L'objectif est que le patient puisse produire une selle tous les deux ou trois jours.

- ***Les effets indésirables centraux***

- **Somnolence et sédation**

Une sédation passagère, une somnolence et un déficit cognitif léger surviennent fréquemment au début du traitement opioïde ou lorsque les doses sont ajustées à la hausse. Ces manifestations le plus souvent momentanées s'estompent spontanément en quelques jours et entraînent rarement un arrêt du traitement médicamenteux. Ces symptômes sont favorisés par le terrain (sujet âgé) et/ou l'association aux psychotropes déprimeurs centraux comme les neuroleptiques, benzodiazépines, d'où une réévaluation nécessaire de leur utilisation lors de l'introduction d'un traitement opioïde. Une remarque importante à noter est que la somnolence et la sédation peuvent être un premier signe de surdosage des opioïdes (que nous détaillerons dans le chapitre 3) si elles sont accompagnées de myosis et bradypnée, ce qui nous enverra, si besoin, à l'utilisation d'antagoniste tel que le Naloxone associée à l'oxygénothérapie.

- **L'addiction**

Le plus gros problème des opioïdes reste leur important potentiel de provoquer une addiction en entraînant une dépendance à la fois physique et psychologique. L'effet euphorique semble impliquer les interneurons GABA-inhibiteurs de l'aire tegmentale ventrale du cerveau. En effet, le GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, réduit la quantité de dopamine libérée dans le noyau accumbens ; structure cérébrale faisant partie du système de récompense et du plaisir. Cependant, lorsque les opioïdes se fixent et activent les récepteurs Mu μ dans cette zone, la libération de GABA est supprimée, cela augmente à son tour l'activité de la dopamine et donc la quantité de plaisir ressentie. En revanche, l'utilisation prolongée et régulière d'opioïdes entraîne une désensibilisation de la signalisation des récepteurs et une régulation négative de ces derniers, et donc une diminution de la sensibilité aux effets des opioïdes. Par conséquent, lorsque la consommation régulière d'opioïdes est réduite ou soudainement

arrêtée, le manque d'activation des récepteurs se manifeste par des symptômes de sevrage. Au lieu de déclencher le plaisir, le noyau accumbens et l'amygdale renforcent les sentiments de dysphorie et d'anxiété. Toute cette négativité alimente le cortex préfrontal, poussant encore plus loin le désir d'opioïdes.

- **Confusion/Hallucinations**

Observées en début de traitement ou à l'occasion d'une augmentation des doses. Fréquents chez le sujet âgé et sur un terrain particulier comme en cas d'épilepsie.

- *Les autres effets secondaires*

- **Rétention urinaire**

Les opioïdes dépriment la fonction rénale et produisent des effets antidiurétiques. Ils augmentent également le tonus sphinctérien et peuvent donc provoquer une rétention urinaire. Chez le sujet âgé, toute agitation chez un patient sous morphiniques impose de rechercher un globe vésical.

- **Prurit**

Tous les opioïdes peuvent engendrer un prurit lié à leur action centrale sur les circuits neuronaux pruritoceptifs. Cet effet secondaire est plus souvent observé après injection périurale (8,5%) ou intrathécale (45%). Il touche plus souvent le visage, en particulier le nez, et est généralement transitoire.

- **Hypotension orthostatique**

Certains opioïdes comme la morphine peuvent provoquer la libération d'histamine, qui joue un rôle majeur dans la production d'une hypotension orthostatique. De plus, lorsqu'elle est administrée par injection, la morphine peut provoquer une dilatation des vaisseaux sanguins cutanés, ce qui entraîne un flush au niveau de la peau du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax. Aussi les opioïdes produisent généralement une bradycardie dose-dépendante en augmentant la stimulation vagale à médiation centrale.



L'addiction aux antalgiques opioïdes



1. SITUATION ACTUELLE

1-1. A l'échelle internationale

Depuis la fin du 19^e siècle, les progrès de la chimie et du capitalisme se sont combinés pour accroître considérablement l'exposition de la population au tabac, aux stimulants (par exemple, la cocaïne, les amphétamines), aux sédatifs (par exemple, les barbituriques, les benzodiazépines) et aux opioïdes (par exemple, la morphine, l'héroïne), faisant de la dépendance un problème de santé publique beaucoup plus répandu aux États-Unis, au Canada et dans de nombreuses autres pays. Mais dans l'histoire des drogues aux États-Unis ou au Canada, rien n'a jamais atteint l'ampleur de la crise contemporaine des opioïdes. Au cours des 20 dernières années, une augmentation de la prescription d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique a été signalée aux États-Unis et au Canada, coïncidant avec une augmentation de l'utilisation illicite des opioïdes prescrits et de la morbidité et de la mortalité liées aux opioïdes. Cette crise a été décrite comme une "triple vague épidémique" de décès, résultant d'augmentations superposées de la mortalité attribuable à trois classes d'opioïdes : les opioïdes de prescription, l'héroïne et les nouveaux opioïdes synthétiques illicites.

En effet, depuis 1999, les États-Unis et le Canada ont connu une crise des opioïdes de plus en plus dévastatrice, qui a coûté à ces nations plus de vies que pendant la Première et la Seconde Guerre mondiale réunies, avec plus de 600 000 personnes ayant péri d'une overdose d'opioïdes aux États-Unis et au Canada. On estime que 1,2 million de personnes supplémentaires mourront d'overdose d'ici 2029. Bien que le COVID-19 ait attiré l'attention des décideurs politiques et du public, l'épidémie de dépendance et d'overdose qui l'a précédée ne faiblit pas et semble même avoir été aggravée par les conséquences du COVID-19. Cette aggravation du désastre

a conduit la faculté de médecine de l'université de Stanford et The Lancet à mettre sur pied une commission sur la crise nord-américaine des opioïdes.

L'étude entreprise par The Stanford–Lancet Commission sur la crise nord-américaine des opioïdes a apporté certaines conclusions sur les tenants et l'aboutissant relatifs à ce problème de santé publique [52]. D'abord, elle atteste que la première vague de la crise des opioïdes a été provoquée par la faiblesse des lois et des règlements, ainsi que par leur mauvaise application, elle ajoute à cela que les perceptions des opioïdes sont polarisées et simplistes alors qu'en réalité ces médicaments sont dans certains cas très bénéfiques et dans d'autres très nocifs. Les régulateurs devraient garder à l'esprit cette double nature des opioïdes plutôt que d'adopter des politiques de prescription trop laxistes ou trop restrictives, qui présentent toutes deux un potentiel de nuisance important. The Stanford–Lancet Commission a constaté également l'absence de services de soins de santé et de services sociaux accessibles, de haute qualité, non stigmatisants et intégrés pour les personnes souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes aux États-Unis (et au Canada, dans une moindre mesure mais tout de même notable).

En ce qui concerne l'implication du système pénal, la Commission s'est concentrée sur les moyens de maximiser le bien que le système judiciaire peut faire tout en minimisant les dommages qu'il peut infliger, à savoir fournir un traitement de la dépendance et d'autres services de santé pendant l'incarcération ; voire renoncer à l'incarcération dans certains cas. La Commission a aussi insisté sur l'importance de la prévention puisqu'une épidémie n'est jamais résolue uniquement par la fourniture de services aux cas identifiés et recommande de mettre en œuvre des politiques publiques qui corrigent les défaillances du droit des brevets et des incitations du marché, de donner la priorité à la refonte des molécules opioïdes et au développement de médicaments non opioïdes, et de peser davantage les données internationales dans les décisions d'approbation des médicaments. Enfin, la Commission avertit que les

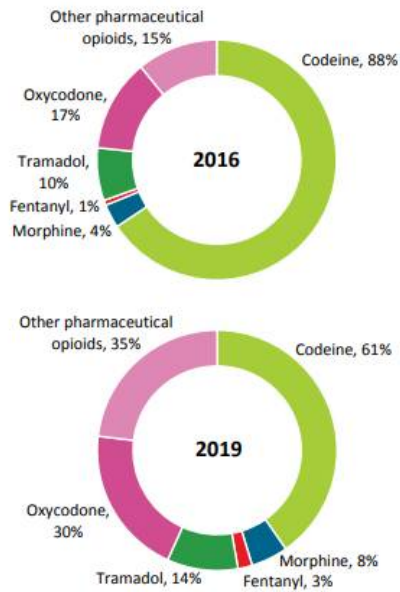
sociétés pharmaceutiques basées aux États-Unis développent activement la prescription d'opioïdes dans le monde entier, et utilisent des tactiques frauduleuses et corruptrices qui sont désormais interdites au niveau national. La Commission exhorte les régulateurs américains à empêcher les producteurs pharmaceutiques d'exporter à l'étranger des pratiques agressives de promotion des opioïdes. Pour offrir une alternative au partenariat avec des multinationales à but lucratif, la Commission recommande que l'OMS et les pays donateurs coordonnent la fourniture gratuite de morphine générique pour l'analgésie aux hôpitaux et aux hospices des pays à faible revenu.

En 2019, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a publié un rapport intitulé "Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries". Le rapport de l'OCDE n'incluait pas tous les pays européens. Celui-ci indique que d'autres pays de l'OCDE, comme l'Australie et certains pays européens, ont également commencé à connaître des tendances à la hausse de la consommation de médicaments opioïdes et des décès par surdose (*Organisation de coopération et de développement économiques, OCDE, 2019*). Ce rapport a suscité une discussion pour savoir si l'Europe serait également confrontée à une épidémie d'opioïdes. Les prescriptions d'opioïdes ont augmenté dans presque tous les pays européens entre 2006 et 2016. Cependant, les points de départ et d'arrivée de la s-DDD sont très différents. La s-DDD (defined daily doses for statistical purposes) pour 1 000 000 d'habitants/jour était 215 fois plus élevée en Belgique qu'en Albanie de 2004 à 2006 et 56 fois plus élevée de 2014 à 2016. Les données disponibles pour les années 2017 à 2019 donnent une image hétérogène. Une diminution des prescriptions a été décrite dans certains pays dont la consommation était plutôt élevée par le passé, comme le Danemark et la Finlande. La consommation d'opioïdes a augmenté dans certains pays dont la consommation était auparavant faible comme l'Estonie, le Portugal et la Russie, ainsi que dans certains pays dont la consommation était auparavant élevée comme

l'Espagne. Il est important de noter qu'il existe des inégalités régionales en matière de prescription d'opioïdes, par exemple dans différentes régions d'Italie et du Royaume-Uni [39].

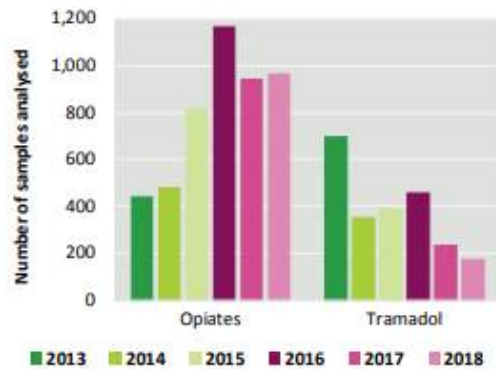
Selon un rapport récent de “ L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies “, la prévalence en Europe de l'usage problématique d'opioïdes chez les adultes (de 15 à 64 ans) serait estimée à 0,4 % de la population de l'Union européenne, soit l'équivalent de 1,3 million d'usagers problématiques d'opioïdes en 2018. Parmi les patients admis en traitement pour la première fois principalement du fait de leur usage d'opioïdes, 77 % (près de 20 000) ont cité l'héroïne comme étant la drogue leur posant le plus de problèmes. Les opioïdes, principalement l'héroïne ou ses métabolites, sont impliqués dans la majorité des surdoses mortelles signalées en Europe. Ils sont souvent en combinaison avec d'autres substances. 660 000 usagers d'opioïdes ont reçu un traitement de substitution en 2018 et 34 % de l'ensemble des demandes de traitement dans l'Union européenne représente ceux en lien avec les opioïdes [82].

FIG. 46 Non-medical use of pharmaceutical opioids in the past 12 months, Australia, 2016 and 2019



Source: Australian Institute of Health and Welfare, *National Drug Strategy Household Survey 2019*, Drug Statistics Series, No. 32 (Canberra, 2020).

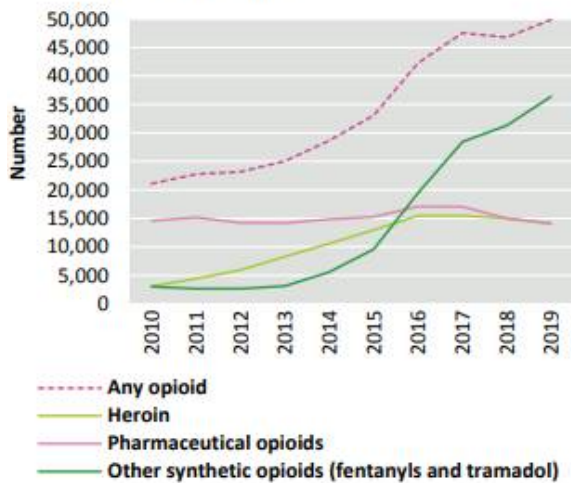
FIG. 39 Trends in the use of opioids among people in drug treatment, United Arab Emirates, 2013–2018



Source: Abuelgasim Elrasheed A. Alhassan and others, "A 6-year review of drug trends in the United Arab Emirates from the perspective of the National Rehabilitation Centre (NRC), Abu Dhabi", *Current Topics in Toxicology*, vol. 16 (2020).

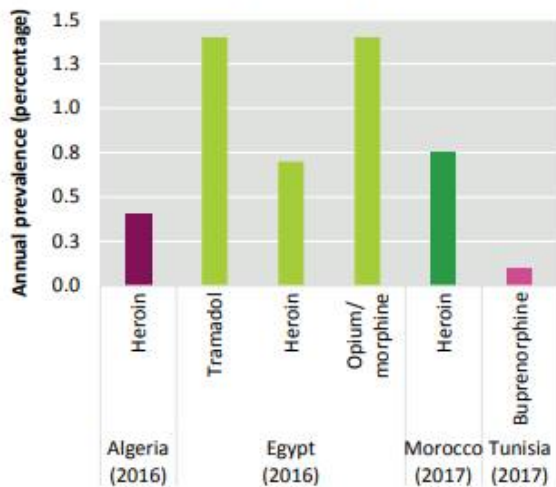
Note: Opiates include codeine, heroin and morphine.

FIG. 47 Trends in opioid overdose deaths, United States, 2010–2019



Source: United States, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Wide-ranging Online Data for Epidemiologic Research (CDC WONDER), "Multiple cause of death 1999–2019".

FIG. 45 Opioid use among adolescents (aged 15–17), selected countries in North Africa



Source: Council of Europe, Pompidou Group, Mediterranean School Survey Project on Alcohol and other drugs (MedSPAD) reports for Algeria, Egypt, Morocco and Tunisia.

source des graphiques : (United Nations, 2022, 60, 69, 70, 71)

Enfin, le détournement illégal des opioïdes est une confirmation de cette vague addictive. En 2018, un article de presse, paru dans le magazine américain World Report, expose une situation critique en pleine expansion en Afrique qualifiée de “Africa’s opioid crisis”, cette crise étant en grande partie due au trafic du Tramadol. En fin 2017, l'ONUDDC (United Nations Office on Drugs and Crime) a tiré la sonnette d'alarme sur l'augmentation du trafic et de la consommation des antalgiques. Depuis 2013, les saisies annuelles de tramadol en Afrique subsaharienne sont passées de 300 kg à plus de 3 tonnes. Le Bénin, le Nigeria, le Ghana, le Togo, le Niger, la Sierra Leone, le Cameroun et la Côte d'Ivoire semblent être les principaux pays de transit ou de destination du tramadol [100].

1-2. A l'échelle nationale

La “Crise des opioïdes” est un fléau mondial et le Maroc ne déroge pas à ce problème contemporain de santé publique. La proximité géographique du Maroc avec l'Europe ainsi que les multiples interactions favorisées par les flux migratoires des populations contribuent, sans doute, à la diffusion de la consommation des drogues dures, notamment l'héroïne qui reste l'opiacé le plus utilisé à des fins récréatives dans notre pays. Cependant, des données concernant la prévalence de l'addiction aux opioïdes de prescription à l'échelle nationale sont encore indisponibles à ce jour.

La consommation d'opiacés est par ailleurs liée à de nombreuses conduites à risque qui exposent les usagers de drogues aux infections transmissibles par le partage de matériel d'injection (HIV, hépatites B et C, tuberculose), aux overdoses, mais aussi à des actes de délinquance. On sait qu'aujourd'hui environ 23 000 personnes dont 830 récemment infectées, vivent avec le VIH au Maroc [74].

Depuis quelques décennies, le Maroc a porté un intérêt particulier à évaluer la politique de prévention et de prise en charge des troubles liés à l'usage de drogues. Nous disposons actuellement de plus d'une quinzaine de structures spécialisées en addictologie répartis dans plusieurs villes du Royaume : Rabat, Salé, Oujda, Nador,

Tétouan, Marrakech, Casablanca, Tanger, Agadir, Meknès, Fès et Benslimane. Une politique de réduction des risques s'est mise en place au Maroc avec l'instauration d'un programme « méthadone » de substitution aux opiacés, depuis juin 2010. Selon le rapport annuel de 2017 réalisé par l'Observatoire Marocain des Drogues et Addictions (OMDA), 5250 personnes ont été reçues au moins une fois dans les centres ambulatoires d'addictologie au Maroc. Plus de 9 consultants sur 10 sont des hommes (92,6%). Le nombre de patients suivis en continu durant 6 mois au moins dans les Centres d'Addictologie est 1134 durant l'année 2016. La grande majorité des demandes de prise en charge concernent le cannabis (n= 1743 ; 33,2%) devant les opiacés (n= 970 ; 18,4%) même si de réelles différences existent entre les différents Centres d'Addictologie. La file active des usagers de drogues sous Traitements Agonistes aux Opiacés durant l'année 2016 comprenait 1076 patients [98].

Les données des enquêtes MedSPAD menées en 2017 apportent également des informations précieuses pour dresser un portrait des lycéens marocains. Elles permettent de dégager les tendances de l'usage de substances psychoactives auprès des adolescents. Chez les sujets étudiés âgés de 15-17 ans, 4% ont déclaré avoir pris d'autres drogues que le cannabis ou les sédatifs, parmi lesquelles l'héroïne qui a été consommée durant la vie chez 1,37% des élèves [98].

Pour les travaux les plus récents on notera deux thèse en médecine de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

- La première publiée en 2019 était une étude rétrospective sur 10 ans, à visée descriptive et analytique, portant sur une série de 205 cas de patients sous méthadone, menée au sein du Service d'Addictologie de l'Hôpital Arrazi de Salé. Celle-ci a révélé 16 cas sur 205 soit 7,8% de cas présentant un problème lié à l'usage d'opioïdes tels que le tramadol, la buprénorphine, l'oxycodone et la codéine, tous consommés exclusivement par voie orale, le Tramadol y représentant le produit utilisé par plus de la moitié des patients [106].

-La deuxième publiée en 2021 était une étude rétrospective des dossiers de 26 patients, vus au Service d'Addictologie de l'Hôpital Arrazi, qui présentent une addiction aux antalgiques opioïdes. Les antalgiques consommés retrouvés dans cette étude étaient la Codéine en majorité (50% n=13), le Tramadol et le Fentanyl, avec 11.5% (n=3) des cas qui consommaient plus d'un genre d'opioïdes de façon concomitante. Ce travail a objectivé que la douleur était le motif de 1^{er} usage d'antalgiques opioïdes pour 38.5% (n=10) des patients, contre une majorité 61.5% (n=16) ayant des motifs autres que la douleur (anxiété, curiosité ou usage récréatif). 60% (n=12) des cas hospitalisés étaient des femmes, et 40% (n=8) étaient des hommes. Enfin 75% des cas hospitalisés (n=15) bénéficiaient d'un traitement sous méthadone, contre 25% (n=5) en sevrage classique [12].

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ADDICTION AUX OPIOÏDES

L'action des médicaments opioïdes est très étroitement liée à l'action de la dopamine s'inscrivant dans le schéma du système opioïde endogène. En effet, en l'absence d'endorphines ou de substances opioïdes exogènes, les neurones inhibiteurs sécrètent un neurotransmetteur inhibiteur ; le GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui empêche les neurones voisins de libérer le neurotransmetteur dopamine. Tandis que quand les endorphines ou en l'occurrence des médicaments opioïdes se lient à leurs récepteurs opioïdes, ils empêchent les neurones inhibiteurs de libérer les neurotransmetteurs inhibiteurs GABA, permettant ainsi aux neurones sécrétant de la dopamine de la décharger librement. La dopamine est alors collectée par un troisième neurone dans la même zone. Lorsque la dopamine est libérée dans les régions du cerveau traitant la douleur telles que le thalamus, le tronc cérébral et la moelle épinière, cela minimise la douleur. Lorsque la dopamine est libérée dans les canaux du système de récompense telles que l'aire tegmentale ventrale, les noyaux accumbens et le cortex préfrontal, cela génère une sensation d'apaisement .

Or lorsqu'un puissant opioïde exogène se fixe sur les récepteurs opioïdes, cela génère une vague massive de dopamine. Il permet en effet de gérer la douleur mais peut aussi causer un grand état d'euphorie dans les régions du cerveau comprises dans le circuit de la récompense. Le sujet est alors submergé par ses émotions. Cela étant dit, rappelons que le but du circuit de la récompense est de conditionner le cerveau à reproduire des activités qui génèrent le plaisir causé par la dopamine. Par la suite, quand les opioïdes stimulent ce circuit de la récompense le sujet se retrouve contraint de reproduire cette prise d'opioïdes de façon compulsive, ce qui le rend en d'autre terme souffrant d'addiction [52].

Dans un autre contexte de prescription réglée de médicaments opioïdes, les patients ayant une prise régulière, même en respectant l'ordonnance à la lettre, peuvent développer une tolérance ce qui signifie que la récurrence génère une réponse réduite aux opioïdes. Ils doivent donc augmenter la dose pour retrouver la sensation initiale. Au niveau cellulaire, il y existe deux théories qui pourraient expliquer ce phénomène d'accoutumance ; l'une est que les récepteurs opioïdes deviennent moins sensibles à une substance et l'autre théorie est que les neurones peuvent supprimer les récepteurs opioïdes de la paroi cellulaire au cours du processus appelé régulation négative, diminuant ainsi le nombre de récepteurs effectuant le lien entre les neurones. Quel que soit le scénario, la tolérance génère incontestablement un besoin d'une dose sans cesse plus grande, et il arrive que cette tolérance persiste longtemps après avoir réduit la dose.

3. DIAGNOSTIC POSITIF

Le traitement à long terme par opioïdes peut être compliqué par le développement d'une tolérance, d'une dépendance, d'une accoutumance, d'une sensibilité anormale à la douleur, d'un dysfonctionnement cognitif, de changements hormonaux et d'une modulation immunitaire. Chez les patients souffrant de douleurs chroniques, il est bien connu que le traitement par opioïdes peut initialement faire partie de la solution, mais se transformer plus tard en une partie substantielle du problème. La douleur ne peut être gérée de manière adéquate lorsqu'elle est compliquée par une maladie addictive et peut même être aggravée dans ce contexte. Par conséquent, il est obligatoire et difficile d'identifier et de prendre en charge la dépendance aux opioïdes pendant le traitement thérapeutique.

L'usage prolongé de certains médicaments du système nerveux central peut aboutir à deux principaux types de complications addictologiques, que nous désignerons ici sous les termes de « mésusage » et de « dépendance », c'est le cas pour les antalgiques opioïdes. Le terme de mésusage désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament par le sujet, ce qui l'expose à des répercussions potentielles sur le plan social, psychologique ou physique. Par contraste, ce qui sera désigné sous le terme de « dépendance » ou « dépendance pharmacologique » désigne les processus de tolérance, c'est à dire l'accoutumance du cerveau et du reste de l'organisme envers le médicament, aboutissant à une perte progressive d'effet ou la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets, avec secondairement un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance. En pratique, les états de mésusage et de dépendance pharmacologique peuvent être présents de manière indépendante ou simultanée chez un sujet donné. Certaines situations de dépendance peuvent résulter de prescriptions prolongées à doses stables ou lentement croissantes, sans comportement d'addiction par le patient, ou à l'inverse, on peut observer des comportements addictifs en l'absence de tout critère clinique de

dépendance. Toutefois, les comportements d'addiction aux substances psychoactives ont souvent pour conséquence une escalade plus ou moins rapide des doses, aboutissant ainsi à des processus d'accoutumance et donc de dépendance [52].

Les comportements d'addiction exposent à d'importants risques de surdosage et de mortalité et les processus de dépendance peuvent amener à un renforcement paradoxal des symptômes que le médicament psychoactif était initialement censé traiter, comme c'est le cas de l'exacerbation des douleurs dans un contexte d'addiction aux opioïdes, d'où l'importance d'un repérage précoce des comportements addictifs indiquant un mésusage chez les patients traités par opioïdes, ceci requiert un interrogatoire méticuleux.

Le DSM-5, ou la 5^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique, définit l'addiction aux opioïdes comme étant un mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois [6] :

1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes)
 - b. Les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
 - Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
 - Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
 - Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

4. TROUBLES LIÉS À L'USAGE DES OPIOÏDES

4-1. Le syndrome de sevrage

La peur du patient est un obstacle majeur à l'arrêt volontaire des opioïdes. Le besoin de soulager la douleur, d'être euphorique et/ou de réduire le stress peut être à l'origine de l'utilisation précoce des opioïdes. Cependant, en cas d'utilisation prolongée, l'évitement des symptômes de sevrage des opioïdes devient souvent le moteur le plus puissant du comportement de recherche de médicaments opioïdes. De même, les patients recevant un traitement opioïde chronique dans le cadre d'un plan de gestion de la douleur expriment des inquiétudes quant à la diminution progressive ou à l'arrêt du traitement, y compris la crainte de symptômes de sevrage ou d'un retour à un contrôle inadéquat de la douleur avec des traitements alternatifs non opioïdes.

L'arrêt brutal ou la réduction rapide de la dose d'un opioïde chez une personne physiquement dépendante peut entraîner une symptomatologie de sevrage, comprenant des symptômes somatiques et affectifs, dont le type et la gravité sont très variables. La gravité du syndrome de sevrage est influencée par la quantité, la durée et le type d'opioïde utilisé. Les opioïdes à courte durée d'action provoquent généralement des symptômes plus graves. Les types de symptômes ressentis varient également en fonction de la durée du sevrage. Les premiers symptômes se caractérisent par le craving (un besoin impérieux de drogue), l'agitation, l'anxiété, les douleurs musculaires, les douleurs abdominales, l'insomnie, le larmoiement, l'écoulement nasal, la sudation, la mydriase et les bâillements. Les symptômes ultérieurs sont quant à eux caractérisés par la tachycardie, l'hypertension, la mydriase constante, les frissons, l'anorexie, les nausées, les vomissements, et la diarrhée. Les symptômes psychologiques comprennent des changements dans les états émotionnels tels que l'anxiété, l'hyperalgésie, la dysphorie profonde et l'hyperkatifeia (hypersensibilité à la détresse émotionnelle dans le contexte de l'abus d'opioïdes) [9].

Les critères diagnostiques du syndrome de sevrage aux opioïdes (dont les symptômes) du DSM-5 se présentent comme suit [6] :

A. Présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :

1. cessation (ou réduction) d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines)
2. administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes

B. Trois (ou plus) des éléments suivants se développent en quelques minutes ou quelques jours après le critère A :

1. humeur dysphorique
2. nausées ou vomissements
3. douleurs musculaires
4. larmoiement ou rhinorrhée
5. dilatation pupillaire, piloérection ou transpiration
6. diarrhée
7. bâillement
8. fièvre
9. insomnie

C. Les signes ou symptômes du critère B entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les signes ou symptômes ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

Afin de systématiser les différents symptômes liés au syndrome de sevrage aux opioïdes et aider les praticiens à s'orienter vers le diagnostic, il existe une échelle d'évaluation de l'abstinence regroupant tous les critères diagnostiques : le SOWS, "Subjective Opiate Withdrawal Scale" (échelle subjective de sevrage des opiacés). Cette échelle se compose de 16 éléments formulés du point de vue du participant et reflétant les symptômes communs de sevrage des opioïdes, directement liés à la motricité, à l'autonomie, à l'appareil gastro-intestinal et à l'appareil locomoteur, ainsi que les symptômes psychologiques indirectement liés, comme l'anxiété et le craving. Les participants évaluent la présence et l'intensité de leur expérience des symptômes de sevrage des opiacés sur une échelle de 0 à 4 (0 = pas du tout, 1 = un peu, 2 = modérément, 3 = assez, 4 = extrêmement) en fonction de ce qu'ils ressentaient au moment de l'évaluation. La somme des scores de chaque item constitue le score total du SOWS, le score minimum étant de 0 et le maximum de 64 [29].

ÉCHELLE SUBJECTIVE DU SEVRAGE D'OPIACÉS (SOWS)¹

SVP évaluer, selon votre état à l'heure actuelle, chacun des énoncés suivant en utilisant une échelle de 1 (absent) à 4 (extrêmement). Une fois terminé, additionner tous vos points pour avoir une cote finale pour votre sevrage d'opioïdes.

Échelle: 0=absent 1=un peu 2= modérément 3= pas mal 4=extrêmement

Date					
Heure					
Je ressens de l'anxiété					
J'ai envie de bâiller					
Je transpire					
Mes yeux coulent / J'ai des larmoiements					
Mon nez coule					
J'ai la chair de poule					
Je tremble					
J'ai des bouffées de chaleur					
J'ai des frissons					
J'ai mal aux os et aux muscles					
Je ressens de l'agitation					
J'ai de la nausée / J'ai mal au cœur					
J'ai envie de vomir					
J'ai des spasmes aux muscles					
J'ai des crampes au ventre					
J'ai envie de consommer					
Ma cote SOWS finale:					

- 1-10 → sevrage léger
- 11-20 → sevrage modéré
- 21-30 → sevrage sévère

En plus de l'échelle SOWS, il existe aussi l'échelle clinique de sevrage aux opioïdes COWS qui elle est adressée non pas aux patients mais aux médecins cliniciens. En effet, cette échelle de 11 items est un outil qui peut être utilisé en milieu hospitalier et ambulatoire pour évaluer de manière reproductible les signes et symptômes courants du sevrage aux opioïdes et suivre ces symptômes dans le temps. Le score total de l'échelle complète peut être utilisé pour aider les cliniciens à déterminer le stade ou la gravité du sevrage aux opioïdes et à évaluer le niveau de dépendance physique aux opiacés. Un score situé entre 5-12 témoigne d'un sevrage faible, 13-24 = sevrage modéré, 25-36= modérément sévère, supérieur à 36 = sévère [115].

ÉCHELLE DE SYMPTÔMES DE SEVRAGE DES OPIOÏDES (CLINICAL OPIATE WITHDRAWAL SCALE-COWS)

Pour chaque point, encercler le numéro qui décrit le mieux les signes et symptômes du patient. Il est important d'évaluer en tenant compte du sevrage opiacé. Par exemple, si le patient vient de monter deux étages à la course et que le pouls est élevé, on ne pourrait prendre le pouls en considération lors de l'évaluation.

1. Fréquence cardiaque au repos : ____ /min.

Mesurer après plus d'une minute assis ou couché

- 0 pouls 80 ou moins
- 1 pouls 81-100
- 2 pouls 101-120
- 4 pouls 121 ou plus

2. Sudation : évaluer depuis les 30 dernières minutes

- 0 aucun frisson ou rougeur (« flushing »)
- 1 se plaint de frissons ou rougeurs
- 2 rougeur ou sudation évidente au visage
- 3 diaphorèse qui perle sur le front
- 4 sueurs qui coulent du visage

3. Agitation : observer durant l'évaluation

- 0 capable de rester en place
- 1 activité normale quelque peu augmentée
- 3 un peu de difficulté à rester en place, agité, impatient
- 5 se balance d'avant en arrière durant l'entrevue ou fait sautiller ses jambes constamment

4. Pupilles

- 0 grosseur normale à la lumière de la salle
- 1 possiblement plus grandes que la normale
- 2 dilatation modérée
- 5 dilatation sévère (l'iris n'est presque plus visible)

5. Douleur osseuse, arthralgie en tenant compte des douleurs liées au sevrage

- 0 absent
- 1 inconfort diffus
- 2 se plaint de douleur diffuse sévère des muscles/articulations
- 4 patient se frotte les articulations/muscles et est incapable de rester tranquille à cause de la douleur

6. Rhinorrhée ou larmoiement : non causé par le rhume ou les allergies

- 0 absent
- 1 congestion nasale, yeux humides
- 2 rhinorrhée ou larmoiement
- 4 rhinorrhée constante ou larmes qui coulent sur les joues

7. Inconfort gastro-intestinal : depuis les 30 dernières minutes

- 0 absent
- 1 crampes abdominales
- 2 nausée ou selles molles
- 3 vomissements ou diarrhée
- 5 plusieurs épisodes de vomissements ou diarrhée

8. Tremblements : observer avec les bras étendus, doigts écartés

- 0 absent
- 1 tremblements non visibles mais ressentis lors d'une pression sur le bout des doigts
- 2 tremblements légers
- 4 tremblements sévères ou spasmes musculaires

9. Bâillements : observer durant l'évaluation

- 0 absent
- 1 1-2 bâillements durant l'évaluation
- 2 plus de 3 bâillements durant l'évaluation
- 4 plusieurs bâillements/minute

10. Angoisse ou irritabilité

- 0 absent
- 1 se plaint d'angoisse ou d'irritabilité
- 2 angoisse ou irritabilité objectivable
- 4 patient si angoissé ou irritable que sa participation à l'évaluation est difficile

11. Chair de poule

- 0 peau lisse
- 3 piloérection est ressentie, on voit les poils des bras redressés
- 5 piloérection prédominant

Total : _____ (somme des 11 points)

Échelle : 5-12=Faible 13-24=Modéré 25-36=Modérément sévère >36= Sevrage sévère

Source : Traduit de l'anglais de Wesson, DR et Ling. Dans *Journal of Psychoactive Drugs*, 2003 Apr-Jun;35(2):253-9

Il est intéressant de noter que le sevrage peut également être "précipité". C'est-à-dire qu'un état de manque aigu peut être induit par l'administration d'un antagoniste des opioïdes après une exposition à des agonistes opioïdes. Cela a été démontré chez des animaux pré-exposés à la morphine (par des mini-pompes osmotiques sous-cutanées, des granules ou des injections répétées) où une administration aiguë de naloxone ou de naltrexone induit des symptômes physiologiques et comportementaux de sevrage observables. Il s'agit d'un effet bien connu chez les humains également. En fait, un sevrage précipité peut être produit par l'administration de naloxone jusqu'à 24 heures après un pré-traitement avec une dose unique d'agonistes opioïdes. En général, le sevrage précipité aigu est caractérisé par des symptômes somatiques et psychologiques similaires à ceux observés au cours du sevrage spontané, mais avec un début plus rapide et une durée plus courte.

Somatic	Affective
<ul style="list-style-type: none"> • Bone pain and muscular aches/spasms/tension • Changes in body temperature • Chills and goosebumps • Hyperalgesia (enhanced pain sensitivity) • Insomnia • Lacrimation • Ptosis (drooping eyelids) and pupillary dilation • Stomach cramps, nausea, vomiting, diarrhoea • Tachycardia, arrhythmias, hypertension • Teeth chattering • Weakness • Yawning 	<ul style="list-style-type: none"> • Alexithymia • Anxiety • Dysphoria • Emotional pain • Irritability • Loss of motivation for natural rewards • Malaise • Stress

source : (Pergolizzi Jr et al., 2020)

4-2. L'intoxication aux opioïdes

Le diagnostic d'intoxication aiguë par les opioïdes est le plus souvent posé sans difficulté. Les circonstances de découverte de l'intoxiqué et le tableau clinique ne laissent guère de place au doute, puisque la notion d'une toxicomanie ou la prise d'un traitement opioïde est généralement retrouvée.

Selon le DSM-5, il existe quatre critères pour l'intoxication aux opiacés, dont le critère C comporte trois sous-critères [6] :

- A. L'individu a récemment consommé un opioïde.
- B. Des altérations comportementales et psychologiques de niveau clinique deviennent apparentes pendant ou peu après la consommation d'un opioïde.
- C. Les pupilles se contractent et sont accompagnées de l'un des symptômes suivants pendant ou peu après l'utilisation d'un opioïde :
 1. Somnolence ou perte de conscience
 2. L'articulation de la parole devient difficile.
 3. Déficits d'attention ou de mémoire.
- D. Les critères ci-dessus ne sont pas mieux expliqués par une condition médicale, un trouble mental ou l'utilisation d'une autre substance.

Il est très nécessaire de reconnaître au plus vite une situation d'intoxication aux opioïdes puisque le pronostic vital y est engagé avec notamment la présence d'un risque important de surdosage voire d'overdose. Plusieurs signes cliniques peuvent être repérés. Au premier plan on retrouve des signes respiratoires ; une bradypnée voire même une apnée, une cyanose, mais surtout une dépression respiratoire caractéristique, et dans certains cas un œdème pulmonaire dont quelques mécanismes d'installation ont été proposés. D'une part, on croit que la pression intrathoracique négative générée lors de tentatives d'inspiration contre des voies respiratoires obstruées pourrait entraîner la translocation de liquide dans l'espace alvéolaire.

D'autre part, certains évoquent qu'un sevrage rapide des opioïdes dans le contexte d'administration de naloxone peut entraîner une atteinte pulmonaire aiguë. Il faut être prudent ici avant de conclure à une causalité. Effectivement, il est vraisemblable de croire que le traitement à la naloxone ne fasse que révéler la présence d'un œdème déjà installé chez un individu dont la dépression respiratoire permettait difficilement de l'apprécier cliniquement. Par ailleurs, l'hypercapnie chez les individus présentant une dépression respiratoire induite par les opioïdes pourrait contribuer à une réponse du système sympathique démesurée lors de l'administration de naloxone, contribuant à créer un état d'œdème pulmonaire [64].

Ensuite on retrouve chez le patient intoxiqué aux opioïdes une altération de l'état de conscience avec des signes neurologiques qui vont des convulsions à la sédation voire au coma, d'ailleurs la dépression respiratoire participe partiellement à l'altération de l'état de conscience en occasionnant une rétention de dioxyde de carbone (CO₂) qui peut entraîner une narcose, c'est-à-dire une somnolence excessive due à la fois au surdosage en opioïdes et à cette rétention de CO₂. Chez le patient présentant une altération de l'état de conscience, la prise de signes vitaux complets incluant une température rectale et une glycémie capillaire est essentielle. Un examen externe à la recherche de signes de traumatisme de même qu'un examen neurologique minutieux devraient être faits. Tout signe neurologique focal devrait remettre le diagnostic d'intoxication aux opioïdes en question ou évoquer la survenue d'une complication. Un signe également souvent observé et presque fondamental à l'établissement du diagnostic d'intoxication aux opioïdes est le myosis serré avec absence de réactivité à la lumière. A l'examen cardiovasculaire, on retrouve une bradycardie ainsi qu'une hypotension orthostatique qui serait due à une vasodilatation et à une relâche d'histamine variable d'un opioïde à l'autre. Sur le plan rénal on peut retrouver une rétention urinaire et hyperkaliémie au ionogramme, et sur le plan gastro-intestinal l'intoxication aux opioïdes peut engendrer des nausées et vomissements. D'autres

signes pertinents à noter sont une hypothermie et une rhabdomyolyse marquée par une faiblesse musculaire et des myalgies diffuses.

En résumé, les trois caractéristiques cliniques classiques de l'intoxication aux opioïdes sont la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis. De ces trois caractéristiques, la dépression respiratoire est prédominante et son absence devrait amener à remettre en question le diagnostic. La dangerosité des intoxications opiacées est due aux troubles respiratoires d'une part et aux complications du coma d'autre part. La dépression respiratoire qu'engendrent les opiacés entraîne une bradypnée pouvant confiner à l'arrêt cardio-circulatoire, principale cause de décès au cours des overdoses opiacées. D'autre part, les complications du coma, pneumopathie d'inhalation, rhabdomyolyse de position ou hypothermie participent à majorer la morbidité et la mortalité de ces intoxications.

Le traitement du patient symptomatique d'une intoxication aux opioïdes vise d'abord à assurer le maintien des fonctions vitales. L'évaluation de la perméabilité des voies respiratoires, de la capacité du patient à s'oxygéner et à se ventiler spontanément devrait constituer les premiers gestes de la prise en charge. Il peut être nécessaire de dégager les voies respiratoires par les manœuvres usuelles. Il est recommandé d'assister au besoin à l'aide d'un ballon-masque chez les patients en dépression respiratoire afin, d'une part, d'assurer une oxygénation acceptable et d'autre part, de diminuer l'hypercapnie. La prudence reste de mise car un risque d'aspiration demeure, surtout en causant une dilatation gastrique par une ventilation trop vigoureuse chez un patient intoxiqué à une substance stimulant la zone des vomissements. Si la perméabilité des voies respiratoires ou l'oxygénation adéquate ne peuvent être obtenues, une intubation endotrachéale devrait alors être envisagée afin de prendre le contrôle définitif de ces fonctions vitales, une ventilation mécanique jusqu'à la « normalisation » de la fonction respiratoire étant salvatrice.

Tableau 1 Facteurs pouvant augmenter le risque de surdosage d'opioïdes [9,20].

Facteurs liés à l'individu

Les personnes dépendantes ayant une tolérance réduite aux opioïdes (après un sevrage, une incarcération ou une interruption du traitement)

Les personnes ayant des comorbidités associées (VIH, une maladie du foie (ex : VHB ou VHC) ou des poumons, la dépression)

Facteurs liés à l'opioïde consommé et aux modalités de consommation

Profil pharmacologique de l'opioïde consommé, voie intraveineuse, dosage important, prise occasionnelle

Facteurs liés aux consommations associées

Consommation associée à d'autres sédatifs et dépresseurs respiratoires (comme par exemple alcool, benzodiazépines, autres opioïdes)

Facteurs liés à l'accessibilité au produit

Famille/proche en possession d'opioïdes

VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH ; virus de l'immunodéficience humaine.

source : (Frauger et al., 2018, 4)

Or il existe un antidote qui permet d'envisager une alternative thérapeutique à l'intubation (sauf pour des complications respiratoires évidentes telles que la pneumopathie d'inhalation, pour laquelle le recours à l'intubation et à la ventilation reste nécessaire) ; la "Naloxone" (NARCAN). La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes, puissant et de courte durée d'action. Lorsqu'elle est administrée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, elle antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie). Lorsque la naloxone est administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres et elle est sans effet sur la dépression respiratoire d'origine non opioïde, l'utilisation de naloxone n'étant donc pas recommandée chez le patient déjà intubé. En France, la naloxone est disponible sous forme de solution injectable depuis 1977, uniquement sur prescription médicale et, bien que ses conditions de prescription et de délivrance ne soient pas restreintes, son utilisation se limite aux professionnels de santé dans un contexte d'urgence. Une approche prudente est d'administrer 0,04 mg par voie intraveineuse chaque 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la dépression respiratoire. En l'absence de réponse après quelques doses, on peut ajuster prudemment les doses à la hausse. Un autre diagnostic devrait être considéré en l'absence de réponse adéquate après

administration de 10-15 mg de naloxone. Si l'obtention d'un accès veineux est difficile, la naloxone peut s'administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'administration intranasale est également décrite en utilisant la solution concentrée à 1 mg/ml. On considère que l'effet voulu est atteint lorsque la fréquence respiratoire revient à la normale et que le patient maintient une saturation en oxygène adéquate sans administration d'oxygène. Rappelons que l'utilisation de la naloxone devrait être considérée pour les intoxications relativement pures aux opioïdes et qu'il est donc inutile et même risqué de s'acharner à essayer de renverser les effets opioïdes avec la naloxone face à une intoxication mixte impliquant d'autres molécules pouvant déprimer l'état de conscience et la respiration [63].

L'action de la naloxone va dépendre de différents paramètres liés à l'usage de l'opioïde : la dose absorbée, la voie d'administration, la puissance du morphinomimétique à antagoniser, l'intervalle séparant la prise des deux produits et surtout de la différence de durée d'action de l'opioïde en cause par rapport à la durée d'action de la naloxone. La surveillance à la suite de l'administration de naloxone est donc de la plus grande importance car sa durée d'action courte, de 45 à 60 minutes, est généralement inférieure à celle de la plupart des opioïdes, par conséquent, l'effet bloquant de la naloxone peut disparaître avant que l'opioïde ne soit entièrement éliminé de l'organisme. Les effets dépresseurs respiratoires de l'opioïde peuvent alors récidiver après une amélioration transitoire due à l'administration de naloxone [36]. En fonction du contexte clinique, il peut être nécessaire d'utiliser des doses plus élevées de naloxone et de les réitérer pour prolonger son action, en plus de prolonger la période de surveillance du patient. Une perfusion continue intraveineuse pourra aussi être envisagée, d'autant plus si l'opioïde impliqué est une molécule à longue action (molécule à longue demi-vie, comme la méthadone, ou formulation à libération prolongée). Il est raisonnable de commencer la perfusion en administrant à l'heure deux tiers de la dose ayant été nécessaire initialement. Par contre, l'utilisation d'une perfusion ne devrait pas se substituer à une surveillance adéquate, car il est probable

que la dose administrée ait à être ajustée encore une fois en fonction de la réponse clinique, afin d'assurer un traitement de la toxicité sans occasionner de symptômes de sevrage aux opioïdes [64].

Selon la International Anesthesia Research Society dans article paru en 2017, les facteurs de risque de décès par surdosage aux opioïdes liés à l'utilisation médicale et non médicale d'opioïdes comprennent l'âge, les troubles mentaux, les interactions médicamenteuses avec certains médicaments, les antécédents de trouble toxicomanie et les sources de stress psychologique et social. Ils comprennent les éléments suivants [114] :

- Âge moyen ;
- Antécédents d'abus de substances, notamment de médicaments d'ordonnance, de drogues illicites et alcool ;
- Troubles mentaux et médicaux comorbides ;
- Dose élevée d'opioïdes (en particulier avec l'ajout de benzodiazépines) ;
- Utilisation de la méthadone ;
- Co-prescription de benzodiazépines ;
- Co-prescription d'antidépresseurs ;
- Chômage ;
- Abus et l'utilisation concomitante de différentes substances addictives
- Naïveté et manque de connaissances à l'égard des opiacés ;
- Libération récente de prison ;
- Sortie récente d'un programme de traitement du trouble addictif basé sur l'abstinence ;
- Apnée du sommeil ;
- Complications cardiaques ou pulmonaires (infections respiratoires ou asthme) ;
- Intensité élevée de la douleur.

5. TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX OPIOÏDES

La prise en charge de l'addiction aux opioïdes comporte plusieurs approches thérapeutiques, toutes présentant des avantages différents dans le processus rémission. L'objectif à atteindre reste une abstinence complète et durable. La dangerosité des opioïdes réside dans la forte probabilité d'intoxication et donc d'overdose, ce qui impose souvent une prise en charge en milieu hospitalier pour une supervision stricte du patient au cours du traitement. Toutefois il est possible d'aborder un traitement de l'addiction aux opioïdes en ambulatoire ; la motivation du patient, la qualité des conditions de vie et de son entourage, le type de produit et l'ancienneté de l'intoxication seront des facteurs déterminants sur le choix du sevrage en ambulatoire. Il faudra aussi s'assurer au cours d'entretiens préalables de la rupture possible avec le milieu d'approvisionnement. Un traitement pourra alors débuter avec un suivi régulier tous les 2 ou 3 jours, voire initialement quotidiennement. Le sevrage sera le plus souvent total et immédiat, les posologies strictes, maximales les quatre premiers jours, réduites progressivement et à moduler suivant le patient, ceci pour une durée déterminée et non renouvelable. Le traitement médicamenteux en ambulatoire associe classiquement antispasmodiques, antalgiques et somnifères non barbituriques.

Les différents principes de prise en charge de l'addiction aux opioïdes qui se présentent aux professionnels de santé sont : le traitement de sevrage avec ses différentes techniques (baisse progressive, suppression immédiate, alpha-stimulants, etc...), le traitement agoniste aux opioïdes qui est la pierre angulaire de la substitution, la réduction du risques ou "Harm Reduction" et les traitement non-médicamenteux qui rentrent dans le cadre du suivi du patient en post-cure.

5-1. Traitement de sevrage

Le sevrage a comme conséquence immédiate un syndrome de manque qui révèle les mécanismes pharmacologiques adaptatifs de l'exposition répétée à une substance psychoactive. Une fois le sevrage décidé, l'objectif thérapeutique immédiat est de prévenir et d'atténuer autant que faire se peut les souffrances physiques et psychiques par la combinaison de traitements qui peuvent être pharmacologiques, relationnels ou environnementaux. A plus long terme, les objectifs thérapeutiques sont la diminution puis l'arrêt de la consommation du produit objet de la dépendance. La réalisation pratique du sevrage ne représente qu'une partie limitée de la prise en charge globale d'un patient dépendant. Elle s'inscrit dans un projet plus large qui comprend une phase de préparation et d'évaluation de la motivation du patient ainsi que la sûreté de son environnement. Il faut également prévoir d'emblée les modalités de poursuite de la prise en charge au décours.

Il existe plusieurs méthodes pour appréhender un traitement basé sur sevrage aux opioïdes :

→ Traitement symptomatique

Il consiste à remédier aux symptômes de sevrage quand ils sont observables.

Exemples :

- Prescrire des antispasmodiques ou antalgiques palier 1 (paracétamol, AINS...) utilisés pour le traitement symptomatique des douleurs abdominales ou des crampes musculaires liés au syndrome de sevrage aux opioïdes.
- Prescrire des sédatifs ou anxiolytiques pour le traitement de l'insomnie ou l'anxiété de sevrage. Quand les benzodiazépines ou hypnotiques sont prescrits, le respect de la durée de prescription va permettre d'éviter l'installation d'autres addictions.

→ Les alpha-2-stimulants

La suppression des symptômes de l'orage noradrénergique, en utilisant les médicaments alpha-2 stimulant ou l'agoniste alpha2-adrénergique, comme la Clonidine qui est largement utilisée comme alternative non opioïde pour gérer le sevrage des opioïdes.

La Clonidine est un alpha-2 agoniste présynaptique qui provoque : un blocage des effets physiologiques de l'augmentation d'activité du système noradrénergique dans les sites alpha et bêta ainsi qu'un blocage de l'hyperactivité noradrénergique au niveau du locus coeruleus. C'est un anti-hypertenseur central qui peut-être prescrit dans la suppression du syndrome de sevrage aux opioïdes en remplaçant l'inhibition à médiation morphinique de l'activité noradrénergique par une inhibition alpha-adrénergique. Un feed-back négatif est réalisé sur le neurone noradrénergique sans agir sur les récepteurs enképhalinergiques (*Lunardi, 2002, 30*) [67].

La Clonidine est un médicament adrénergique d'action centrale qui inhibe la symptomatologie végétative du sevrage des opioïdes. Une posologie initiale de 0,1 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures et peut être augmentée à 0,2 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures selon la tolérance. Notons tout de même que la Clonidine peut favoriser l'hypotension et la somnolence et son arrêt peut déclencher agitation, insomnie, irritabilité, tachycardie et céphalées [83].

→ Le sevrage avec le traitement agoniste aux opioïdes

La suppression des symptômes de sevrage avec la méthadone ou la buprénorphine de courte durée avec réduction progressive des doses.

5-2. Traitement aux agonistes opioïdes : un traitement basé sur la substitution

Dans le contexte d'une dépendance, le traitement agoniste aux opioïdes, ou la substitution, consiste à remplacer une substance addictive et nocive par un médicament prescrit par un médecin, qui agit sur les mêmes récepteurs, ayant des effets identiques ou comparables et moins néfastes. En raison de la fréquence élevée des comorbidités (troubles psychiques ou maladies somatiques) et des difficultés sociales qui aggravent souvent la dépendance, il est recommandé de compléter la substitution avec des traitements somatiques et psychiatriques et de mettre en place des mesures de réinsertion sociale. C'est l'ensemble de ces démarches qui compose le traitement aux agonistes opioïdes (TAO), ou traitement de substitution aux opioïdes (TSO).

Le TAO doit contribuer à la compensation et à la stabilisation d'une dépendance. La baisse de la mortalité, l'amélioration de la santé, la réduction des risques d'apparition de maladies supplémentaires, l'amélioration des compétences sociales, de l'intégration et de la qualité de vie sont fondamentales par rapport à l'objectif d'abstinence des opioïdes.

- ***Évaluation préalable et indications***

La dépendance aux opioïdes, l'échec des tentatives d'arrêt et la motivation du patient à suivre un TAO suffisent pour poser l'indication au traitement. Le diagnostic d'un trouble lié à l'usage des opioïdes repose sur les critères du DSM 5. Toutefois, avant de débiter un TAO, les patients doivent être informés sur le cadre du programme, la durée du traitement, les effets secondaires, les avantages, les inconvénients et les autres alternatives, afin qu'ils puissent effectuer un choix personnel. Le consentement éclairé est une condition préalable au TAO. Il est particulièrement important d'évoquer les risques liés à l'abandon du traitement. En effet, la mortalité est élevée en cas d'interruption ou d'arrêt programmé du TAO, la perte de la tolérance, expose au risque élevé de l'intoxication lors de la reprise de

l'usage des opioïdes. Les proches jouent d'ailleurs un rôle important pour le choix du traitement et le respect de son cadre, puisqu'ils doivent également être informés des effets attendus et de ses limites.

Les évaluations addictologiques, psychiatriques, somatiques, sociales sont nécessaires dans la planification du projet thérapeutique. Une évaluation approfondie est donc indiquée, celle-ci comprend : une anamnèse familiale, une biographie du patient (parcours de vie, intégration scolaires, formation professionnelle, entourage et fréquentations...), une anamnèse somatique, une anamnèse addictologique, psychiatrique avec appréciation de la personnalité. A cela s'ajoute l'évaluation de la situation sociale à savoir ; intégration professionnelle, conditions de logement, travail, moyens de subsistance, antécédents d'incarcération et réseau social. L'usage des substances psycho-actives doit être exploré attentivement afin d'estimer le risque d'une éventuelle interaction avec la méthadone ou la buprénorphine. Cette partie de l'anamnèse inclut les usages actuels et antérieurs de toutes les substances (en particulier aussi le tabac et l'alcool) et la prise de médicaments prescrits ou non.

Des examens de laboratoire complémentaires s'avèrent également recommandables : NFS, fonction hépatique, virologie (VIH, hépatites A, B, C), recherche d'opioïdes et éventuellement d'autres substances dans les urines. Selon l'anamnèse d'autres examens peuvent être demandés : dépistage d'une infection sexuellement transmissible, recherche de la tuberculose et test de grossesse, même si la grossesse lors de dépendance aux opioïdes n'est pas une contre-indication au traitement de substitution. En effet, les études sur la grossesse et la substitution (portant seulement sur la méthadone et la buprénorphine) ont démontré que le TAO réduit la mortalité materno-infantile, de même que les avortements spontanés et les naissances prématurées. L'ECG est indiqué seulement en présence de facteurs de risque puisque la méthadone, seule ou souvent en combinaison avec certains facteurs de risque, peut prolonger l'intervalle QTc et provoquer des troubles du rythme qui engagent le pronostic vital, du type "Torsade de pointes" [30].

- ***Intérêt des médicaments de substitution***

Les traitements de la dépendance aux opioïdes ne se limitent pas aux TAO. Ces derniers représentent des outils utilisés par les professionnels pour accompagner et créer une alliance thérapeutique avec le patient, mais les traitements de substitution aux opioïdes reposent aussi sur la psychothérapie, l'accompagnement social et éducatif. Le TAO agit en se substituant à l'opioïde consommé, évitant ainsi la survenue des symptômes de manque et améliorant l'envie de consommer ou craving. Une fois le traitement équilibré, les professionnels intervenant auprès du patient peuvent travailler plus efficacement sur les comorbidités somatiques, psychiatriques, psychologiques et sociales.

Le profil "idéal" du médicament de substitution aux opioïdes doit

- agir sur le craving ;
- ne pas présenter de toxicité propre ;
- avoir une demi-vie longue ;
- entraîner un faible phénomène de tolérance ;
- avoir peu d'effets euphoriques et secondaires ;
- ne pas engendrer de surdosages ;
- être sûr d'emploi et non détectable au niveau urinaire en cas de test de dépistage.

La prescription d'un TAO répond à des objectifs à court, moyen ou long terme qui doivent tenir compte de la demande exprimée par le patient et du moment où ils interviennent dans sa trajectoire d'usage. Ils doivent donc être définis avec chaque patient et faire l'objet d'un projet de soins individualisé. Le TAO trouve un intérêt individuel mais aussi collectif en termes de santé publique. Au niveau individuel, les médicaments visent à améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients.

- Sur le plan sanitaire, les TAO permettent de :
 - Répondre aux situations de manque, à la douleur et à la détresse morale qui y sont associées ;
 - Favoriser une meilleure gestion personnelle des consommations d'opioïde ou des autres substances psychoactives ;
 - Faire diminuer, voire stopper, la consommation illicite d'opioïdes ;
 - Diminuer les intoxications liées à la consommation d'opioïdes ;
 - Faciliter l'accès aux soins pour prévenir la survenue des problèmes sanitaires et prendre en charge les comorbidités somatiques et psychiatriques ;
 - Soutenir l'utilisateur qui souhaite parvenir à l'abstinence totale.
- Sur le plan social, ils permettent de :
 - Favoriser la décentration par rapport au produit ;
 - Limiter les contacts avec les marchés illicites ;
 - Baisser la criminalité liée au trafic des opioïdes ;
 - Faciliter l'insertion sociale ou son maintien en encourageant les relations familiales.

Au niveau collectif et en termes de santé publique, il est attendu des traitements de substitution aux opioïdes : une baisse de la mortalité, de la morbidité et des dommages sociaux via :

- La réduction des surdoses et des décès associés ;
- Un moindre recours aux services d'accueil des urgences ;
- Une diminution des infections virales et des décès associés ;
- Une meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques ;
- L'amélioration de la situation sociale et de l'insertion.

Un des prérequis du médicament de substitution est de maintenir la fréquence des prises aussi faible que possible pour pouvoir permettre une absorption sous contrôle, sans pour autant entraver le processus de réhabilitation. La concentration sanguine doit être suffisante pour éviter l'apparition de signes de manque. Ceci est possible avec des médicaments de longue demi-vie comme la méthadone, ou de liaison prolongée au récepteur comme la buprénorphine. Aussi faut-il garder à l'esprit que la tolérance se développe rapidement, en l'espace de quelques jours. Sa vitesse exacte est cependant inconnue et le niveau individuel de tolérance ne peut pas être défini de manière fiable. Par conséquent, l'introduction du traitement de substitution requiert une grande prudence. De même, la tolérance diminue rapidement lors de l'arrêt de la prise d'opioïdes. Il est important de rester à l'affût du moindre signe de surdosage telle que la sédation qui apparaît généralement en premier et qui impose systématiquement une réduction de la dose du médicament de substitution.

Tableau 1. Caractéristiques des médicaments de substitution aux opiacés [7].		
Caractéristiques/objectifs	Buprénorphine haut dosage	Méthadone
Demi-vie longue Abandon des prises quotidiennes de substance Rompre avec la recherche avide de substance	Vie courte (3-5 heures) mais forte fixation tissulaire Prise quotidienne suffisante	Vie longue (25 heures) après imprégnation Prise quotidienne suffisante
Pas d'effet flash, non injectable Apparition progressive des effets sans ressentir les effets du manque	Cmax ¹ = 1 h 30 Détournement possible par injection	Cmax = 3 h Sirop et gélule difficiles à injecter
Peu de tolérance Éviter l'augmentation des doses	Longue durée d'action	Longue durée d'action
Sécurité d'emploi Éviter l'overdose	Effet plafond Risque d'overdose faible en monothérapie	Relation dose-effet linéaire Risque d'overdose majeur
Pas d'effet secondaire Maintenir le patient dans le parcours de soins Favoriser l'observance	Effets secondaires mais potentiellement corrigibles	
Non morphinique dans les urines Une découverte de morphine dans les urines implique une autre prise de morphiniques	Oui	Oui

source : (Chevalier & Nguyen, 2017, 25)

- ***Introduction et dosage des médicaments de substitution aux opioïdes***

- **La méthadone**

La méthadone, de faible poids moléculaire, basique et lipophile, est un agoniste pur des récepteurs membranaires opioïdes μ couplés à la protéine G, ainsi qu'un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. La réponse à la méthadone dépend d'un grand nombre de facteurs prédéterminés génétiquement et soumis à un polymorphisme important (absorption, volume de distribution, métabolisme dépendant des isoenzymes du cytochrome P450 et des glycoprotéines responsables du transport qui sont codées par le gène ABCB1, etc.). La méthadone présente une biodisponibilité relativement élevée (environ 80%). En raison de son haut volume de distribution, seuls 2% restent dans l'espace plasmatique et 90% sont liés aux protéines (principalement à l'orosomucoïde ou alpha-1-glycoprotéine acide). Seule la fraction libre de la méthadone est responsable de son effet. Le pic plasmatique et les effets maximaux surviennent environ trois heures après l'absorption orale. La demi-vie plasmatique est de 25 heures (13 à 47h). La méthadone s'accumule lors de la prise quotidienne et un steady-state (effet plateau) est atteint après environ une semaine de traitement. La méthadone possède différentes présentations médicamenteuses. Pour la forme sirop, en flacons unidoses, 5 dosages sont disponibles : 5 mg/3,75 ml ; 10 mg/7,5 ml ; 20 mg/15 ml ; 40 mg/15 ml ; 60 mg/15 ml. La durée de prescription de méthadone sirop est limitée à 14 jours, avec une délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Pour la forme gélule, 5 dosages sont disponibles : 1 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg. La durée de prescription de méthadone gélule est limitée à 28 jours, avec une délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum.

Pour l'introduction de la méthadone, les lignes de conduites sont « start slow/go slow » en d'autres termes : débiter avec un faible dosage et augmenter lentement. Ceci se justifie par le fait qu'il n'est pas possible d'estimer ou de mesurer la tolérance individuelle de manière fiable et que la méthadone s'accumule en raison de ses particularités pharmacologiques avec un plateau généralement atteint après cinq à six jours. Une augmentation trop rapide du dosage présente un risque d'intoxication dont l'issue peut être fatale dans certains cas. Ce danger est encore accru par la prise simultanée de substances dotées d'un effet dépressur sur le système nerveux central (alcool, benzodiazépines, etc.) et en présence de maladies pulmonaires (pneumonies et bronchites).

Les deux premières semaines de traitement s'accompagnent d'un risque de mortalité plus élevé. En général, le décès dû à un surdosage de méthadone ne survient pas le premier jour, mais seulement le deuxième ou le troisième jour du traitement, souvent par l'apparition d'un œdème pulmonaire non cardiogénique et par l'installation d'une dépression respiratoire, et ce en raison du phénomène d'accumulation. Le dosage de la première absorption doit par conséquent être défini avec prudence et son augmentation doit être lente. Or le dosage létal ou de sécurité ne peut pas être défini avec précision, car il dépend également de facteurs génétiques propres à chaque individu. Toutefois, il existe certains critères qui peuvent être utiles pour définir le dosage de la première absorption; la fréquence de l'usage des substances illicites, le degré de dépendance, les symptômes subjectifs et signes objectifs de sevrage, ainsi qu'une évaluation clinique minutieuse.

La méthadone est disponible au Maroc depuis Juin 2010. Selon de Guide National de Référence (*Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies et al., 2017*) [30], l'inclusion au traitement par méthadone doit être décidée par un comité d'admission ad hoc composé, à minima, de l'équipe du centre et de l'équipe de réduction des risques associative travaillant sur le même espace géographique. Il peut

inclure également le délégué de la province ou son représentant, un psychiatre de l'hôpital et les médecins chefs des SRES concernés. Dans ce comité, l'avis de l'addictologue traitant est décisif. usage intermittent. Pour ceux-là le sevrage doit être tenté, avec l'accord du patient. Des facteurs psychiques, somatiques et sociaux, ainsi que l'usage d'autres substances psycho actives influencent la planification, le cadre thérapeutique et les résultats du traitement. L'évaluation initiale doit autant que possible être complétée avant l'inclusion effective dans le programme sinon avant la fin de la phase d'inclusion. Cette évaluation initiale comprend :

- Elimination des seules contre-indications absolues au traitement de méthadone qui sont les réactions allergiques à la substance active ou aux composants de la préparation. Notons que la comorbidité psychiatrique n'est pas une contre-indication à l'utilisation de la méthadone.
- Prescrire dans la mesure du possible, et selon les orientations cliniques certains examens : Formule sanguine, fonction hépatiques, tests VIH et hépatites B, C, recherche de tuberculose, ECG (indiqué seulement en présence de facteurs de risques de prolongation de l'intervalle QT et troubles du rythme cardiaque ou d'antécédents familiaux de troubles ou pathologie cardiaque), recherche d'opiacés et éventuellement d'autres substances dans les urines, test de grossesse.
- Évaluation psychiatrique complète : antécédents psychiatriques, hospitalisations psychiatriques antérieures, suivi psychiatrique actuel en ambulatoire, etc.
- Évaluation sociale : situation familiale, sociale et professionnelle du malade, niveau d'éducation et antécédents judiciaires.
- Historiques de l'usage des drogues

Ensuite il est nécessaire d'établir des critères d'inclusion qui sont :

1. Libre consentement du patient. L'inclusion à la demande ou sous la pression de la famille est strictement déconseillée ;
2. Dépendance établie, avec des preuves de l'ancienneté dans l'usage problématique de l'héroïne et autres opiacés, (certificat de sevrages médicalement assisté etc.), ainsi que de son usage récent (traces d'injection, test urinaire, etc.) ;
3. Résider à une distance permettant de venir tous les jours au centre pendant la phase d'inclusion et au cours de la phase de stabilisation ;
4. Avoir dix-huit ans révolus ou le consentement des parents pour les mineurs.
5. Une fois le patient admis au programme d'inclusion, la prochaine étape essentielle est d'établir un contrat écrit indispensable dans le cadre d'une relation thérapeutique durable. Celui-ci doit préciser les droits et les devoirs du patient.

Contrat de traitement à la méthadone

entre

Nom : _____ Prénom : _____ n° CIN _____

et

Le centre méthadone de : _____ (nom du centre)

Article 1 : Le centre s'engage à garantir l'anonymat et la confidentialité de toute donnée personnelle me concernant. Sauf dans les cas prévus par la loi, aucune information ne sera divulguée à des tiers sans mon consentement ;

Article 2 : Ma participation au programme « Méthadone » est libre et volontaire ;

Article 3 : Pour augmenter mes chances de succès, je m'abstiens de toutes substances psychoactives, à l'exception des médicaments prescrits par les médecins du Centre ;

Article 4 : Je m'engage à respecter mes rendez-vous au Centre. Je me présenterai, à l'heure précise de mes rendez-vous. Le fait de ne pas me présenter ou de me présenter « intoxiqué » ou dans un état d'ébriété, peut entraîner des modifications à mon traitement ;

Article 5 : J'accepte de me soumettre aux tests d'urines, (pour une recherche de drogues), inopinés et « sous contrôle », sans contestation ni hésitation, chaque fois que cela m'est demandé ;

Article 6 : Je m'engage à quitter le centre immédiatement après la fin des soins ;

Article 7 : Les bagarres avec les autres patients, la consommation de drogues surplace ; le vol d'équipement du centre ou des affaires personnelles de l'équipe ; la vente de la méthadone prescrite ; le deal sur place et/ou alentours ; le port d'arme ; ainsi que les actes de violence, insultes/menaces ou tout autre comportement non respectueux vis-à-vis du personnel peut conduire à des sanctions allant jusqu'à l'exclusion définitive du programme.

J'ai lu attentivement ou on m'a fait lecture du présent contrat.

J'accepte librement de m'engager dans le traitement à « Méthadone ».

Je m'engage de respecter scrupuleusement les termes de ce contrat.

Signature du patient : _____ Date : _____

Signature du médecin : _____

source : (Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies et al., 2017, 22)

En règle générale, toujours selon le protocole de mise au Maroc, cette inclusion se fait avec un faible dosage: de 20 mg maximum pour une femme, et 30 mg maximum pour un homme. Ce qui présente une marge de sécurité pour les personnes peu tolérantes aux opiacés. Ceci, en dose unique ou en dose fractionnée en deux prises dans les cas rares des usagers à métabolisme rapide. L'augmentation du dosage dans les jours qui suivent se fera par paliers de 5 à 10 mg jusqu'à atteinte de la dose adéquate pour le patient, et sans toutefois dépasser 60 mg la première semaine. Le patient doit rester sous surveillance au Centre pour éviter qu'il ne consomme de l'héroïne ou d'autres substances qui peuvent fausser l'évaluation au moment du pic

plasmatique. Également, pour pouvoir intervenir en cas de sédation excessive. Le patient doit être observé par intervalle de 30 minutes environ et évalué toutes les trois heures après la prise, soit au moment du pic plasmatique à l'aide de l'échelle de sevrage. Il n'y a pas de dosage d'entretien optimal universel. Le dosage optimal doit être déterminé sur la base de critères cliniques identiques chez les femmes et chez les hommes. Dans l'idéal cette dose doit avoir la double caractéristique d'être : être suffisamment élevée pour permettre de supprimer les sensations de manque et exercer un effet protecteur contre la tentation de consommer l'héroïne, ne pas être trop élevée pour ne pas provoquer de sédation même légère. Autrement dit, elle doit supprimer le cycle tri-phasique qui constitue la dépendance aux opioïdes : « pas manque, pas héroïne, pas plaisir ». Généralement ce dosage optimal est obtenu au cours de la troisième ou quatrième semaine d'administration journalière médicalement supervisée [30].

Selon les "Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence" de 2009 [117], l'évaluation quotidienne en début du traitement doit particulièrement porter sur les signes d'intoxication (sédation). Le cas échéant, réduire immédiatement le dosage. L'interruption du traitement par la méthadone présente un risque de reprise de l'usage d'opioïdes et de décompensation qui doit cliniquement être mis en balance avec les risques liés à l'usage même de la méthadone, mais en règle générale un arrêt soudain doit absolument être évité. Une méthadonémie est conseillée lorsque les patients présentent des signes de manque même sous haut dosage de méthadone. Lorsqu'un dosage élevé de méthadone est nécessaire, il est indiqué de réduire l'intervalle des prises afin d'éviter des pics plasmatiques élevés.

Les effets indésirables de la méthadone correspondent à ceux des autres opioïdes. Les plus importants sur le plan clinique sont la dépression respiratoire, le ralentissement de la motilité gastro-intestinale, avec comme conséquences une constipation, des nausées chroniques, l'hypersudation et rarement, mais dangereux, le trouble de la conduction cardiaque (prolongation de l'intervalle QT, Torsade de Pointes). Les contre-indications absolues au traitement de méthadone sont les réactions allergiques à la substance active ou aux composants de la préparation. La vigilance doit être de mise en cas d'hypertension intracrânienne, d'insuffisance respiratoire chronique sévère, d'abdomen aigu, d'insuffisance hépatique et rénale, d'hyperthyroïdie, d'atteinte des voies biliaires, de pancréatite, de maladies obstructives et inflammatoires des intestins, de névralgie ou de migraine, d'hypotension hypovolémique, d'hypertrophie de la prostate avec rétention urinaire et de prise simultanée d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase qui augmentent l'effet de la méthadone.

Du point de vue médical, le traitement à la méthadone n'est pas limité dans le temps. Il est à noter que les symptômes de sevrage de l'héroïne sont plus intenses durant les quatre premiers jours et disparaissent trois jours après alors que lors du sevrage de la méthadone les symptômes durent plus longtemps (5 à 21 jours). Cette phase aiguë est suivie d'une période de syndrome de sevrage prolongée, c'est pourquoi l'achèvement du sevrage de la méthadone est donc très difficile pour la plupart des patients et souvent perçue comme étant plus pénible que celui de l'héroïne. Quelle que soit la raison évoquée par le patient exprimant sa volonté d'arrêt de la méthadone, il n'y a pas lieu de s'y opposer mais de tenter de l'accompagner au mieux. Toutefois il est nécessaire d'informer le patient de l'effet protecteur de la méthadone contre la consommation d'opioïdes et le risque élevé de rechute en cas de réduction brutale du dosage ou arrêt, et le mettre en garde quant à la perte de tolérance et le risque accru d'overdose en cas de retour à la consommation d'opioïdes. Si l'arrêt de la méthadone est décidé, il faut tenter de convaincre le patient qu'il est dans son intérêt de procéder au sevrage sur une période longue pouvant s'étendre sur plusieurs mois.

▪ La buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes Mu μ et un antagoniste des récepteurs opioïdes Kappa. Ses effets sur les récepteurs opioïdes Mu tels que euphorie sont donc plus faibles que ceux occasionnés par des agonistes purs (morphine, méthadone par exemple). La buprénorphine présente une demi-vie plasmatique courte, mais une longue demi-vie de liaison aux récepteurs. L'affinité de la buprénorphine sur les récepteurs opioïdes Mu dépasse celle de la méthadone. La buprénorphine bloque ainsi l'effet d'opioïdes additionnels. Des opioïdes pris dans un délai récent sont déplacés par la buprénorphine, ce qui peut entraîner un sevrage.

La buprénorphine possède plusieurs présentations médicamenteuses. D'abord, le plus anciennement connu ; le SUBUTEX comprimé sublingual dont trois dosages sont disponibles : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, il s'agit d'un comprimé composé de buprénorphine seule. La dose initiale recommandée chez le sujet âgé de plus de 15 ans est de 2 à 4 mg en une prise quotidienne. Une dose supplémentaire de 2 à 4 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg de buprénorphine est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour de buprénorphine. Ensuite c'est au tour de l'OROBUPRÉ de faire son apparition en France en 2018, sous forme de lyophilisat oral présent en deux dosages : 2 mg et 8 mg. L'ajustement de la dose de la buprénorphine, plus flexible que la méthadone, peut être effectué quotidiennement. L'efficacité du traitement est optimale pour la forme sublinguale entre 16 et 24 mg/j et permet de contrôler le mésusage d'opioïdes et la dose quotidienne maximale est de 24 mg de buprénorphine. Pour la forme lyophilisat, la posologie maximale est de 18 mg/j.

En 2021 la buprénorphine injectable BUVIDAL fait son apparition, c'est une solution injectable, administrée par voie sous-cutanée, à libération prolongée dont l'utilisation est exclusivement hospitalière, elle se présente sous plusieurs dosages : 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg [43]. Enfin, plus récemment encore, en 2022 une nouvelle présentation médicamenteuse de la buprénorphine est mise sur le marché : le SIXMO, implant sous-cutané de 74,2 mg prévus pour rester en place pendant 6 mois, assurant une libération continue de buprénorphine. Son indication est restreinte aux patients recevant de la buprénorphine à une posologie stable comprise entre 2 et 8 mg/jour depuis un mois au moins et considérés comme cliniquement stabilisés par le médecin traitant [44].

Bien qu'elle soit encore indisponible au Maroc, la buprénorphine présente une marge de sécurité thérapeutique plus avantageuse que les agonistes purs des récepteurs opioïdes Mu avec un faible risque d'intoxication. Une induction rapide en l'espace de deux jours est donc appropriée, elle a fait ses preuves sur le plan clinique. Dans les essais cliniques non randomisés, les fonctions psychomotrices et cognitives étaient moins affectées sous buprénorphine que sous méthadone.

Les limites de la méthadone, agoniste opioïde complet, sont les visites quotidiennes dans les cliniques, le risque de dépression respiratoire et d'arythmie cardiaque. En revanche, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ -opioïdes qui présente moins de risque de mésusage, qui n'est pas associé à un allongement de l'intervalle QT et qui possède un effet plafond en ce qui concerne la dépression respiratoire. La buprénorphine est une alternative intéressante au traitement de substitution par la méthadone, en particulier lorsque les effets indésirables de la méthadone dépassent les bénéfices, par exemple lors de prolongation dangereuse de l'intervalle QTc avec la méthadone, un changement pour la buprénorphine peut être recommandé. Aussi, la courbe dose-réponse de la buprénorphine est plate et des dosages supérieurs à 32 mg/jour n'ont pas d'effet dépresseur additionnel sur la

respiration, ce qui est décrit comme l'effet plafond (ceiling-effect). En cas de décision prise de procédure de sevrage et d'arrêt de la buprénorphine, il est recommandé de diminuer progressivement les doses pendant plusieurs mois, voire des années selon les patients, afin de leur permettre de s'adapter aux changements physiologiques, comportementaux et sociaux nécessaires. Toutefois, des réductions de dose incrémentielles plus importantes étant mieux tolérées avec la buprénorphine qu'avec la méthadone, il est recommandé de réduire les posologies de buprénorphine jusqu'à 25 % toutes les 1 à 4 semaines [105].

La buprénorphine présente également un profil favorable en termes d'interactions médicamenteuses. Bien qu'elle soit métabolisée plusieurs fois par le CYP450 3A4, d'autres enzymes contribuent également à sa destruction (CYP 2C8), rendant ainsi son métabolisme relativement insensible au blocage de la dégradation enzymatique. Combinée à d'autres médicaments sédatifs, en particulier les benzodiazépines et l'alcool, la buprénorphine présente un risque de dépression respiratoire. Le risque est accentué lors de la prise intraveineuse de buprénorphine (pic plasmatique rapidement atteint). Les réactions allergiques à la substance active sont des contre-indications absolues à la buprénorphine. La vigilance est de mise lors d'insuffisances respiratoire chronique et hépatique sévères [105].

▪ **L'association Buprénorphine-Naloxone**

Il existe une association Buprénorphine-Naloxone présente sous forme de comprimé sublingual également connu sous le nom commercial de SUBOXONE (buprénorphine/naloxone) avec trois dosages disponibles : 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg et 16 mg/4 mg. La naloxone, antagoniste des récepteurs opioïdes μ , est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet

lors du premier passage hépatique. Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit prendre en compte le type de dépendance aux opioïdes (opioïdes à durée d'action longue ou courte), le temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone (ou par buprénorphine seule) doit être effectuée dès l'apparition de signes objectifs et évidents de sevrage démontré par l'échelle COWS. La dose initiale recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans est de deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg. Cette dose peut être obtenue en utilisant deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg en une prise, qui peut être répétée jusqu'à deux fois le premier jour pour minimiser les symptômes de sevrage. Ensuite, il convient de stabiliser rapidement le patient à une dose d'entretien adéquate. Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement par Suboxone peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient [1].

NB : La Naltrexone

La naltrexone, antagoniste pur des opioïdes, est un dérivé de la naloxone à demi-vie longue utilisé dans la prévention des rechutes des toxicomanes aux opiacés. Elle agit par compétition stéréo-spécifique au niveau des récepteurs morphiniques et provoque un blocage des effets euphorisants des opioïdes administrés conjointement, empêchant ainsi la dépendance et la tolérance aux opioïdes. La naltrexone supprime aussi le myosis, cependant, elle peut produire une constriction pupillaire par un mécanisme inconnu.

Le toxicomane sous naltrexone, qui s'injecte notamment de l'héroïne ou consomme de la cocaïne, ne ressent aucune euphorie. Les études cliniques ont montré que 50 mg de naltrexone bloquait une dose de 25 mg d'héroïne par voie intraveineuse pendant 24 heures. Cependant la naltrexone administrée à des sujets physiquement

dépendants aux opioïdes précipite le syndrome de sevrage. L'introduction de la naltrexone se fait sept jours après le début du sevrage aux opioïdes. Cette étape préliminaire est nécessaire si l'on ne veut éviter un syndrome de sevrage caractérisé chez un sujet encore dépendant. À partir du 7^e jour, la posologie quotidienne est de 50 mg, cette posologie suffit à empêcher pendant 24 heures l'apparition d'effets euphorisants au cas où le sujet s'administrerait des opioïdes. Une période de traitement initiale de 3 mois est conseillée mais peut être prolongée en fonction de l'appréciation clinique, et de nombreux auteurs recommandent de prolonger le traitement par la naltrexone aussi longtemps que le patient en éprouve le besoin, car après plusieurs semaines d'abstinence sans traitement, la naltrexone garde tout son intérêt chez des sujets qui, pour une raison ou une autre, vont se trouver en risque de rechute [5].

5-3. Traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux permettent d'assurer un suivi global, notamment psychologique, psychosocial et socio-éducatif. En effet, une prise en charge complète du patient en addictologie peut être définie comme l'ensemble des méthodes employées pour lutter contre une maladie et tenter de la guérir, incluant la manière d'agir avec le patient. Cette définition fait apparaître deux axes pour définir les traitements non médicamenteux : un style relationnel professionnel-patient ainsi que différentes méthodes de psychothérapies adaptées à chaque individu et qui dépendent des compétences particulières des professionnels.

Le style relationnel n'est pas une thérapie en soi, mais représente la base de toute prise en charge dans les addictions. Les notions d'empathie, de non-jugement et de respect sont essentielles à la relation médecin-patient. Ce sont les bases de l'entretien motivationnel et de l'intervention brève. L'entretien motivationnel est un style de conversation collaboratif permettant de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers le changement. Il est aujourd'hui utilisé dans de nombreux

domaines de la santé tels que l'addictologie, les maladies chroniques, la nutrition, la santé mentale, etc. L'intervention brève quant à elle vise à prendre en charge à un stade précoce les personnes ayant des problèmes de consommation de substances psychoactives en les sensibilisant aux effets nocifs et en les motivant à modifier leur comportement et à chercher de l'aide. Le principe étant d'informer sur les risques concernant la consommation de substance, identifier les attentes du patient, échanger sur l'intérêt personnel de l'arrêt ou de la réduction de la consommation, expliquer les méthodes utilisées, proposer des objectifs bien définis et évaluer la motivation [23].

La psychothérapie désigne l'utilisation de moyens psychologiques pour traiter une maladie mentale, une inadaptation ou un trouble psychosomatique. Elle englobe un très large panel de techniques qui ne sont pas spécifiques aux personnes dépendantes aux opioïdes mais dont certaines se sont avérées efficaces lors de la prise en charge des addictions et de ses comorbidités, comme les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui permettent d'améliorer la compréhension de certains comportements, notamment les situations de "craving" et de rechute. Les TCC ont connu trois vagues successives de développement qui sont devenues aujourd'hui les trois axes d'intervention des TCC. Le premier axe est le comportement qui est enchaînement ordonné d'actions destinées à adapter l'individu à une situation telle qu'il la perçoit ou l'interprète, le comportement dans les TCC est non conçu comme le signe d'une maladie ou le symptôme d'un état sous-jacent mais plutôt comme un trouble à part entière. Le deuxième axe est la cognition où le travail est dirigé vers les pensées ; c'est un acte de connaissance, d'acquisition et d'utilisation du savoir sur soi et sur le monde. Le troisième axe des TCC est l'émotion avec la gestion des sensations physiques de plaisir ou de déplaisir correspondant à des modifications physiologiques en réponses à des stimuli internes ou externes, cette approche est basée sur l'acceptation et le concept de "la pleine conscience" [49].

La “Thérapie basée sur la pleine conscience” ou “Mindfulness based cognitive therapy” (MBCT) est une psychothérapie spécifique ayant pour but de réduire chez le patient sa réactivité cognitive due à l’humeur, qui est un facteur de risque à la rechute. La démarche MBCT ne vise pas à modifier le contenu des pensées, mais plutôt à « en faire l’expérience en favorisant un mode “être” (centré sur l’expérience du moment présent) plutôt que “faire” afin de se désengager d’un processus ruminatif ». Le terme “pleine conscience” ou “mindfulness” correspond à un état de conscience qui résulte du fait de porter son attention, intentionnellement, au moment présent, sans jugement, sur l’expérience qui se déploie moment après moment. Il s’agit d’une capacité à la fois sensori-motrice, cognitive et émotionnelle à percevoir les situations au moment présent, quelle que soit leur valence émotionnelle, au travers d’un engagement actif en conscience [31].

De nombreuses autres méthodes complémentaires peuvent occuper une place dans le suivi du patient tels que les ateliers socio-éducatifs, les groupes de parole, l’art-thérapie, la relaxation ainsi que des pratiques plus spécifiques comme l’hypnose ou “EMDR” (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), une technique de désensibilisation et retraitement par mouvements oculaires [23].

5-4. Réduction des méfaits ou Harm Reduction

Pendant de nombreuses années, le trouble de l’usage des opioïdes et les autres troubles liés à l’utilisation de substances (TUS) en général ont été considérés à tort comme une défaillance morale et non comme une maladie. Même avec la reconnaissance de plus en plus large des TUS en tant que maladie cérébrale chronique et récidivante, l’abstinence de toute consommation de substances continue d’être privilégiée comme le seul objectif souhaité dans de nombreux contextes de traitement, y compris dans les programmes thérapeutiques proposant des traitement de substitution par agonistes opioïdes. En effet, les agonistes opioïdes, y compris la

buprénorphine et la méthadone, réduisent les surdosages et la mortalité toutes causes confondues, améliore la rétention en traitement et réduit les complications infectieuses de l'utilisation de drogues injectables. Toutefois il existe une autre approche abordée dans la prise en charge des patients souffrant d'addiction appelée ; la "Réduction des méfaits" ou "Réduction des risques" ou "Harm Reduction", elle vise à réduire au minimum les méfaits associés à la consommation de drogue et à la politique en matière de drogues sans exiger que l'individu ait un objectif d'abstinence. La réduction des méfaits est un mouvement de justice sociale fondé sur le principe et le respect des droits des personnes qui consomment de la drogue. C'est une stratégie utilisée dans plusieurs domaines des soins de santé, par exemple, au lieu de prôner l'abstinence sexuelle, le principe est de préconiser l'utilisation de préservatifs pour prévenir la propagation des IST. De même, l'abstinence comme objectif peut ne pas être une option raisonnable pour de nombreuses personnes dépendantes des opioïdes et le recours au traitement par agonistes opioïdes peut être la meilleure solution pour elles.

La réduction des risques vise à "réduire les effets négatifs des comportements problématiques liée à la santé sans nécessairement éliminer complètement ou définitivement ces comportements problématiques". Elle offre une alternative à l'abstinence comme objectif unique. L'intégration des principes de la réduction des risques, qui comprennent l'humanisme, le pragmatisme, l'individualisme, l'autonomie, l'incrémentalisme et la responsabilité sans décharge, dans les milieux médicaux peut faciliter la prise en charge des patients qui continuent à consommer des drogues et est cohérente avec l'approche standard pour d'autres maladies chroniques. En outre, les interventions de réduction des risques ont démontré de manière concluante un impact positif sur les résultats au niveau des patients et de la population [47].

Les fondements du “Harm Reduction” sont [110] :

- *La prévention des surdosages aux opioïdes*
 - Prescrire la naloxone intranasale
 - Distribuer la naloxone dans les unités de soins
 - Donner des conseils sur la naloxone, les piqûres d'essai, l'utilisation avec d'autres personnes.
 - Fournir des ressources virtuelles de prévention des surdoses en cas d'utilisation seule.
 - Élaborer un plan d'intervention en cas d'overdose dans la clinique
- *Fournir des traitements à la demande*
 - Fournir des prises en charge le jour même avec des traitements agonistes aux opioïdes
 - Accueillir les patients qui arrivent en retard ou qui se présentent sans rendez-vous.
 - S'appuyer sur une équipe multidisciplinaire pour réduire les temps d'arrêt
 - Proposez la télémédecine (téléconsultations) pour les nouvelles visites et les visites de suivi.
- *Adopter une approche centrée sur le patient et ses besoins personnalisés dans le cadre d'un traitement aux agonistes opioïdes*
 - Proposez des injections de buprénorphine en cabinet
 - Envisager un microdosage chez les patients présentant un risque de sevrage précipité.

- Incorporer les préférences du patient en matière de médicaments et de doses
- Ne pas exiger l'abstinence d'autres drogues pour continuer à prendre un traitement aux agonistes opioïdes
- N'intégrer les tests de dépistage de drogues dans les urines que si les résultats modifient la prise en charge.
- Demander aux patients quels sont les résultats attendus avant de procéder à un dépistage de drogues dans les urines,
- *Réduire la stigmatisation lors des visites médicales*
- *Prévenir et traiter les infections (dépistage des IST, vaccination, traitements)*
- *Fournir des produits de réduction des risques*
 - Distribuer des préservatifs
 - Distribuer des seringues stériles et du matériel d'injection
 - Distribuer des bandes de test pour le fentanyl
 - Informer aux patients de l'accès communautaire aux seringues
 - Envisager de prescrire des seringues et des tampons d'alcool.

- *Éduquer les patient sur la réalisation correcte des injections*

Table 1 Harm Reduction Checklist for Outpatient OUD Treatment Programs

<p>√ Prevent overdose</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prescribe intranasal naloxone - Distribute naloxone in clinic - Counsel on naloxone, test shots, using with others - Provide virtual overdose prevention resources if using alone - Develop a clinic overdose response plan - Install reverse motion detectors in high-risk areas
<p>√ Provide treatment on demand</p> <ul style="list-style-type: none"> - Provide same-day intakes with MOUD Rx - Accommodate patients who arrive late or walk-in unscheduled - Leverage multidisciplinary team to reduce downtime - Offer telemedicine for new and follow-up visits
<p>√ Take a patient-centered approach to MOUD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Offer in-office and community-based buprenorphine inductions - Consider microdosing in patients at risk of precipitated withdrawal - Incorporate patient preference in medication and dose - Do not require abstinence from other drugs to continue MOUD - Incorporate UDT only when results will change management - Ask patients prior to UDT about expected results
<p>√ Reduce stigma during medical visits</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normalize a positive response to questions about stigmatized behavior - Use inclusive language during sexual history - Screen for incarceration using language that does not presume guilt
<p>√ Prevent and treat infection</p> <ul style="list-style-type: none"> - Offer comprehensive HIV, viral hepatitis, and bacterial STI testing - Offer rapid HIV tests - Offer on-site treatment for bacterial STIs - Co-locate HCV treatment and MOUD care - Vaccinate against hepatitis A and B - Provide condoms and safer injection equipment - Prescribe HIV PrEP and PEP
<p>√ Provide harm reduction supplies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distribute condoms - Distribute sterile syringes and injection equipment - Distribute fentanyl test strips - Talk to patients about community syringe access - Consider prescribing syringes, alcohol swabs
<p>√ Discuss safer injection technique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ask patients how they inject - Discuss sterile technique, drug preparation, and safer venous sites - Teach patients how to inject themselves if others do this for them

source du tableau : (Taylor et al., 2021, 3812)

6. PRINCIPES DE PRÉVENTION ET DE REPÉRAGE DES SITUATIONS À RISQUES D'ADDICTION AUX OPIOÏDES

- *Aspects cliniques*

Les troubles addictologiques liés aux opioïdes ont depuis longtemps été associés à des prescriptions médicales. L'héroïne elle-même fut initialement un médicament, avant de devenir aujourd'hui une substance illicite dont l'usage peut entraîner des troubles addictologiques sévères, nécessitant une prise en charge spécialisée. On estime qu'environ 90 % des situations de mésusage ou d'addiction sont le fruit d'une prescription médicale initiale. Les dommages individuels et collectifs qui résultent de ces situations ont longtemps été ignorés ou minimisés. Pourtant, les données récentes aux États-Unis ont fait état d'une véritable « épidémie », avec une explosion des prescriptions d'antalgiques opioïdes dans l'Amérique du nord et dans le monde. Cette augmentation fulgurante des prescriptions est principalement liée à une très forte croissance des prescriptions pour les douleurs non cancéreuses, qui représentent aujourd'hui près de 90 % des prescriptions d'opioïdes. Or, l'indication des opioïdes dans ce contexte fait encore l'objet de débats et devrait donc rester cantonnée à des indications précises et des conditions d'utilisation très strictes.

Les situations de mésusage d'opioïdes de prescription (MOP) et de dépendance aux opioïdes de prescription (DOP) sont responsables d'une morbi-mortalité très importante. En 2020, aux États-Unis, 44 personnes en moyenne périssent chaque jour de surdoses impliquant des opioïdes sur ordonnance, soit un total de plus de 16 000 décès. Les opioïdes sur ordonnance étaient impliqués dans près de 24 % de tous les décès par surdose d'opioïdes en 2020, soit une augmentation de 16 % des décès liés aux opioïdes sur ordonnance entre 2019 et 2020 [20].

En France, Sur les 503 décès par surdose documentés en 2019 par le dispositif DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), la présence des opioïdes est stable et concerne 77% des surdoses mortelles. La méthadone est depuis plusieurs années le premier produit en cause (35 % des cas en 2019), devant l'héroïne (22 %). Les autres cas de surdoses se répartissent entre les médicaments antalgiques opioïdes - principalement la morphine (10 %) et la BHD (9%) [2]. Pour ce qui est de l'enquête annuelle prospective des DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) ; parmi les 154 dossiers, on compte 145 décès directs dont 110 cas (76 %) de décès toxiques sans autre précision, 32 cas (22 %) de suicides et 3 cas d'autres contextes. Les quatre molécules principalement impliquées sont : le tramadol (n=62), la morphine (n=36), la codéine (n=32) et l'oxycodone (n=23) [3].

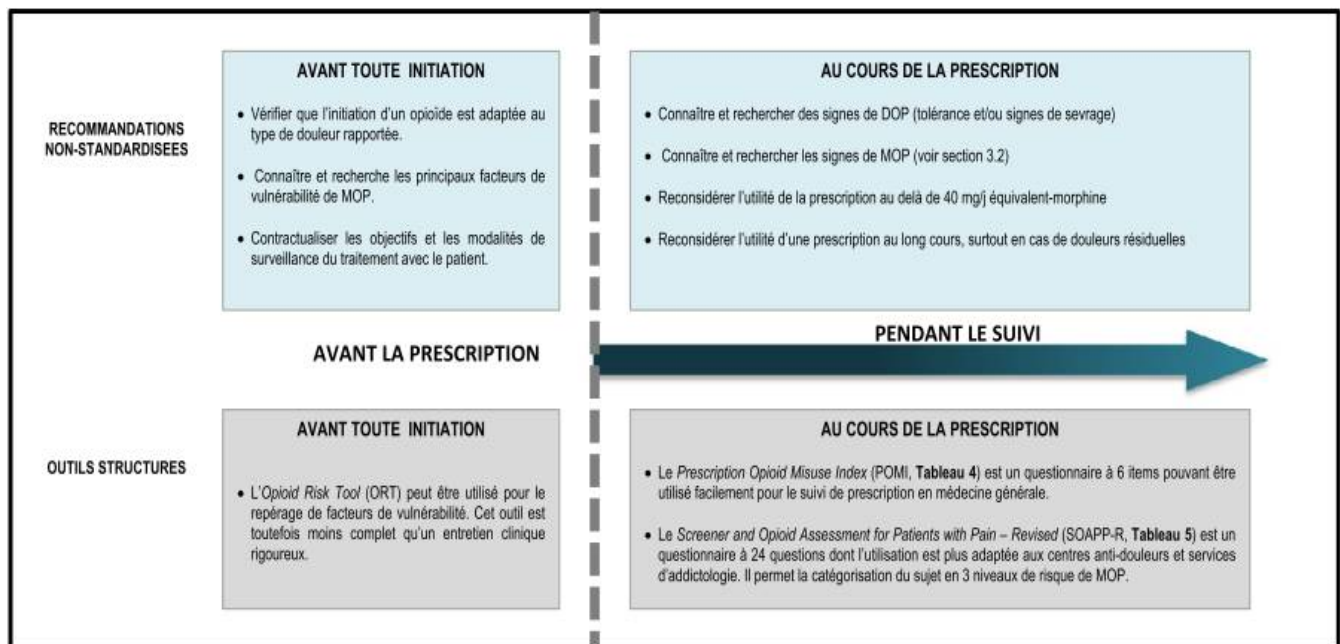
Hormis le risque de mortalité, les situations de MOP et DOP peuvent entraîner ou exacerber de nombreux autres troubles. C'est en particulier le cas des troubles psychiatriques, comme l'anxiété ou la dépression, et les troubles du sommeil dont les troubles respiratoires nocturnes, voire dans certains cas une majoration clinique des douleurs qui s'explique par des processus d'hypersensibilisation progressive des récepteurs opioïdes qui accompagnent les phénomènes de tolérance, on parle d'une hyperalgésie induite. Les phénomènes de rebond douloureux survenant en cas de tentatives d'arrêt apparaissent alors parfois comme une justification à maintenir le traitement opioïdes lorsqu'en réalité ils ne traduisent que la manifestation de symptômes de sevrage forçant le praticien à poursuivre la prescription. Dans certaines situations, les MOP/DOP peuvent même évoluer vers un passage à l'achat de médicaments au marché noir, voire à l'usage d'héroïne.

Ainsi en raison de tous risques, la décision d'une prescription d'un antalgique opioïde au long cours doit être soigneusement pesée, idéalement en collaboration étroite avec un spécialiste de la douleur. Notons qu'une DOP peut survenir chez n'importe quel sujet exposé de manière prolongée à une prescription d'opioïdes, mais

les comportements de MOP peuvent favoriser la survenue d'une DOP. Or, certains sujets sont particulièrement à risque de développer un MOP et c'est là toute l'importance de la prévention et la subtilité du repérage des patients à risque de développer un mésusage des opioïdes de prescription.

- **Principes de prévention et de repérage**

La prévention et le repérage des situations de MOP et/ou DOP sont deux phases indissociables dans la pratique clinique. Le repérage commence en effet avant la prescription, par l'individualisation de facteurs de risque spécifiques de MOP et par l'information du patient sur la possibilité de survenue de manifestation de DOP. Une prévention personnalisée devra systématiquement découler de la mise en évidence d'éventuels facteurs de risque lors de l'initiation du traitement opioïde. L'ensemble de ces éléments est synthétisé au niveau de la figure ci-dessous.



source (Rolland et al., 2017, 4)

- *A l'initiation de traitement opioïde :*

Avant d'initier un traitement chez les sujets pour lesquels une prescription d'antalgique opioïde a été indiquée il est fondamental pour le praticien d'informer qu'une situation de DOP peut survenir si la prescription est maintenue au long cours et qu'il existe un risque de MOP variable selon les individus. Les conditions d'initiation du traitement opioïde doivent inclure des principes de précaution de base, incluant une bonne information et un bon suivi du sujet, ainsi qu'un processus d'identification systématique de profils à risque de MOP.

L'identification des facteurs de risque de MOP/DOP repose sur un interrogatoire rigoureux qui portera particulièrement sur les caractéristiques sociodémographiques tels que l'âge jeune, l'isolement, la précarité, ainsi que la présence ultérieure ou actuelle d'antécédents psychiatriques et/ou d'addiction. Les patients présentant de tels facteurs de risque ne doivent pas être exclus de la prescription d'antalgiques opioïdes, ils doivent en revanche être correctement informés qu'ils possèdent des facteurs de vulnérabilité qui nécessiteront une surveillance plus étroite. En 2012, L'American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) a édité des recommandations pour une prescription d'opioïdes au long cours (c'est à dire de 90 jours ou plus) dite "responsable" dans les douleurs chroniques non cancéreuses [70]. Parmi les recommandations de l'ASIPP relatives à la prévention et au repérage des patient à risques on peut citer :

- Une évaluation et une documentation complètes sont recommandées avant d'initier un traitement aux opioïdes, y compris la documentation de l'historique complet, de l'état médical général, de l'historique psychosocial, de l'état psychiatrique et de l'historique de consommation de substances.

- Un dépistage de l'usage d'opioïdes est recommandé malgré des preuves limitées de fiabilité et de précision, car il permettra d'identifier les abuseurs d'opioïdes et de réduire l'abus d'opioïdes.
- Les tests de dépistage de drogues dans les urines doivent être mis en place dès l'initiation du traitement, ainsi qu'un suivi ultérieur de l'adhésion au traitement, afin de réduire l'abus de médicaments sur ordonnance ou la consommation de drogues illicites lorsque les patients suivent un traitement de gestion de la douleur chronique.
- Les programmes de surveillance des prescriptions doivent être mis en œuvre, car ils fournissent des données sur les habitudes d'utilisation des prescriptions et réduisent l'abus de médicaments sur ordonnance.
- Établir un diagnostic médical avec un examen physique approprié ainsi qu'un diagnostic psychologique si possible avant d'initier un traitement aux opioïdes.
- Classer les patients dans l'une des trois catégories de risque - risque faible, moyen ou élevé
- Une consultation sur la prise en charge de la douleur peut aider les médecins non spécialistes de la douleur, si un traitement opioïde à forte dose est utilisé.
- Établir impérativement la nécessité médicale avant l'initiation ou le maintien d'un traitement opioïde.
- Établir les objectifs du traitement par opioïdes en ce qui concerne le soulagement de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie.
- Les opioïdes à longue durée d'action à fortes doses ne sont recommandés que dans des circonstances spécifiques, en l'occurrence en cas de douleurs résistantes sévères qui ne peuvent pas être traitées par des opioïdes à courte durée d'action ou des doses modérées d'opioïdes à longue durée d'action.

(puisque'il n'existe pas de différence significative entre les opioïdes à longue durée d'action et les opioïdes à courte durée d'action en ce qui concerne leur efficacité ou leurs effets indésirables.)

- Les contre-indications relatives et absolues à l'utilisation d'opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse doivent être évaluées avant l'initiation du traitement, notamment l'instabilité respiratoire, l'instabilité psychiatrique aiguë, le risque de suicide non contrôlé, l'abus actif ou antérieur d'alcool ou de substances, l'allergie confirmée aux agents opioïdes, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, le détournement actif de substances contrôlées et l'utilisation concomitante de fortes doses de dépresseurs du système nerveux central.
- Un accord solide, respecté par toutes les parties (praticien, patient et son entourage proche), est essentiel à l'instauration et au maintien d'un traitement aux opioïdes, car de tels accords réduisent la surconsommation, le mésusage, l'abus et le détournement.
- Une fois la nécessité médicale établie, le traitement opioïde peut être initié avec de faibles doses et des médicaments à courte durée d'action, avec une surveillance appropriée pour apporter un soulagement efficace et éviter les effets secondaires.

Lors de leur interrogatoire visant le repérage des patients à risque de MOP/DOP, les praticiens peuvent recourir à des instruments standardisés qui permettent un dépistage rapide et efficace des facteurs de risque de mésusage tel que le Opioid Risk Tool (ORT). Les premières études de validité montre l'intérêt de cet outil qui peut-être systématisé du fait de sa brièveté et facilité d'utilisation, même s'il n'est pas exhaustif. Il peut être facilement utilisé en médecine générale. L'ORT permet, avec un système de score, la catégorisation rapide d'un patient en niveaux de risque de développement

ultérieur d'un mésusage au moment de l'initiation du traitement antalgique opioïde, cette catégorisation étant une des recommandations de l'ASIPP ayant un grand intérêt dans la prise en charge et le suivi au long cours qui diffère d'un patient à un autre suivant son niveau de risque a développé une addiction aux opioïdes de prescription.

Tableau 1

Opioid Risk Tool (ORT) [40]. Outil permettant la catégorisation rapide d'un patient en niveaux de risque de développement ultérieur d'un mésusage au moment de l'initiation du traitement antalgique.

	Score si femme	Score si homme
<i>Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)</i>		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Médicaments prescrits	4	4
<i>Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)</i>		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Médicaments prescrits	5	5
Âge entre 16 et 45 ans	1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance	3	-
<i>Trouble psychique</i>		
TDAH, TOC, trouble bipolaire, ou schizophrénie	2	2
Dépression	1	1
<i>Score total</i>		

Catégorie de risque de mésusage en fonction du score total : 0-3 : risque faible ; 4-7 : risque modéré ; ≥ 8 : risque élevé ; TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

source du tableau (Rolland et al., 2017, 4)

→ Pendant le suivi de la prescription

Au cours du suivi du traitement opioïde la surveillance du patient est capitale, en effet il faut réévaluer régulièrement l'effet du traitement, ainsi le rapport entre le patient et son traitement. Il s'agit de vérifier l'efficacité du traitement, la présence ou non de douleurs résiduelles, l'observance mais surtout le repérage de signes de DOP à savoir les signes de tolérance et les signes de sevrage. Aussi, le prescripteur se doit de rechercher avec minutie les signes de MOP car certains doivent alerter sur le potentiel risque d'addiction qui représente toute la difficulté de la prescription d'opioïdes.

On peut citer parmi ces signes : le non-respect de la prescription délivrée, l'augmentation injustifiée et délibérée des doses par le patient, le refus systématique d'envisager d'autres traitements en invoquant divers prétextes, le recours à plusieurs prescripteurs, le fractionnement non indiqué des doses, ou encore un patient se retrouvant souvent à cours de traitement hors délai de prescription, etc.

Pour une évaluation simplifiée et efficace, le prescripteur peut avoir recours à une échelle de référence la Prescription Opioid Misuse Index (POMI) qui est sans doute l'outil le plus simple pour suivre et surveiller la survenue de signes d'addiction comme détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2

Version française de l'échelle *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI) [41] (traduction des auteurs).

	Oui	Non
1. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement à des doses plus importantes que celles qui vous sont prescrites ?		
2. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement plus souvent que ce qui vous est prescrit ?		
3. Vous arrive-t-il d'être à court de médicaments pour la douleur ?		
4. Vous arrive-t-il de ressentir un effet de « shoot » après la prise de votre traitement antalgique		
5. Vous arrive-t-il de prendre votre traitement parce que vous êtes énervé(e), ou bien pour vous soulager de problèmes sans lien direct avec la douleur ?		
6. Vous êtes-vous déjà rendu chez des médecins différents, et notamment aux urgences, à la recherche de prescriptions supplémentaires de traitements antalgiques ?		

Les items sélectionnés dans cette échelle ont fait l'objet d'une validation en langue anglaise. Ils illustrent les principaux signes cliniques suggérant l'existence d'un mésusage aux opioïdes de prescription (MOP) : un score de 2 ou plus suggère un risque actuel de mésusage. La traduction présentée ici n'a pas été validée sur le plan psychométrique.

source du tableau (Rolland et al., 2017, 5)

7. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES INTERNATIONALES

7-1. Concernant une bonne évaluation de la douleur

Pour une prise en charge correcte de la douleur il est nécessaire d'évaluer ce symptôme subjectif et très personnel avec beaucoup de précision en explorant toutes les caractéristiques de la douleur décrite par le patient. Le PQRSTU est un moyen mnémotechnique utile dans l'évaluation complète de la douleur, cet outil a été établi pour simplifier l'anamnèse et faciliter la communication du patient avec le professionnel de santé. Voici ce que représente chaque lettre ainsi que des exemples de questions pour chacune des lettres de l'acronyme :

- **P** = Provoqué: Qu'est-ce qui provoque ou augmente cette douleur ?
 - o ou Pallié: Qu'est-ce qui diminue ou soulage cette douleur ?
- **Q** = Qualité : Pouvez-vous me décrire ce que vous ressentez ? (c'est-à-dire le type de douleur à savoir brûlure, crampe, pesanteur...)
 - o ou Quantité : Quelle est l'intensité de la douleur que vous ressentez ?
Tout en ayant recours aux différentes échelles d'auto-évaluation de la douleur
- **R** = Région (s'applique seulement lorsqu'il est possible de situer un siège ou une irradiation de la douleur) : Montrez-moi où se situe votre douleur/ Est-ce que la douleur s'étend ailleurs?
- **S** = Signes physiques/Symptômes associés : Ressentez-vous d'autres malaises ou symptômes en même

- **T = Temps** : Le malaise est-il ressenti de façon continue ou par intervalle ? Est-ce pire ou mieux à certains moments dans la journée ?
- **U = Understanding/Compréhension** de la douleur par le patient et ce qu'elle représente pour lui/Signification de la douleur pour le patient : Selon vous, qu'est-ce que c'est ? A quoi est-ce relié ? D'où cela vient-il ?

Selon les recommandations françaises, il est nécessaire d'évaluer l'intensité de la douleur à l'aide des échelles d'auto-évaluation. Elles permettent de trouver un langage commun entre patients et soignants, de transmettre, de tracer et d'assurer une continuité dans la prise en charge de la douleur. En Janvier 2022 la Haute Autorité de Santé (HAS) publiait la liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur [45]. Il existe 2 modes d'évaluation de la douleur : l'auto-évaluation où le patient est le juge de sa douleur, et l'hétéro-évaluation utilisée quant à elle quand le patient est non coopérant (ex : réveil post-anesthésique, nouveaux-nés, enfants, personnes en situation d'handicap...), c'est alors le médecin qui estimera et évaluera la douleur.

Les 3 échelles d'auto-évaluation chez l'adulte sont :

- **Échelle Visuelle Analogique (EVA)** : De 0 à 10 (ou 0 à 100)
Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EVA \geq 4/10$ sur une échelle de 0 à 10 en cm (ou $EVA \geq 40/100$ sur une échelle de 0 à 100 en mm).
- **Échelle Numérique (EN)** : De 0 à 10 ou 0 à 100. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EN \geq 4/10$ (échelle de 0 à 10 en cm) ou $EN \geq 40/100$ (échelle de 0 à 100 en mm).
- **Échelle Verbale Simple (EVS)** : Douleur absente = 0 ; douleur faible = 1 ; douleur modérée = 2 ; douleur intense = 3 ; douleur extrêmement intense = 4. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EVS \geq 2$ (échelle de 0 à 4).

Chez l'enfant, la communication verbale peut parfois être difficile, c'est pourquoi l'échelle verbale simple est remplacée par l'Échelle de visages (FPS-R), une échelle ludique présentant 6 visages, de neutre à très douloureux correspondant aux scores 0 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur lorsque le score est de 3-4/10.

Les douleurs neuropathiques peuvent constituer un cas spécial puisque la description du symptôme douloureux reste très peu spécifique, hétérogène et éclectique, contrairement à la douleur somatiques dont les caractéristiques sont plus simplement objectivé par le praticien (type, siège, irradiation, facteurs aggravants et atténuants, etc.). Le diagnostic repose souvent sur des examens complémentaires, dont un examen neurologique et des examens électrophysiologiques, afin d'identifier le nerf lésé. Toutefois la HAS recommande l'utilisation du Questionnaire DN4, une échelle d'évaluation qui s'avère très utile pour diagnostiquer les douleurs neuropathiques dès l'interrogatoire et pendant l'examen physique du patient. Le questionnaire DN4 est administré par le praticien pendant la consultation. La réponse positive à chaque item est cotée 1 et la réponse négative est cotée 0. Le score maximum est de 10 et le diagnostic de la douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10.

Interrogatoire du patient

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. **Brûlure**
2. **Sensation de froid douloureux**
3. **Décharges électriques**

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

1. **Fourmillements**
2. **Picotements**
3. **Engourdissement**
4. **Démangeaisons**

Examen du patient

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

1. **Hypoesthésie du tact**
2. **Hypoesthésie à la piquûre**

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

1. **Le frottement**

Source (Haute Autorité de santé, 2007, 18)

7-2. Concernant un bon usage des opioïdes

La Haute Autorité de santé (HAS) a publié en 2022 les nouvelles recommandations en termes de bon usage des médicaments opioïdes pour chacune des douleurs aiguës, chroniques cancéreuses et chroniques non cancéreuses. Ces recommandations s'appuient sur les récentes revues scientifiques publiées dans la littérature et les essais randomisés concluants.

7-2-1. Prise en charge de la douleur aiguë

→ *En ambulatoire*

Pour le traitement de la douleur aiguë en médecine ambulatoire, les médicaments antalgiques opioïdes sont indiqués pour les douleurs aiguës sévères [41]. Les recommandations de l'American College of Occupational and Environmental Medicine ont repris les données des essais cliniques. Aucun essai de qualité ne suggère

la supériorité des opioïdes par rapport aux autres traitements pour les douleurs aiguës légères à modérées. L'utilisation systématique d'opioïdes pour le traitement de la douleur aiguë est fortement déconseillée. En cas de besoin, la dose efficace la plus faible d'un opioïde à courte durée d'action est recommandée pour les personnes souffrant de douleurs aiguës et sévères non contrôlées par d'autres agents tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par exemple, les écrasements, les brûlures importantes, les fractures, les blessures avec dommages tissulaires importants). Les antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés pour le traitement des douleurs aiguës non sévères (par exemple, les entorses ou les blessures mineures sans signe de lésions tissulaires) [48].

La Haute Autorité de santé recommande, à propos de la lombalgie aiguë, de ne pas utiliser un traitement opioïde en première intention compte tenu du risque majeur de mésusage. En cas de risque de mésusage, une surveillance étroite du patient est conseillée. En cas de mésusage avéré, une prise en charge conjointe avec un centre de la douleur ou d'addictologie est recommandée. Un opioïde à faible dose, avec ou sans association au paracétamol, peut être proposé en cas d'échec ou de contre-indication à un traitement par AINS, pour la plus courte durée possible. Les opioïdes forts sont réservés aux lombalgies réfractaires aux prises en charge bien conduites (y compris programme de réadaptation pluridisciplinaire) pour la plus courte durée possible. Les recommandations du "Kaiser Permanente Washington" présentent également la même conclusion et préconisent de limiter le traitement par opioïdes à 3 jours s'ils sont utilisés [58].

Pour la migraine, les recommandations du "Kaiser Permanente Washington" se prononcent contre l'usage des opioïdes pour les céphalées de tension et les crises aiguës de migraine [59]. De même, la "Société française d'étude des migraines et des céphalées" recommande d'éviter les opioïdes (codéine, tramadol, morphine et autres opioïdes forts), pour les crises aiguës de migraine, seuls ou même en association,

soulignant pour cause leur caractère addictif [62]. Pour les lésions musculo-squelettiques, une revue menée par les orthopédistes nord-américains conclut que la gestion de la douleur doit utiliser une approche multimodale avec des opioïdes à la plus faible dose et pour la plus courte durée [87].

→ *Au urgences*

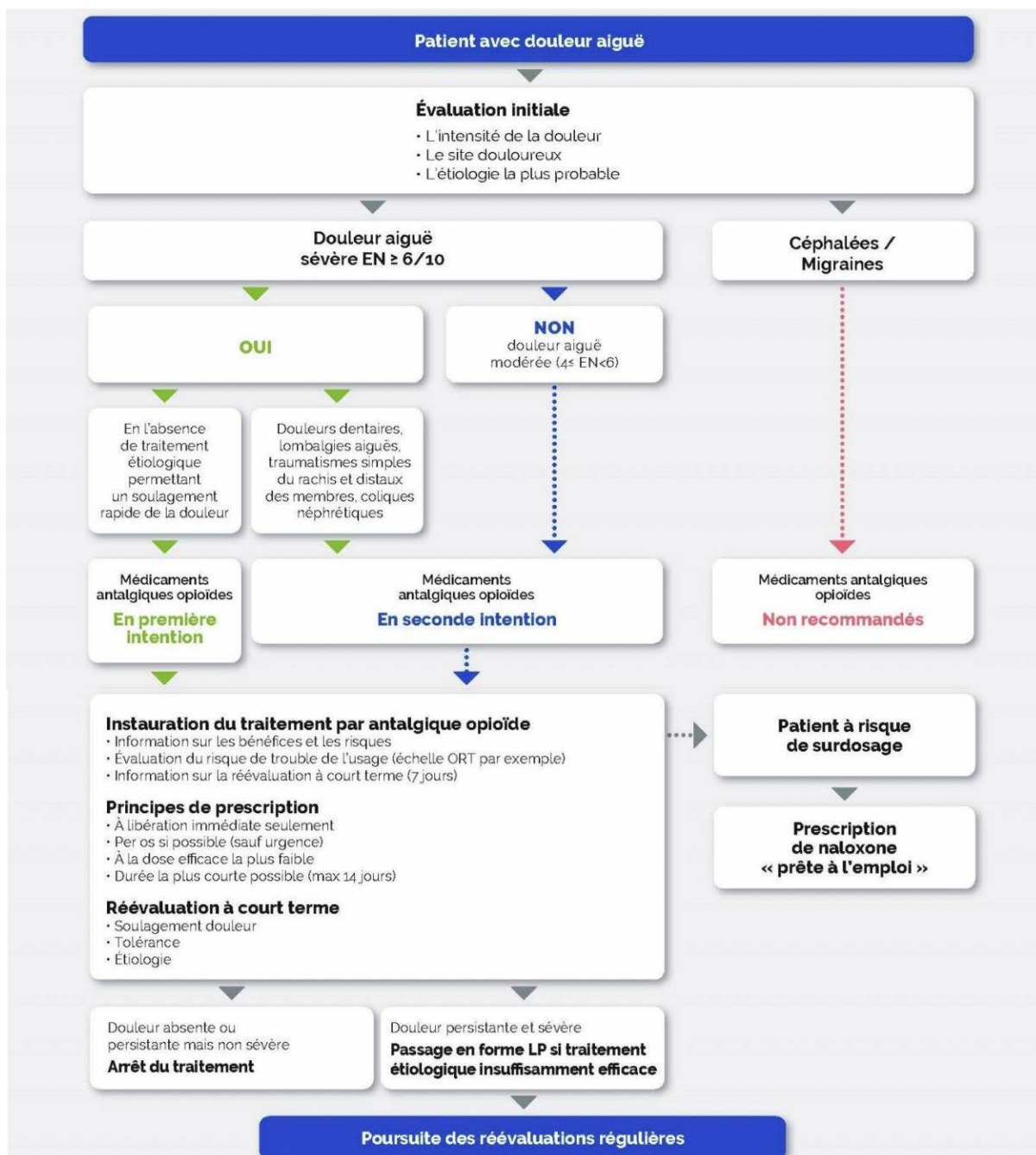
Pour la gestion de la douleur aiguë aux urgences, une étude menée en 2018 par la “American Academy of Emergency Medicine” recommande d’utiliser de préférence des médicaments antalgiques non opioïdes et des mesures analgésiques non médicamenteuses, surtout lors du retour à domicile. Il peut être nécessaire d’utiliser des opioïdes en titration IV (à intervalles de 10 à 20 minutes) si besoin, quand les bénéfices excèdent les risques. Il n’y a pas de différence d’analgésie entre les différents opioïdes utilisables (morphine, hydrocodone, oxycodone), toutefois la sulfate de morphine à libération immédiate est à privilégier car il est associé à moins d’effet d’euphorie donc une diminution du potentiel d’abus. [77]

→ *En milieu hospitalier*

Pour les patients hospitalisés, une revue systématique des recommandations faite par la “Society of Hospital Medicine” [50] préconise de limiter l’utilisation des opioïdes dans deux cas : les patients souffrant de douleurs graves et les patients souffrant de douleurs modérées qui n’ont pas répondu au traitement par des non-opioïdes, ou lorsque le traitement par des non-opioïdes est contre-indiqué ou prévu comme étant inefficace. S’ils sont utilisés, il est préconisé d’utiliser la dose d’opioïde efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et d’utiliser des formulations d’opioïdes à libération immédiate en évitant de commencer à utiliser des formulations à longue durée d’action ou à libération prolongée (y compris le fentanyl transdermique) pour le traitement de la douleur aiguë. Il est recommandé d’utiliser la voie d’administration orale dans la mesure du possible. Les opioïdes intraveineux

doivent être réservés aux patients qui ne peuvent pas s'alimenter, ni prendre de médicaments par voie orale, aux patients pour lesquels est suspectée une malabsorption gastro-intestinale, ou lorsqu'un contrôle immédiat de la douleur et/ou un ajustement rapide de la dose sont nécessaires.

Pour ce qui est de la douleur post-opératoire, chacune des “American Pain Society”, “American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine” et “American Society of Anesthesiologists” [24] s'accordent en 2016 à proposer une analgésie multimodale, ou l'utilisation de divers médicaments et techniques analgésiques combinés à des interventions non pharmacologiques, pour le traitement de la douleur postopératoire. Il s'agit de techniques analgésiques régionales basées sur l'anesthésie locale, en combinaison avec des opioïdes systémiques et d'autres antalgiques non-opioïdes comme le paracétamol et/ou les AINS. Les opioïdes systémiques ne doivent pas être nécessaires chez tous les patients, et l'administration orale plutôt qu'intraveineuse d'opioïdes pour l'analgésie postopératoire doit être préconisée chez les patients qui peuvent utiliser la voie orale. Notons également qu'il ne faut pas administrer systématiquement une perfusion basale d'opioïdes par PCA intraveineuse à des adultes n'ayant jamais pris d'opioïdes. Il est important d'utiliser un outil d'évaluation de la douleur validé pour suivre les réponses aux traitements post-opératoires de la douleur et ajuster les plans de traitement en conséquence.



Algorithme de prise en charge d'un patient sans consommation d'opioïdes en cours, ayant une douleur aiguë, chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.

source (Haute Autorité de Santé, 2022)

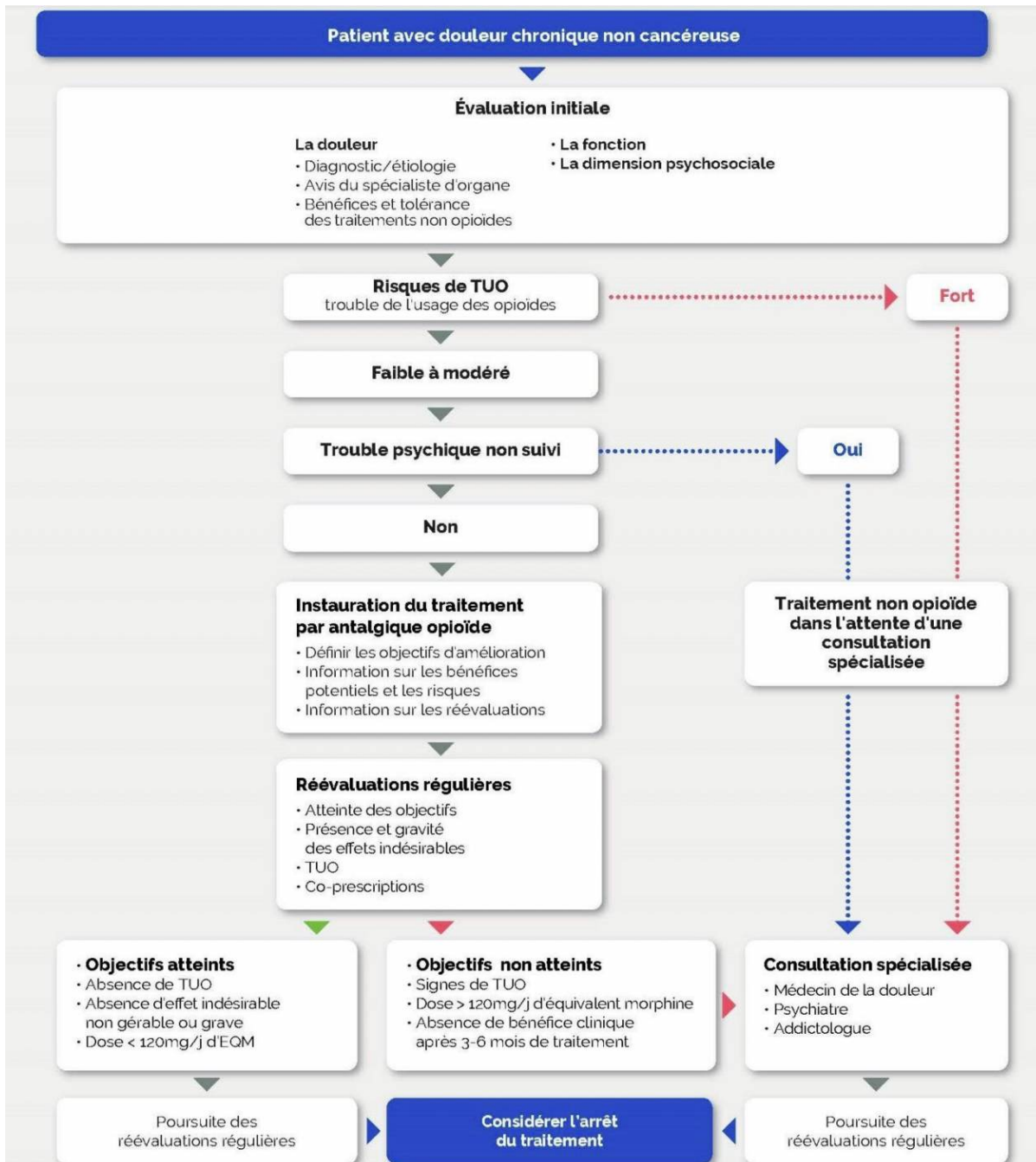
7-2-2. Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse

Les antalgiques opioïdes peuvent être envisagés en dernière intention dans la prise en charge de certaines douleurs chroniques telles que les lombalgies ou lomboradiculalgies, l'arthrose, voire les neuropathiques et autres maladies évolutives (maladies neurodégénératives, situations palliatives évoluées non liées au cancer, etc.). Comme le rappelle la "European Pain Federation" en 2016, un traitement antalgique opioïde sera bénéfique chez environ 25 % des patients ayant une douleur chronique non cancéreuse liée à une arthrose, à une lombalgie chronique ou à une douleur neuropathique diabétique ou post-zostérienne [81].

En raison de l'insuffisance des données, les antalgiques opioïdes ne peuvent en revanche être recommandés pour les douleurs pelviennes chroniques et les douleurs musculosquelettiques (en dehors des lombalgies et lombo-radiculalgies chroniques, des arthroses ou des douleurs neuropathiques). Les antalgiques opioïdes n'ont pas démontré d'efficacité ou n'ont pas été évalués dans les indications suivantes : les céphalées [76], les douleurs pelviennes ou prostatite chronique chez l'homme [94], dans la fibromyalgie [68], l'endométriose [42] et les douleurs pelviennes chroniques de la femme [56].

La revue systématique de *Sehgal et al., 2013* retrouve un taux d'abus des opioïdes allant de 5 % à 26 %. La revue systématique de *Minozzi et al., 2013* portant sur 17 études, soit 88 235 patients, a retrouvé une incidence de dépendance au traitement antalgique opioïde allant de 0 % à 24 % pour des durées de traitement de 6 à 12 mois. La prévalence de la dépendance variait de 0 % à 31 %. Dans la revue systématique de *Vowles et al., 2015*, la fréquence du mésusage est estimée entre 21,7 % et 29,3 % et celle de l'addiction entre 7,8 % et 11,7 %. Les résultats de ces revues scientifiques démontrent clairement le risque important de mésusage et d'addiction lié à l'utilisation aux opioïdes dans le traitement au moyen/long court des douleurs chroniques non cancéreuses. Il est donc recommandé de réaliser une évaluation

biopsychosociale du patient pour rechercher les facteurs de risque de trouble de l'usage ainsi que les co-prescriptions à risque, comme les benzodiazépines ou les gabapentinoïdes. De plus, il est recommandé d'établir avec le patient des objectifs thérapeutiques réalistes et cliniquement pertinents de diminution de l'intensité douloureuse, d'amélioration fonctionnelle ou d'amélioration de la qualité de vie, sans idéaliser les opioïdes pour le patient comme traitement miracle des douleurs chroniques [41].



Algorithme de prise en charge d'un patient ayant une douleur chronique non cancéreuse chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.
source (Haute Autorité de Santé, 2022)

7-2-3. Prise en charge de la douleur chronique cancéreuse

La douleur chez les patients atteints de cancer est souvent présente, particulièrement dans les stades avancés. La douleur cancéreuse est chronique, pénible rendant le quotidien des patients très désagréable, c'est pourquoi sa prise en charge constitue l'un des quatre soins socles du panier de soins oncologiques de support auxquels tout patient est en droit d'avoir accès. Selon une étude publiée en 2019 par "Institut de cancérologie de l'Ouest" en France ; la situation de cancer actif, 50 % des patients présentent une douleur modérée à sévère. En rémission, cela concerne 25 % des patients. Une composante neuropathique est retrouvée pour 20 à 40% des patients avec un cancer actif et 20 à 30 % des patients en rémission. En tenant compte des obstacles connus au soulagement de la douleur cancéreuse et des taux d'échecs des traitements pharmacologiques de première ligne, il est possible d'estimer la population de patient présentant une douleur complexe entre 10 à 18 % des patients avec un cancer actif et entre 10 à 20 % des patients en rémission [27].

En mai 2016, la "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) a publié une déclaration de principe sur le traitement opioïde qui, entre autres, soulignait les besoins uniques en matière de gestion de la douleur des patients atteints de cancer, en particulier ceux dont la maladie est avancée. Dans sa déclaration de politique et son mémoire, l'ASCO souligne les principes fondamentaux permettant d'équilibrer les préoccupations de santé publique et les besoins des patients. En novembre 2016, la Chambre des délégués de l'Association médicale américaine (AMA) a voté à une écrasante majorité pour adopter la résolution dirigée par l'ASCO : garantir l'accès des patients atteints de cancer aux médicaments contre la douleur. En bref, la résolution indiquait que l'AMA plaidera contre les limites de prescription arbitraires qui restreignent l'accès au traitement de la douleur médicalement nécessaire des patients atteints de cancer. Plus récemment, en novembre 2018, la Chambre des délégués de l'AMA a également adopté une résolution tardive soutenue par l'ASCO affirmant que

certain patients peuvent bénéficier de la prise de doses plus élevées d'analgésiques opioïdes que celles généralement recommandées par les "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) et a appelé l'AMA à travailler avec le CDC pour offrir une certaine flexibilité dans l'interprétation des directives de prescription d'opioïdes du CDC. Les directives du CDC ne doivent être interprétées que comme des conseils et ne doivent pas être mal appliquées pour finalement limiter l'accès des patients à ces médicaments et potentiellement provoquer une discipline professionnelle des médecins [89].

La mise en place d'un traitement opioïde chez les patients cancéreux suit toujours les recommandations de l'OMS de 1997 [84]. La première doit consister à déterminer si le douleur est :

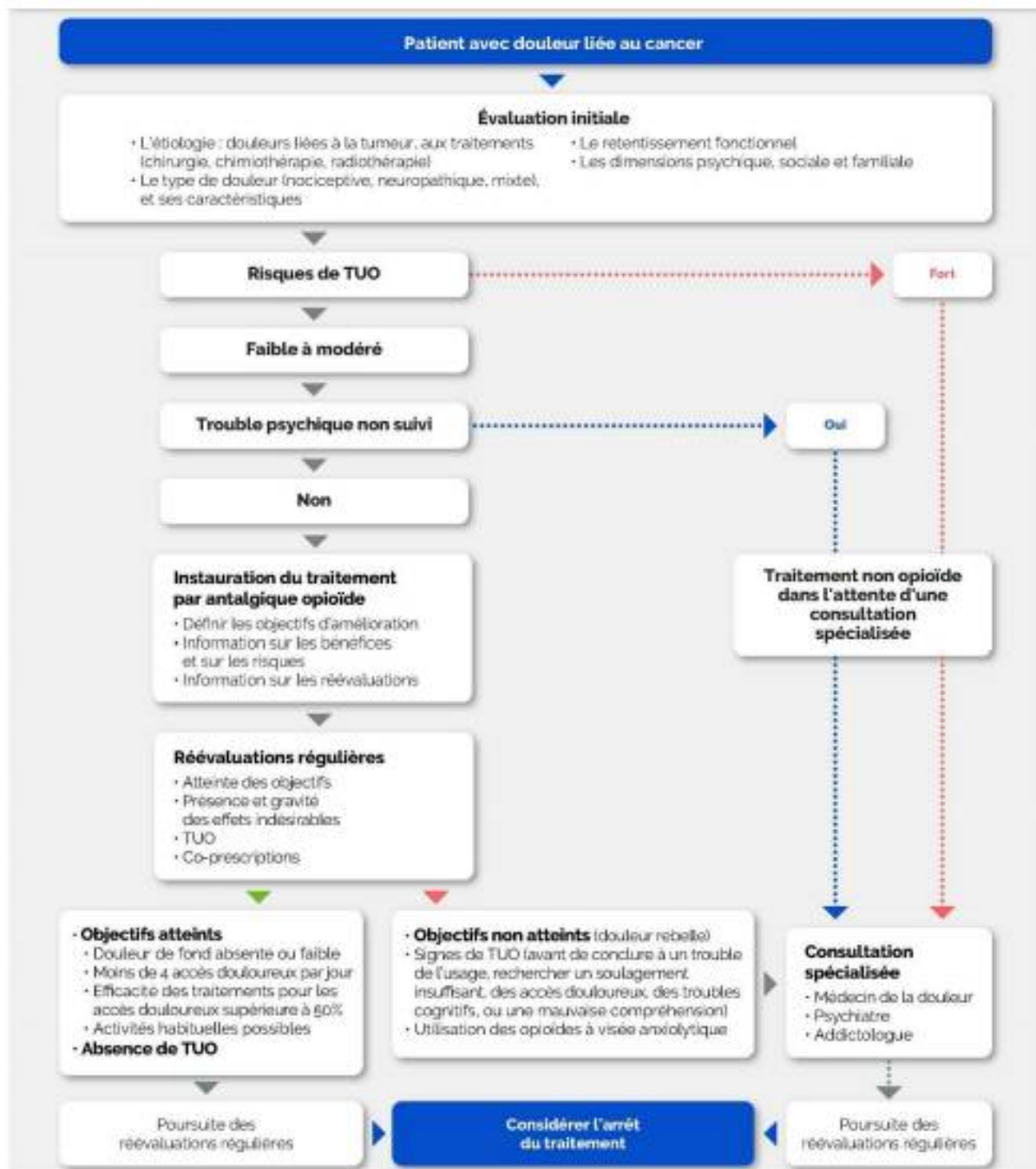
- directement causée par le cancer lui-même, associée au cancer, consécutive au traitement anticancéreux ou due à un trouble associé d'une autre nature
- correspond à un syndrome spécifique
- de type nociceptif, neuropathique ou mixte (nociceptive et neuropathique)

Pour des raisons pratiques, l'OMS classe les analgésiques opioïdes dans le cadre du traitement de la douleur cancéreuses en : "opioïdes convenant pour les douleurs minimales à modérées" et "opioïdes convenant pour les douleurs modérées à sévères". Cette distinction, bien que arbitraire, s'explique par l'existence d'un effet plafond et correspond également aux habitudes de prescription. Afin de tirer profit des opioïdes, plusieurs facteurs doivent être pris en compte :

- Existence d'un traitement préalable par les opioïdes
- Intensité et nature de la douleur
- Age du patient
- Degré d'extension du cancer
- Existence d'une maladie concomitante

Chaque cas clinique est différent et chaque patient réagit différemment aux traitements, c'est pourquoi il faut toujours adapter le médicament opioïde et sa dose au cas par cas. Il n'existe pas de doses standards à recommander. Toutefois la stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception reste globalement pertinente sur les points suivants :

- ★ privilégier la voie orale pour tous les analgésiques opioïdes
- ★ prise à intervalles réguliers, jamais subordonnée par le patient
- ★ prescription personnalisée : la dose analgésique est celle qui soulage la douleur, pouvant alors varier grandement (exp. pour la morphine en per os de 5 mg à 1000 mg)
- ★ choisir les antalgiques selon l'intensité de la douleur :
 - A moins que les douleurs ressenties par le patients soient d'emblée très intenses, il est conseillé de commencer par la prescription d'un médicament non-opioïde et d'adapter la posologie, si nécessaire, jusqu'au maximum de la dose recommandée
 - Si le médicament non-opioïde ne soulage pas suffisamment de la douleur ou ne suffit plus à obtenir ce soulagement, il est recommandé d'ajouter un opioïde en supplément
 - Si un opioïdes destiné à traiter des douleurs minimales à modérées (exp. codéine) ne suffit plus à soulager la douleur, il devrait être remplacé par un opioïde adapté aux douleurs modérées à sévères (exp. morphine)
- ★ prescription avec un constant souci du détail : il est essentiel de noter continuellement la réponse au traitement afin d'en optimiser l'efficacité tout en réduisant autant que possible les effets indésirables.



Algorithme de prise en charge d'un patient ayant une douleur chronique liée à un cancer chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.
source (Haute Autorité de Santé, 2022)

7-3. Concernant la durée de prescription des opioïdes

Aux Etats Unis, un Guideline pour un bonne prescription des opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, a été publié en 2016 [32]. Voici certaines recommandations proposées pour un traitement opioïde prévu au long cours :

- Lors de l'instauration d'un traitement opioïde pour la douleur chronique, les cliniciens doivent prescrire des opioïdes à libération immédiate plutôt que des opioïdes à libération prolongée/longue durée d'action.
- Lorsqu'ils commencent un traitement par opioïdes, les cliniciens doivent prescrire la dose efficace la plus faible. Les cliniciens doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent des opioïdes, quelle que soit la posologie, doivent réévaluer soigneusement les preuves des avantages et des risques individuels lorsqu'ils augmentent la posologie à ≥ 50 équivalents milligrammes de morphine (EMM)/jour, et doivent éviter d'augmenter la posologie à ≥ 90 EMM/jour ou justifier soigneusement une décision de titrer la posologie à ≥ 90 EMM/jour.
- L'utilisation à long terme des opioïdes commence souvent par le traitement de la douleur aiguë. Lorsque les opioïdes sont utilisés pour une douleur aiguë, les cliniciens doivent prescrire la dose efficace la plus faible d'opioïdes à libération immédiate et ne doivent pas prescrire une quantité supérieure à celle nécessaire pour la durée prévue de la douleur suffisamment grave pour nécessiter des opioïdes. Trois jours ou moins seront souvent suffisants ; plus de sept jours seront rarement nécessaires.

Étant donné que la dépendance physique aux opioïdes est une réponse physiologique attendue chez les patients exposés aux opioïdes pendant plus de quelques jours, limiter le nombre de jours de prescription d'opioïdes devrait également minimiser la nécessité de réduire progressivement les opioïdes pour prévenir les

symptômes de sevrage pénibles ou désagréables. Les experts ont noté que plus de quelques jours d'exposition aux opioïdes augmentent de manière significative les risques de dépendance, que chaque jour d'utilisation inutile d'opioïdes augmente la probabilité de dépendance physique sans ajouter de bénéfice, et que les prescriptions avec moins de jours d'approvisionnement minimiseront le nombre de pilules disponibles pour un détournement involontaire ou intentionnel.

Pour la douleur aiguë, la HAS recommande dans une publication de 2022 de prescrire les opioïdes à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte possible et au maximum pour 14 jours, tout en précisant que les médicaments opioïdes ne sont jamais recommandés dans les cas de céphalées et de crises migraineuses, quelle que soit l'intensité de la douleur. Il est également recommandé d'informer et de sensibiliser les patients tout au long de la prise en charge de la douleur aiguë, de façon à réduire le risque de troubles de l'usage, en abordant les éléments suivants :

- Le respect de la prescription (doses, voie d'administration, horaires de prise et durée de traitement) ;
- Les effets indésirables les plus fréquents ;
- Le risque de craving ;
- Le risque de surdose en cas de modification du traitement ou d'un usage hors prescription ;
- Les signes d'alerte précoce en cas de surdose et la conduite à tenir dans ce cas (le kit de naloxone et ses modalités d'utilisation) ;
- La nécessité de ne pas constituer de réserve de médicament opioïde ;
- L'importance de ne pas donner son traitement opioïde à une autre personne.

7-4. Concernant la prévention des effets secondaires liés aux opioïdes Constipation

La constipation est l'effet indésirable le plus courant de l'utilisation chronique d'opioïdes. Des traitements prophylactiques sont essentiels pour minimiser cette complication dont plusieurs patients se plaignent au quotidien. Une enquête multinationale menée sur des patients aux États Unis et en Europe, basée sur Internet, a été conçue pour évaluer la prévalence, la fréquence, la gravité et l'impact de la dysfonction intestinale induite par les opioïdes, chez les patients recevant un traitement opioïde pour des douleurs chroniques et prenant des laxatifs. Au total, 322 patients prenant quotidiennement des opioïdes par voie orale et des laxatifs ont rempli le questionnaire ; les effets secondaires induits par les opioïdes les plus fréquents étaient la constipation (81 %) et l'effort pour aller à la selle (58 %) [11].

Les opioïdes ont divers effets sur le tractus gastro-intestinal, notamment une diminution de la motilité, des sécrétions et du flux sanguin, ce qui entraîne des selles dures et sèches. Les effets constipants des opioïdes sont considérés comme étant dose-dépendants, et une tolérance à ce symptôme se développe rarement. L'objectif commun du traitement prophylactique est de permettre aux patients d'aller à la selle tous les un à deux jours. Pour cela, des traitements non médicamenteux, tels que l'augmentation de l'apport en liquides et en fibres alimentaires, l'augmentation de l'activité physique et l'établissement d'une routine de passage à la selle, doivent être mis en œuvre pour minimiser le risque de constipation.

La monothérapie avec des émoullients fécaux est considérée comme inefficace, et l'utilisation d'un laxatif est souvent nécessaire. Il n'existe pas d'études montrant la supériorité d'un laxatif sur un autre. Toutefois les laxatifs tels que les agents osmotiques (macrogol) et les stimulants (bisacodyl, picosulfate et séné) sont de bons choix de première ligne dans la prise en charge de la constipation induite par les

opioïdes. Les sucres non absorbables, tels que le lactulose, peuvent être fermentés dans le côlon et exacerber les ballonnements et la distension dans les cas de constipation induite par les opioïdes ; ils doivent donc être évités [35].

La prescription systématique de laxatifs pour la prophylaxie et le traitement de la dysfonction intestinale induite par les opioïdes chez les patients cancéreux est recommandée par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et par le Consensus d'experts européens, qui indique que le traitement prophylactique de la constipation induite par les opioïdes avec des laxatifs peut être envisagé, bien que des preuves supplémentaires soient nécessaires. Les laxatifs se sont avérés efficaces pour gérer la constipation fonctionnelle, mais la constipation induite par les opioïdes et la constipation fonctionnelle ont des mécanismes physio-pathologiques différents. Les laxatifs peuvent faciliter la défécation par des effets localisés dans le côlon, mais ils ne s'attaquent pas directement à l'ensemble des mécanismes sous-jacents de la constipation induite par les opioïdes. Il existe des preuves limitées de l'efficacité des laxatifs dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes [73].

L'échec du traitement laxatif peut être objectivé par l'index de la fonction intestinale ou "Bowel Function Index" (BFI). Il est déterminé par un score BFI supérieur à 30 points.

Score BFI (Bowel function index)

Questions:

1. Facilité à déféquer au cours des 7 derniers jours, selon l'évaluation qui en est faite par le patient (à l'aide d'une échelle analogique numérique): 0 = facile/aucune difficulté, 100 = extrême difficulté
 2. Sensation d'évacuation incomplète des selles au cours des 7 derniers jours, selon l'évaluation qui en est faite par le patient (à l'aide d'une échelle analogique numérique): 0 = aucune, 100 = très forte
 3. Sensation de constipation au cours des 7 derniers jours, selon l'évaluation qui en est faite par le patient (à l'aide d'une échelle analogique numérique): 0 = aucune, 100 = très forte
- Les scores plus élevés indiquent une détérioration de la fonction intestinale. Les questions portent sur les 7 derniers jours. Un changement du score BFI supérieur à 12 points est considéré comme important sur le plan clinique.

En cas d'échec du traitement prophylactique par laxatif, plusieurs directives thérapeutiques récentes recommandent de prendre en compte les thérapies basées sur les antagonistes des récepteurs μ -opioïdes à action périphérique (PAMORA), lors de l'instauration d'un traitement opioïde ou chez les patients souffrant de constipation induite par les opioïdes et ne répondant pas aux laxatifs. L'objectif du traitement par PAMORA est de rétablir la fonction intestinale. Les PAMORA se lient exclusivement aux récepteurs μ -opioïdes périphériques en évitant l'union des opioïdes à ces derniers. Les mécanismes d'action thérapeutique impliquent une liaison sélective et compétitive du médicament aux récepteurs μ -opioïdes entériques. Les PAMORA sont la meilleure option thérapeutique pour soulager les symptômes de l'ICO sans affecter l'analgésie centrale [73]. Les PAMORA disponibles comprennent la naltrexone, l'alvimopan, la méthyl-naltrexone, le naloxegol et la naldemedine. Tous les PAMORA ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'OIC [61].

Dans certains cas, il peut être utile de changer d'opioïde ou de modifier la voie d'administration. Par exemple, le tapentadol, un agoniste opioïde mixte et un inhibiteur du recaptage de la noradrénaline, est associé à moins de constipation que l'oxycodone [10]. De plus, l'incidence de la constipation induite par les opioïdes peut être numériquement moindre avec des préparations transcutanées de fentanyl par rapport à des doses équipotentes de morphine orale [109].

Nausées

Des nausées ont été signalées chez environ 25 % des patients traités par des opioïdes ; des mesures prophylactiques ne sont généralement pas nécessaires au début du traitement. Les nausées provoquées par les opioïdes sont généralement transitoires ; cependant, un traitement doit être disponible si des nausées et des vomissements importants apparaissent. Les mécanismes de la nausée peuvent inclure une stimulation directe de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs (ZDC), une réduction de la motilité gastro-intestinale ou une sensibilité vestibulaire accrue. La compréhension de ces mécanismes aidera les médecins à choisir des agents antiémétiques pour cibler la cause sous-jacente. Le choix de l'antiémétique dépendra des caractéristiques du patient, notamment des maladies concomitantes et de la probabilité d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Les options disponibles comprennent les antihistaminiques, les antipsychotiques, le métoprolole (neuroleptique antiémétique et stimulant de la motricité du tube digestif) et les antagonistes de la sérotonine. Ces agents sont utilisés seuls ou en association. Il n'y a pas de bénéfice clinique prouvé d'un antiémétique par rapport à un autre, hors, la compréhension du mécanisme potentiel des nausées induites par les opioïdes doit être prise en compte dans le choix [79] (*Néron, 2002, 60*).

▪ *Effets sur le système nerveux central*

La sédation et la diminution de la cognition sont des exemples d'effets indésirables sur le SNC associés à l'utilisation des opioïdes. La plupart de ces effets sont transitoires, mais certains patients ont besoin d'un traitement supplémentaire pour les aider à faire face aux effets indésirables. Une première étape consiste à identifier et à éliminer les médicaments inutiles qui peuvent aggraver la sédation ou la fonction cognitive sous-jacente. L'incidence rapportée de la sédation se situe entre 20% et 60%. Elle se manifeste généralement lors de l'instauration d'un traitement opioïde ou lors d'une augmentation de la dose. La gestion pharmacologique de la sédation par l'utilisation de psychostimulants peut être envisagée, bien que les données soutenant leur utilisation manquent dans les essais cliniques, de plus, les effets secondaires potentiels des psychostimulants justifient une prescription judicieuse dans ce contexte. Des changements cognitifs peuvent se manifester, en particulier chez les patients qui présentent déjà un dysfonctionnement cognitif au départ. Comme pour la sédation, cet effet indésirable semble être lié à l'initiation d'un opioïde ou à l'augmentation de la dose. La confusion persistante est souvent aggravée en présence d'une infection, d'une déshydratation, d'anomalies métaboliques ou d'un cancer avancé. Le traitement des troubles cognitifs peut impliquer l'utilisation d'antipsychotiques, la plupart des preuves étant basées sur l'expérience clinique de la gestion du délire chez les patients médicalement malades [108].

▪ *Dépression respiratoire*

La dépression respiratoire est un effet pharmacologique dose-dépendant bien connu des morphiniques, redoutée par 57,7% des médecins ayant participé à notre étude. Elle est la résultante d'actions à plusieurs niveaux : dépression du contrôle central de la respiration, hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures avec préservation de la force diaphragmatique à l'origine de respiration paradoxale et d'apnées obstructives, et l'inhibition du sommeil paradoxal. La conséquence de ces

effets respiratoires est une hypoxémie et une hypercapnie voire un arrêt respiratoire. Il est important de comprendre que la dépression respiratoire morphinique est infraclinique dès les plus faibles doses analgésiques, pouvant devenir clinique si survient un facteur favorisant intercurrent comme un trouble de vigilance ou l'administration incontrôlée d'un sédatif. La prévention des effets respiratoires des morphiniques peut se résumer aux principes suivants [22] :

- Ne pas créer d'hyperalgésie morphinique postopératoire à l'origine de tolérance aiguë morphinique. Cela se produit suite à l'administration de doses élevées de morphiniques en peropératoires. Or les patients restent toujours aussi sensibles aux effets indésirables des morphiniques comme la sédation excessive et la dépression respiratoire
- Titrer les malades en morphine en cas de douleur aiguë sévère : l'effet maximal de la morphine IV sur le niveau de douleur et la respiration n'est obtenu qu'à 1 heure, bien que le début du soulagement puisse être rapide. Il faut donc rester vigilant quant à une apnée pouvant apparaître 1 heure après la fin de la titration, malgré un suivi parfait de la procédure d'administration de la morphine en titration IV.
- Anticiper l'administration des analgésiques non morphiniques dès le peropératoire. En effet, de nombreux analgésiques non opioïdes comme le paracétamol, les AINS, les inhibiteurs de COX-2, le néfopam, la kétamine, et les anesthésiques locaux ont un effet antihyperalgésique, leur administration peropératoire permet de développer de la « preemptive anti-hyperalgésia », ce qui facilitera la prise en charge de la douleur postopératoire à l'opposé des morphiniques qui créent de la « preemptive hyperalgésia » [104].

- Développer l'analgésie multimodale. Elle permet de réduire les doses de morphiniques et dans certains cas les niveaux de douleur et les effets indésirables des morphiniques. C'est le cas notamment des AINS vis-à-vis des nausées et vomissements morphiniques.
- Ne pas utiliser de débit de base IV pour la PCA IV (analgésie autocontrôlée par le patient). Car non seulement, un débit continu associé au mode bolus de la PCA IV chez les patients naïfs vis-à-vis des opioïdes n'améliore pas la qualité d'analgésie et ne diminue pas le nombre de bolus, mais, en plus, il a été montré dans plusieurs études que le débit continu augmente le risque de dépression respiratoire ainsi que le nombre et les durées de désaturation artérielle en O₂ [101]
- Anticiper et surveiller les malades à risque de dépression respiratoire morphinique :
 - Les syndromes d'apnée du sommeil
 - L'obésité morbide (BMI > 45)
 - L'insuffisance respiratoire chroniques
 - L'insuffisance rénale
 - Les hypovolémies
 - Les traumatismes crâniens
 - Les patients somnolents en postopératoire
 - L'administration non réfléchie de benzodiazépines en postopératoire
 - L'âge avancé
 - L'existence d'une tolérance aux opioïdes en préopératoire

7-5. Concernant la prise en charge de l'intoxication aux opioïdes

Selon l'OMS, il existe un certains facteurs de risque de surdose d'opioïdes, parmi lesquels les suivants :

- trouble lié à la consommation d'opioïdes ;
- consommation d'opioïdes par injection ;
- reprise de la consommation d'opioïdes après une période d'abstinence prolongée (par exemple après une désintoxication, une période d'incarcération ou l'arrêt d'un traitement) ;
- consommation d'opioïdes soumis à ordonnance sans supervision médicale ;
- prescription d'une posologie élevée (plus de 100 mg de morphine ou équivalent par jour) ;
- consommation d'opioïdes en association avec de l'alcool ou d'autres substances ou médicaments inhibant la fonction respiratoire, tels que des benzodiazépines, des barbituriques, des anesthésiques et certains analgésiques ; et
- problèmes de santé concomitants comme l'infection à VIH, des maladies du foie ou des poumons ou des problèmes de santé mentale.
- Les hommes, les personnes âgées et les personnes qui ont un faible statut socioéconomique sont davantage exposés au risque de surdose d'opioïdes que les femmes, les jeunes et les personnes qui jouissent d'un statut socioéconomique plus élevé.

La mort d'une victime de surdose d'opioïdes peut être évitée si on lui applique les règles de secourisme élémentaires et lui administre rapidement de la naloxone. La naloxone est un antidote qui, à condition d'être administré à temps, inverse les effets d'une surdose d'opioïdes. Elle n'a pratiquement aucun effet sur les personnes qui n'ont pas pris d'opioïdes.


L'accès à la naloxone est généralement limité aux professionnels de la santé. Dans de nombreux pays, la disponibilité de la naloxone reste limitée même en milieu médical, notamment dans les ambulances. En revanche, dans certains pays, la naloxone est déjà disponible sans ordonnance en pharmacie. Plusieurs pays (Australie, Canada, Italie, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord et Ukraine) ont autorisé la vente libre de la naloxone et commencé à la diffuser activement au sein des communautés. L'OMS recommande que la naloxone soit mise à la disposition des personnes susceptibles d'être témoins d'une surdose d'opioïdes et que ces personnes soient formées à la prise en charge des surdoses. En cas de surdose présumée d'opioïdes, le personnel de première intervention doit se concentrer sur la prise en charge des voies respiratoires, l'assistance respiratoire et l'administration de naloxone. Une fois la naloxone administrée et la victime réanimée, son niveau de conscience et sa respiration doivent être surveillés de près jusqu'à son rétablissement complet. En 2016, une initiative intitulée « Stop Overdose Safely (SOS) » a été lancée dans le cadre du Programme ONUDC-OMS sur le traitement de la pharmacodépendance et les soins connexes, dans le but d'offrir des formations permettant de reconnaître le risque de surdose et d'administrer les soins d'urgence en cas de surdose. Dans le cadre de cette initiative, une étude multisite sur la prise en charge communautaire des surdoses d'opioïdes a été réalisée en 2019 et 2020 au Kazakhstan, au Kirghizistan, au Tadjikistan et en Ukraine. Environ 40 000 kits de naloxone ont été distribués, plus de 14 000 personnes ont été formées dans le cadre du projet et 90 % environ des participants qui ont été témoins d'une surdose ont indiqué qu'ils utilisaient de la naloxone.

La surdose dépend de l'opioïde consommé, de la dose, des consommations associées (alcool, benzodiazépines), de la voie d'administration (inhalation, injection, etc.). Elle peut être due à une dose trop forte ainsi qu'à une baisse de tolérance après une période d'arrêt (sortie d'hospitalisation ou de prison sont des situations à risque).

La surdose aux opioïdes est une urgence vitale. Dans un contexte de consommation d'opioïdes et compte tenu des risques d'aggravation de la situation, il faut penser à une surdose quand la personne présente :

- des troubles de la conscience ou une inconscience ;
- une respiration faible, irrégulière ou absente : moins de 10 respirations par minutes ;
- myosis ;
- des lèvres bleues.

La naloxone est indiquée dans le traitement des surdoses aux opioïdes. Son délai d'action varie de quelques secondes à quelques minutes. Son effet est de courte durée (20-90 min). Les opioïdes ayant une durée d'action plus longue, il y a donc un risque d'un "effet rebond" des opioïdes pouvant nécessiter une nouvelle administration de naloxone.

Kit de naloxone en spray nasal Nalscuc®	Kit naloxone injection intra- musculaire (IM) Prenoxad®
 <ul style="list-style-type: none"> • Administrez une dose de naloxone dans chaque narine (une dose = un spray nasal à usage unique) ; • Notez l'heure d'administration de naloxone ; • Vérifiez la respiration après 3-5 minutes : en l'absence d'effet sur la respiration, administrez une nouvelle dose dans chaque narine ; <p>Si la personne respire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Position Latérale de Sécurité (PLS). <p>Si la personne ne respire pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestes de premiers secours⁽¹⁴⁾ : massage cardiaque. • Attendez l'arrivée des secours. 	 <p>Si la personne respire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Position Latérale de Sécurité (PLS) ; • Administrez une dose de naloxone IM (jusqu'à la 1^{ère} ligne noire) ; • Répétez l'injection d'une dose de naloxone IM toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'arrivée des secours ou une reprise de conscience. <p>Si la personne ne respire pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestes de premiers secours (cf. Annexes) : massage cardiaque • Administrez une dose de naloxone IM (jusqu'à la 1^{ère} ligne noire) ; • Alternez les gestes de premier secours et l'administration de naloxone IM jusqu'à l'arrivée des premiers secours ou la reprise de conscience.

7-6. Prise en charge d'un mésusage des antalgiques opioïdes de prescription

Les situations de MOP isolé correspondent le plus souvent à des cas de prises itératives de fortes doses d'opioïdes, dans un but différent de l'indication antalgique du traitement ; un but anxiolytique, hypnotique, ou bien une recherche de plaisir ou d'apaisement du craving. Les situations de MOP isolés devraient systématiquement être adressées pour évaluation vers un centre de la douleur ou bien un centre d'addictologie et bénéficier d'un avis psychiatrique pour identifier ce qui sous-tend la recherche par le patient de cet effet renforçant. En l'absence de critère de dépendance aux opioïdes, la prescription pourrait théoriquement être interrompue sans entraîner de

symptômes de sevrage. Néanmoins, l'arrêt immédiat de l'opioïde est susceptible d'entraîner un arrêt de suivi du patient et une poursuite de la recherche de traitement auprès d'autres prescripteurs voire même d'achats au marché noir. Pour ne pas aboutir à un arrêt précipité du traitement chez le sujet, il est donc important de prendre le temps de réévaluer les causes et facteurs de vulnérabilité possiblement en lien avec la situation comme les comorbidité psychiatrique et les autres addictions. Si ces facteurs sont identifiés et correctement pris en charge, il est envisageable que la situation de MOP s'améliore voire disparaisse [96].

Le suivi du patient est essentiel tout au long du traitement. Il est important d'effectuer une réévaluation régulière de l'effet antalgique et de l'efficacité des opioïdes. Il s'agit d'établir avec le patient des objectifs clairs et réalisables. Des étapes importantes du traitement doivent être expliquées au patient pour assurer le respect des règles de prescription, comme le franchissement d'un palier de dose, la persistance de la douleur au-delà d'un temps prédéfini ou un changement de classes médicamenteuses. Des signes de MOP doivent systématiquement être recherchés à chaque consultation. En se référant à l'échelle "Prescription Opioid Misuse Index" (POMI) les signes à rechercher sont : une augmentation volontaire des doses par le patient sans explications cliniques, le non-respect de la fréquence de prises, le refus systématique d'envisager d'autres traitements antalgiques non-opioïdes, le recours à plusieurs prescripteurs qui évoque un patient se retrouvant souvent à cours de traitement, ou encore l'usage détourné des opioïdes pour le soulagement d'autres symptômes tels que l'insomnie ou l'anxiété. Les signes de sevrage aux opioïdes sont également à investiguer puisqu'ils signent l'installation d'une dépendance. Il faut impérativement rechercher des signes d'intoxication traduisant un surdosage aux opioïdes, ce qui doit pousser les médecins à réagir vite pour mettre le patient en conditions voire administrer la naloxone le plus tôt possible, en transférant le malade soit en centre d'addictologie, en hôpital psychiatrique ou en service d'urgence. Au-

delà de la surmortalité induite, les situations de MOP et DOP peuvent entraîner ou exacerber de nombreux autres troubles. C'est en particulier le cas des troubles psychiatriques, par exemple l'anxiété, ou la dépression, et les troubles du sommeil dont les troubles respiratoires nocturnes qui peuvent être provoqués ou aggravés par une situation de MOP/DOP.

7-7. Prise en charge d'une situation de dépendance aux opioïdes en médecine de ville

S'il n'existe pas de douleur résiduelle, il est possible que le traitement opioïde ait été laissé plus longtemps que nécessaire. Dans ce cas, il est recommandé de proposer une réduction lente et planifiée de la dose d'opioïde qui peut être entreprise en médecine générale. Néanmoins, il n'existe pas de stratégie d'arrêt par diminution progressive réellement validée et les protocoles restent actuellement très empiriques. Il existe par ailleurs un risque que des douleurs de sevrage surviennent au cours de ce processus, surtout si la baisse de dose est trop rapide. Il est important de prévenir initialement le patient que la survenue de telles douleurs ne signifie pas que le traitement est nécessaire et doit être maintenu, mais qu'il a entraîné un état de dépendance dont les signes de sevrage peuvent se manifester par des douleurs. En général, en l'absence de critères de MOP, les protocoles de réduction progressive de doses se déroulent convenablement et permettent à terme l'arrêt du traitement opioïde.

S'il existe des douleurs résiduelles, il est important de reconsidérer l'indication douloureuse pour laquelle l'opioïde a été prescrit. La mise en place de mesures pharmacologiques et/ou non pharmacologiques visant à soulager la douleur du patient doit être un préalable à toute stratégie de réduction de posologie de l'opioïde. Si plusieurs tentatives de réduction de posologies du médicament opioïde se sont soldées par un échec en cas de DOP isolée, il peut être envisagé de changer le médicament opioïde, et choisir une molécule dont la diminution de dose est plus facile. Il n'existe

pas encore de schéma validé dans ce cas de figure, et le choix des molécules utilisées varie en fonction des spécialités et des pratiques. La prise en charge d'une situation mixte de MOP et DOP nécessite de cibler aussi bien le problème de la perte de contrôle de l'usage d'opioïdes que celui du risque du syndrome de sevrage. En pratique, il est préférable que toute situation mixte de MOP/DOP soit adressée à un centre de la douleur et/ou un centre d'addictologie. Ces deux types de structures devraient se coordonner pour définir une stratégie de prise en charge globale et homogène des douleurs et des problèmes d'addiction [96].



Méthodologie



Notre enquête est une étude pharmaco-épidémiologique, descriptive et transversale, basée sur un hétéro-questionnaire anonyme de 38 questions adressé aux prescripteurs. Le choix d'un outil strictement anonyme présente comme avantage une évaluation directe des pratiques des médecins en supprimant les intermédiaires, diminuant la possibilité de biais d'interprétation. Le questionnaire a été divisé en 4 parties :

- Huit questions portant sur les caractéristiques socio-démographiques
 - Treize questions concernant les modalités de prescription des opioïdes
 - Neuf questions abordant les motifs de réticence à la prescription des opioïdes
 - Huit questions s'intéressant aux principes de prévention de l'addiction aux opioïdes
- **Population étudiée** : Le questionnaire a été rempli par un total de 123 médecins praticiens prescripteurs d'opioïdes
 - Les critères d'inclusion ont été :
 - Être médecin exerçant sur le territoire marocain
 - Être médecin généraliste, spécialiste ou résident
 - Les critères d'exclusion
 - Être médecin exerçant hors du Maroc
 - Être médecin dentiste, interne ou faisant fonction d'interne
 - **Durée** : La collecte des données s'est étendue sur une période de 6 mois à savoir de Mars 2022 à Août 2022.
 - **Lieu** : La distribution du questionnaire s'est faite

- de main à main, à la rencontre des médecins sur leurs lieux de travail respectifs à Rabat, Casablanca et Tanger
- par voie électronique via un partage du questionnaire entre les médecins sollicités sur différents réseaux sociaux
- ***Instrument utilisé*** : L'étude a été réalisée via
 - le logiciel Google Forms pour la création du sondage et la collecte des données du questionnaire
 - le logiciel Excel pour l'analyse statistique des données récoltées et leur conversion en tableaux ou graphiques
- ***Objectifs de l'étude***
 - Reconnaître les modalités de prescription des antalgiques opioïdes auprès des médecins praticiens marocains
 - Evaluer la prise de conscience des médecins praticiens marocains face à cette situation critique d'épidémie mondiale de l'addiction aux opioïdes
 - Évaluer la concordance des pratiques de prescription d'opioïdes par les médecins praticiens aux recommandations scientifiques mises en vigueur
 - Identifier les potentielles réticences des médecins au recours à la prescription d'opioïdes
 - Apprécier les connaissances des médecins dans l'emploi des antalgiques opioïdes et dans les risques de leur mésusage
 - Pouvoir proposer des axes pour l'amélioration et la réactualisation des connaissances en termes recommandations scientifiques sur l'utilisation des antalgiques opioïdes



Résultats



1. LES CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

1-1. Age, sexe et expérience professionnelle

Notre échantillon est composé de 53,7% (n=66) de femmes et 46,3% (n=57) d'hommes. Les tranches d'âge étaient différentes ce qui aurait comme avantage une représentation éclectique multi-générationnelle. La plus large tranche d'âge était celle des 41-50 ans avec 26% (n=32) du taux de réponses, suivis à égalité par les tranches d'âge de 31-40 ans (n=24) et 51-60 ans (n=24) avec respectivement 19,5% du taux de réponses, suivi des médecins de plus de 60 ans avec 17,9% (n=22) et enfin les médecins de moins de 30 ans avec 17,1% (n=21).

La durée de l'exercice professionnel est aussi variable. La durée d'expérience la plus rencontrée dans notre questionnaire était de 11-20 ans avec 28,5%(n=35) du taux de réponses, 21-30 ans 26,8% (n=33), inférieure à 5 ans 20,3% (n=25), plus de 30 ans 13,8% (n=17) et en dernier les médecins avec une durée d'expérience entre 5-10 ans 10,6% (n=13).

Tableau 1: Tranche d'âge des participants

Âge	% (n)
41-50 ans	26.0 % (32)
31-40 ans	19.5% (24)
51-60 ans	19.5 % (24)
plus de 60 ans	17.9 % (22)
Moins de 30 ans	17.1 % (21)

Tableau 2: Sexe des participants

Sexe	% (n)
Féminin	53.7 % (66)
Masculin	46.3 % (57)

Tableau 3: Expérience professionnelle des participants

Expérience	% (n)
11 - 20 ans	28.5 % (35)
21 - 30 ans	26.8 % (33)
Inférieure à 5 ans	20.3 % (25)
Plus de 30 ans	13.8 % (17)
5 - 10 ans	10.6 % (13)

1-2. Professions et spécialités

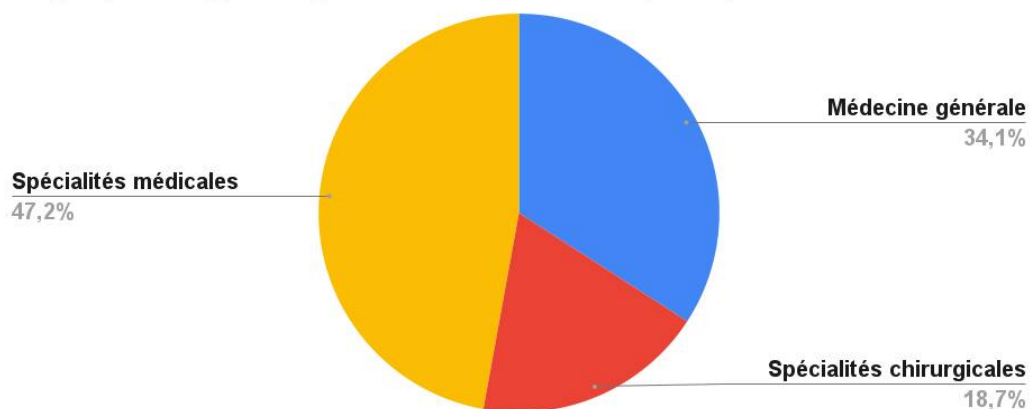
Les participants à notre sondage étaient majoritairement des médecins spécialistes avec 53,7% (n=66) du taux de réponses, suivis par les médecins généralistes avec 35,8% (n=44) et enfin les médecins résidents ont représenté 10,6% (n=13).

Tableau 4: Profession des participants

Profession	% (n)
Médecin spécialiste	53.7 % (66)
Médecin généraliste	35.8 % (44)
Médecin résident	10.6 % (13)

Aussi en ce qui a concerné les spécialités des médecins répondant, nous retrouvons une majorité de spécialités médicales avec 47,2% (n=58) et les spécialités chirurgicales ont représenté 18,7% (n=23).

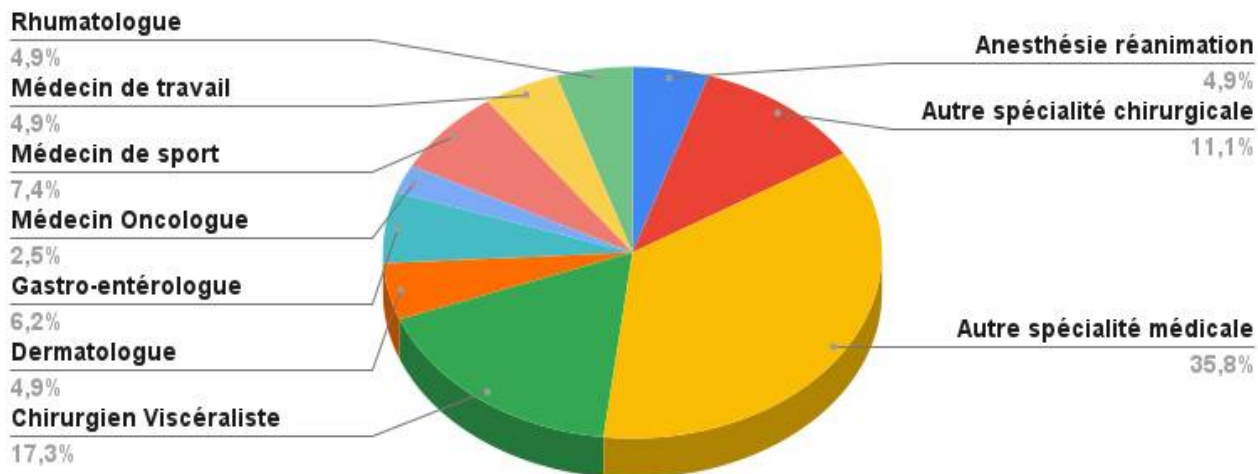
Graphique 1 : Types de profession des médecins participants



Graphique 1: Types des professions des médecins participants

Les spécialités étaient diverses et variées comme le montre le graphique ci-dessous ; un intérêt évident dans la découverte des pratiques prescriptives relatives aux antalgiques opioïdes indépendamment de la spécialisation des médecins répondant.

Graphique 2 : Spécialités des médecins participants



Graphique 2: Spécialités des médecins participants

1-3. Secteurs d'activité et lieux d'exercice

61,2% (n=74) des médecins répondant à notre questionnaire travaillaient dans le secteur public et 38,8% (n=47) dans le secteur privé.

Tableau 5: Secteurs d'activité des participants

Secteur d'activité	% (n)
Public	61.2 % (74)
Privé	38.8 % (47)

Nous avons obtenu une grande majorité de réponses venant de l'espace urbain avec 92,7% (n=114) de réponses contre 7,3% (n=9) venant de l'espace rural. Toutefois le questionnaire a pu être distribué dans plusieurs régions différentes du Maroc pour avoir une vision globale sur la prescription des antalgiques opioïdes par les praticiens de différentes villes ; les régions Rabat-Salé-Kénitra (35,2% n=43) et Casablanca-Settat (34,4% n=42) ont délivré le plus grand nombre de réponses, suivis de la région Tanger-Tétouan-Al Hoceïma (13,9% n=17) puis la région Marrakech-Safi (10,7% n=13) et enfin les autres régions ont représenté 5,7% du nombre total de réponses.

Tableau 6: Lieux d'exercice des participants

Secteur	% (n)
Urbain	92.7 % (114)
Rural	7.3 % (9)

Tableau 7: Régions d'exercice des participants

Régions	% (n)
Rabat-Salé-Kénitra	35.2 % (43)
Casablanca-Settat	34.4 % (42)
Tanger-Tétouan-Al Hoceïma	13.9 % (17)
Marrakech-Safi	10.7 % (13)
Fès-Meknès	2.5 % (3)
Oriental	1.6 % (2)
Beni Mellal-Khénifra	0.8 % (1)
Drâa-Tafilalet	0.8 % (1)

2. MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES

2-1. Le recours aux antalgiques opioïdes

La grande majorité à 94,3% (n=116) des médecins questionnés incluait la prescription d'antalgiques opioïdes dans leur pratique, ce qui est une base solide pour la suite de la compréhension des modalités de prescriptions de ces médicaments. Notre étude s'étant concentré sur 3 principaux opioïdes de prescription, les résultats obtenus ont été comme suit : l'antalgique le plus prescrit par nos participants est la Codéine 87,8% (n=108), suivi du Tramadol 65,9% (n=81) et en dernier le moins utilisé était la Morphine 15,4% (n=19)

Tableau 8: Recours à la prescription d'antalgiques opioïdes

Réponse	% (n)
Oui	94.3 % (116)
Non	5.7 % (7)

2-2. Evaluation de la douleur

Lors de l'initiation du traitement opioïde, 52% (n=64) des médecins ont déclaré avoir recours à une échelle d'évaluation de la douleur pour évaluer son intensité, contre 47,2% (n=58) des médecins qui eux se basent uniquement sur les propos du patient pour estimer l'intensité de cette douleur avant la prescription des antalgiques opioïdes.

En l'occurrence l'échelle d'évaluation de douleur la plus utilisée par les médecins est l'échelle visuelle analogiques EVA (35,8%) suivie de près par l'échelle verbale simple (33,3%), tandis que l'échelle numérique semble la moins populaire (10,6%). Toutefois 20,3% des médecins ont toujours confirmé ne pas utiliser d'échelles d'évaluation de douleur.

L'échelle EVA, étant l'échelle la plus plébiscitée par les médecins, elle constitue une référence permettant de préciser une intensité de douleur pour laquelle les médecins estiment débiter un traitement antalgique opioïde. Les résultats étaient comme suit : sur les 70,5% (n=86) des médecins familiaux avec l'échelle EVA ayant pu fournir une réponse éclairée ; 32% (n=39) ont répondu avoir recours à un traitement opioïde pour une douleur classée intense c'est-à-dire entre 5-7 sur l'échelle EVA, 19,7% (n=24) pour une douleur modérée EVA entre 3-5, 18% (n=22) pour une douleur très intense EVA supérieure à 7 et enfin seulement 0,8% (n=1) pour une douleur d'intensité légère EVA entre 1-3.

Tableau 9: Moyens utilisés par les médecins pour évaluer la douleur du patient

Moyen d'évaluation	% (n)
Échelles d'évaluation de la douleur	52.0 % (64)
Propos du patient à l'interrogatoire uniquement	47.2 % (58)
Examens para-cliniques	0.8 % (1)

Tableau 10: Échelles d'évaluation de la douleur utilisées par les médecins

Echelle d'évaluation de la douleur	% (n)
Echelle visuelle analogique (EVA)	35.8 % (44)
Echelle verbale simple	33.3 % (41)
Je n'utilise pas d'échelles d'évaluation	20.3 % (25)
Echelle numérique	10.6 % (13)

Tableau 11: Intensité de la douleur et recours aux opioïdes basées sur l'échelle d'EVA

Intensité de douleur	% (n)
EVA entre 5-7 : douleur intense	32.0 % (39)
Je n'utilise pas cette échelle	29.5 % (36)
EVA entre 3-5 : douleur d'intensité modérée	19.7 % (24)
EVA supérieure à 7 : douleur très intense	18.0 % (22)
EVA entre 1-3 : douleur d'intensité légère	0.8 % (1)

2-3. Indications thérapeutiques des antalgiques opioïdes

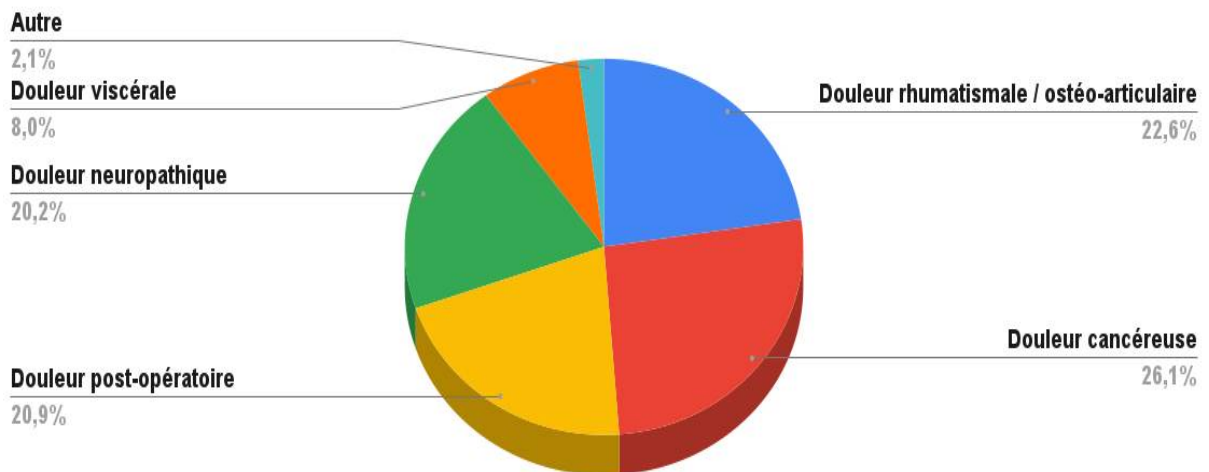
Les antalgiques opioïdes trouvent leur utilité dans plusieurs types de douleurs, qu'elles soient aiguës ou chroniques. En effet, la majorité des médecins (57,7% n=71) rapportent utiliser les opioïdes pour le traitement des douleurs à la fois aiguës et chroniques, 38,2% (n=47) affirment ne les prescrire qu'en cas de douleur aiguë uniquement et seulement 4,1% (n=5) en cas de douleur chronique uniquement.

En ce qui concerne les indications, la pertinence des antalgiques opioïdes est décrite pour plusieurs étiologies comme le démontre le Graphique 4 ; le plus souvent pour le traitement des douleurs cancéreuses (26,1% n=75), des douleurs rhumatismales ou ostéo-articulaires (22,6% n=65), des douleurs post-opératoires (20,9% n=60), des douleurs neuropathiques (20,2% n=58) et enfin des douleurs viscérales (8% n=23). Toutes ces douleurs ayant en commun soit une intensité élevée soit une chronicité avérée, rendant le quotidien des patients difficile et justifiant ainsi le recours à ce type d'antalgiques puissant de palier 2 ou 3. D'autres types de douleur indiqués dans le traitement opioïde ont été rapportés par les médecins tels que les douleurs liées aux infections cervicales ou faciales, les douleurs liées au zona ophtalmique ou encore celles liées au ulcères artériels (2,1% n=6).

Tableau 12: Type de douleur indiqué pour un traitement opioïde

Type de douleur	% (n)
Douleurs aiguës et chroniques	57.7 % (71)
Douleur aiguës	38.2 % (47)
Douleurs chroniques	4.1 % (5)

Graphique 4 : Types de douleur indiqués pour un traitement opioïde



Graphique 3: types de douleur pour un traitement opioïde

2-4. Voies d'administration

La voie d'administration de prédilection des médecins participant est la voie orale avec 92,7% (n=114) des réponses.

Tableau 13: Voie d'administration des antalgiques opioïdes

Voie d'administration	% (n)
Voie orale	92,7% (114)
Voie sous-cutanée	4.1 % (5)
Voie intraveineuse	3.3 % (4)

2-5. Quand utiliser un antalgique opioïde ?

Pour ce qui est du recours aux antalgiques opioïdes, il apparaît que seulement 5,7% (n=7) des médecins affirment les prescrire en première intention alors que la grande majorité affirment ne s'en servir qu'en deuxième intention et après échec thérapeutique des antalgiques de palier 1 (83,7% n=103). Cela démontrerait des réticences voire des craintes de notre population quant à l'utilisation des opioïdes, Notons également que 10,6% (n=13) de nos répondants rapportent utiliser les antalgiques opioïdes en vue d'un renforcement d'un traitement pré-établi par un antalgique de palier 1.

Tableau 14: Indications de recours aux antalgiques opioïdes

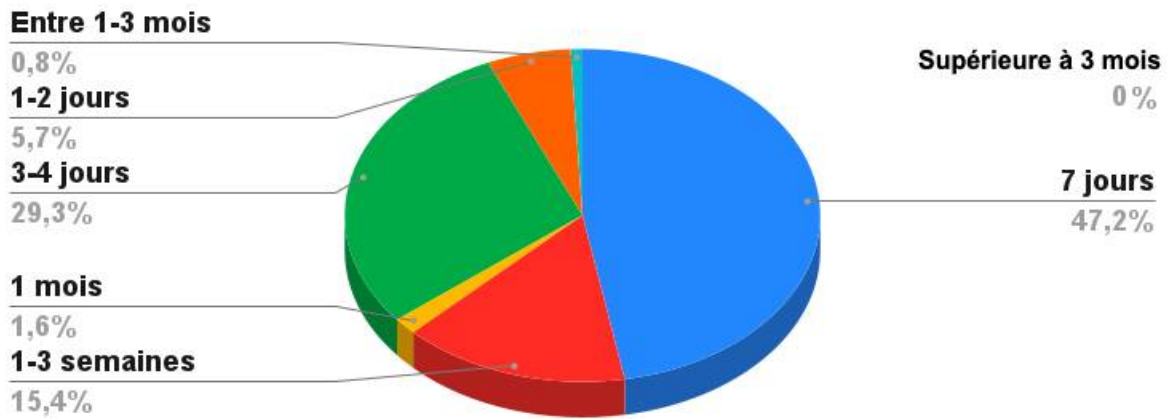
Indications	% (n)
Échec des antalgiques de palier 1	83.7 % (103)
Renforcement d'un traitement antalgique de palier 1	10.6 % (13)
Première intention	5.7 % (7)

2-6. Durée de prescription des antalgiques opioïdes

Questionnés sur leur durée de prescription d'opioïdes établie initialement, nos participants optent en majorité de 47,2% (n=58) pour un traitement de 7 jours, 29,3% (n=36) choisissent de débiter par un traitement de 3-4 jours et 15,4% (n=19) optent pour une période plus allongée de 1-3 semaines. On retrouve également un pourcentage de 5,7% (n=7) de médecins prescrivant initialement les opioïdes pour une très courte durée de 1 à 2 jours, mais rares sont les médecins qui vont au-delà d'un mois de traitement ; seulement 0,8% (n=1) de réponses en faveur d'une durée initiale de traitement entre 1-3 mois et 0% (n=0) de réponses en faveur d'une durée supérieure à 3 mois. Ceci renforce notre idée concernant les réticences potentielles quant à la prescription prolongée des antalgiques opioïdes.

Notons que dans notre questionnaire une réponse de “plus de 3 mois” a été proposée pour la question de la durée initiale du traitement opioïde mais aucun participant ne l'a sélectionné. Cette réponse prend toutefois tout son sens lorsque nous savons que selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (2022), en l'absence de bénéfice clinique, il n'est pas recommandé de poursuivre un traitement par antalgique opioïde au-delà de 3 à 6 mois selon la typologie, quelle que soit la dose prescrite.

Concernant la question “Reconsidérez-vous l'utilité de votre prescription si le traitement opioïde est prescrit pendant plus de 3 mois ?”, on remarque comme il est indiqué dans le Tableau 15, que 34,1% (n=42) des médecins ont répondu ne pas remettre en question l'utilité du traitement opioïde et donc le poursuivre au-delà de 3 mois malgré une éventuelle absence d'utilité ou d'efficacité avérée. A l'inverse 65,9% (n=81) des médecins vont reconsidérer l'utilité de leur traitement opioïde afin d'établir un réel intérêt à le poursuivre au-delà de 3 mois.



Graphique 4: durée de prescription initiale des antalgiques opioïdes

Tableau 15 : Prescription d'un traitement opioïde au delà de 3 mois

Réponse	% (n)
Oui	65.9 % (81)
Non	34.1 % (42)

2-7. Limite d'âge à la prescription d'antalgiques opioïdes

La question de la limite d'âge à la prescription d'antalgiques a divisé les médecins répondants. Les pourcentage de réponses sont proches ; 54,5% ont affirmé prendre en compte l'âge du patient dans la prescription d'opioïdes alors que 45,5% affirment être indifférents à cette variable.

Concernant les médecins ayant une limite d'âge quant à leur prescription, il leur a été proposé de suggérer l'âge limite en question, les réponses ont grandement différé : 43,9% des médecins fixent une limite d'âge inférieure à 60 ans considérant ainsi l'âge avancé comme un facteur de risque de la prescription d'opioïdes; 35,1% estiment correcte de prescrire des antalgiques opioïdes aux patient âgés de plus de 18 ans et 21,1% des réponses incluent une limite d'âge inférieure à 18 ans.

*Tableau 16 : Est-ce que les participants prennent en compte une limite d'âge à la
Tableau 17 : Tableau 18 : prescription d'opioïdes ?*

Réponse	% (n)
Oui	54.5 % (67)
Non	45.5 % (56)

Tableau 19 : Limite d'âge à la prescription d'opioïdes

Âge	% (n)
≥ 60	43.9 % (25)
≥ 18	35.1 % (20)
< 18	21.1 % (12)

3. RÉTICENCES À LA PRESCRIPTION

3-1. Perspectives et réticences

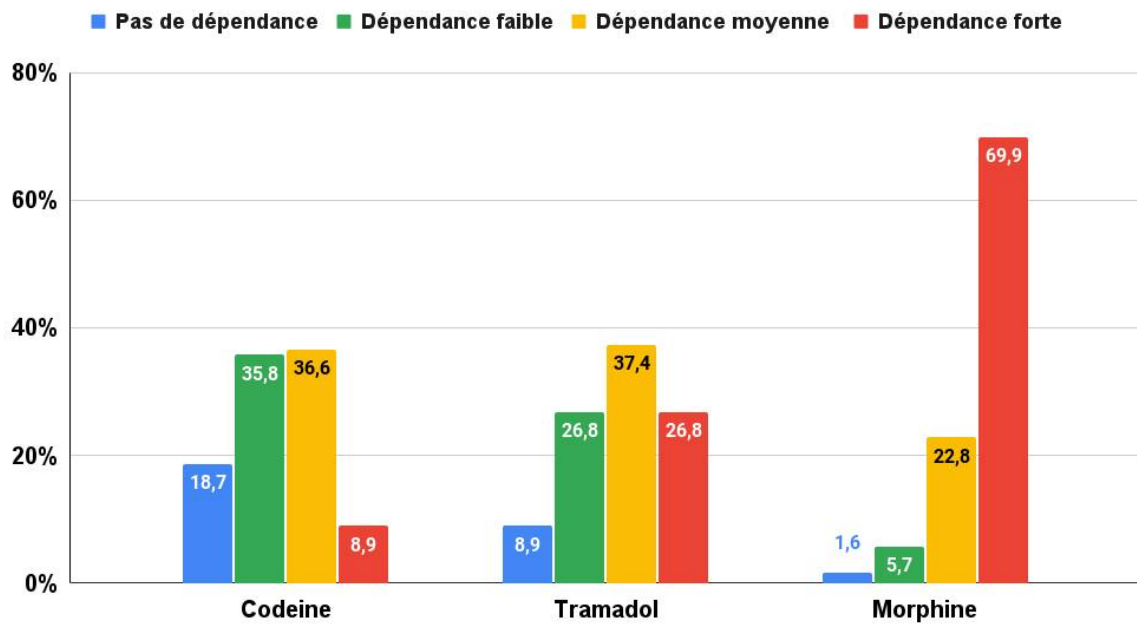
Le potentiel addictif des opioïdes n'est plus à prouver, c'est une particularité qui suscite aujourd'hui une grande vigilance parmi les praticiens. Toutefois nous voulions mettre en exergue la prise de conscience des médecins et leurs opinions concernant 3 principales substances opioïdes de pratique courante et de puissances antalgiques différentes : la codéine, le tramadol et la morphine.

Concernant la Codéine, 35,8% (n=44) des médecins qualifient la dépendance engendrée par la codéine de faible, 36,6% (n=45) estiment cette dépendance moyenne et seulement 8,9% (n=11) la qualifient de forte. Notons que 18,7% (n=23) des répondants estiment que la codéine n'engendre aucune dépendance.

Pour ce qui concerne le Tramadol, 26,8% (n=33) des médecins qualifient la dépendance engendrée par le tramadol de faible tout comme les 26,8% (n=33) la qualifient de forte. Parallèlement 37,4% (n=46) qualifient cette dépendance de moyenne et 8,9% (n=11) des répondants estiment que le tramadol n'engendre aucune dépendance.

Quant à la Morphine, la majorité des médecins (69,9% n=86) estiment la dépendance à la morphine forte, 22,8% (n=28) la trouvent moyenne et 5,7% (n=7) la juge faible. Un pourcentage très faible mais non négligeable de 1,6% (n=2) considère tout de même que la morphine n'engendre aucune dépendance.

Ainsi selon le Tableau 18, 69,1% (n=85) à savoir la majorité des médecins questionnés déclarent avoir des réticences quant à l'utilisation des antalgiques opioïdes, contre 30,9% (n=38) qui déclarent ne pas avoir de réticences, un pourcentage qui apparaît pour le moins conséquent.



Graphique 5: Dépendances engendrée par les opioïdes selon les médecins participants

Tableau 20 : Réticence quant à l'utilisation des opioïdes auprès des participants

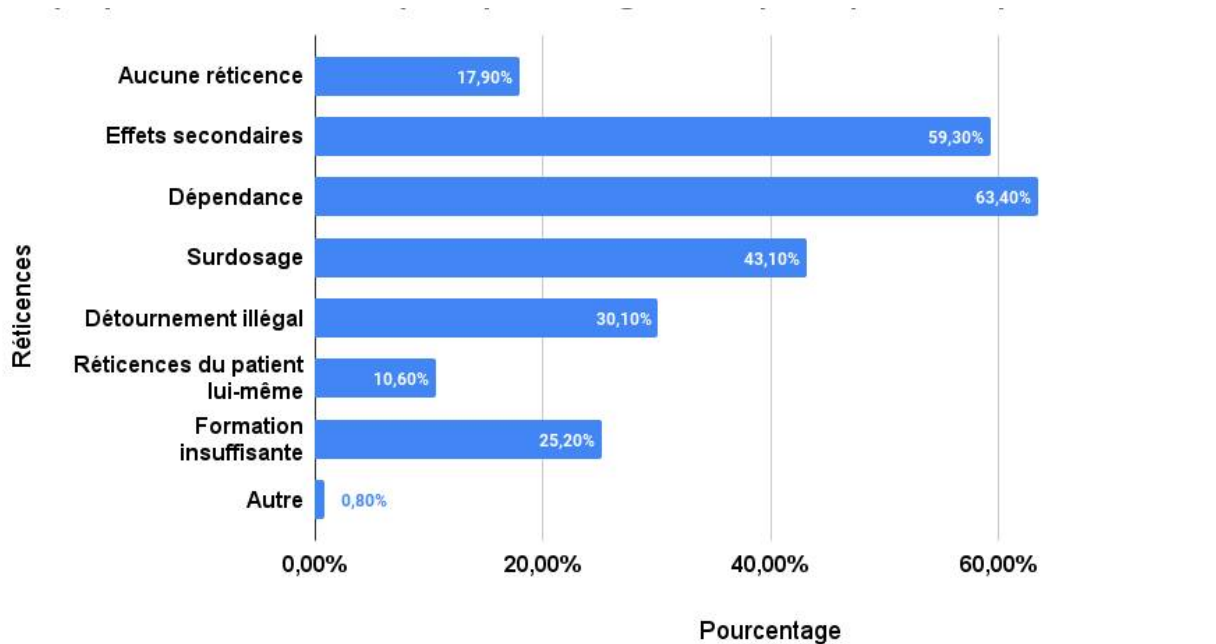
Réponse	% (n)
Oui	69.1 % (85)
Non	30.9 % (38)

La plupart des médecins interrogés ont déclaré avoir des réticences quant à la prescription des opioïdes à un pourcentage de 69,1%.

Les réticences en question étaient variées. Parmi les motifs des craintes de prescriptions ; à la tête des réponses on retrouve, la dépendance (63,4% n=78), puis les effets secondaires (59,3% n=73) et enfin une crainte du surdosage et de l'intoxication (43,1% n=53).

Une inquiétude vis-à-vis du détournement illégal des substances opioïdes apparaît également dans 30,1% (n=37) des réponses puisque les opioïdes procurent un effet euphorique notable, ce qui en fait une potentielle substance psychoactive à part entière qui pousse quelques usagers à vouloir s'en procurer davantage, en dehors du cadre de prescription. Aussi un pourcentage de 25,2% (n=31) des participants déclarent avoir une réticence s'expliquant par un manque de formation adéquate concernant les substances opioïdes et leurs effets indésirables, ce qui les rend hésitants quant à leur prescription d'antalgiques opioïdes.

Ce qui est aussi intéressant, c'est que 10,6% (n=13) des réponses sont revenues en faveur de réticences du patient lui-même. Ce qui laisse penser que les effets indésirables des opioïdes sont soit connus des patients soit craints par les patients après clarification du traitement opioïde par le praticien avant la prescription. Notons toutefois qu'un pourcentage de 17,9% (n=22) des médecins répondants ne présente aucune réticence envers les opioïdes.



Graphique 6: Réticences des participants à l'égard de la prescription des opioïdes

3-2. Effets secondaires redoutés

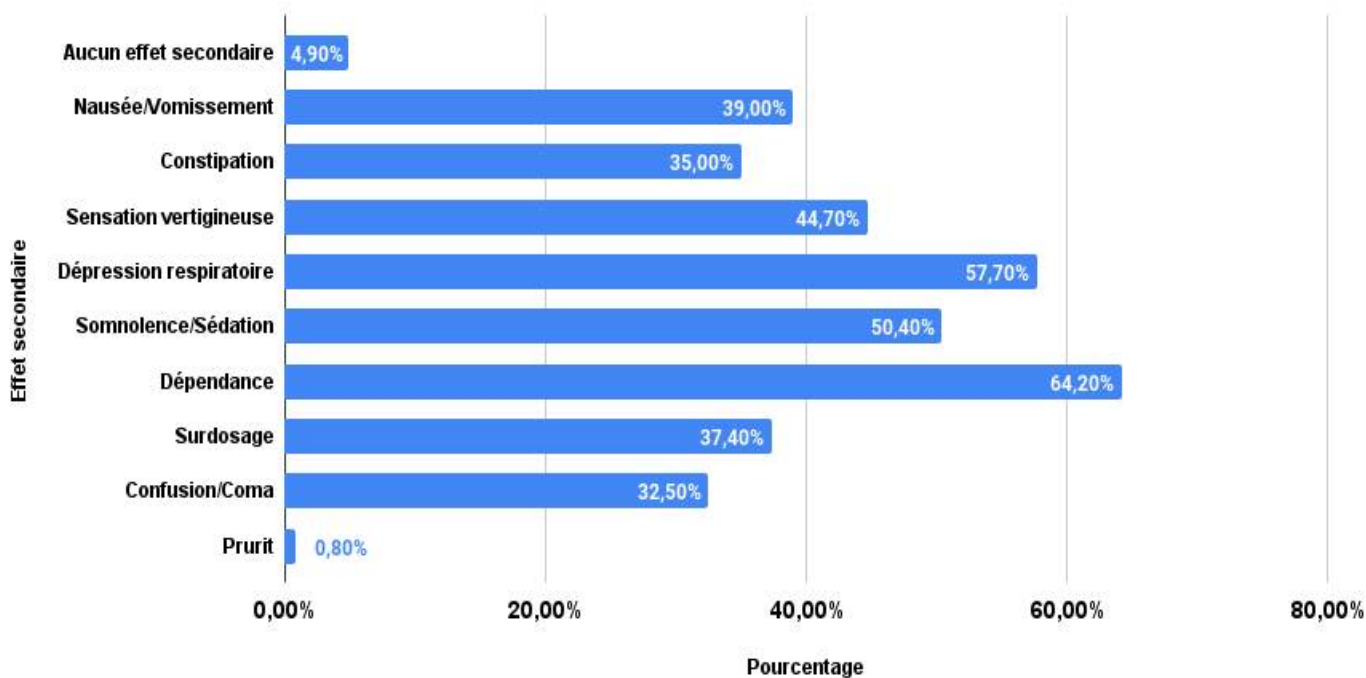
Les antalgiques opioïdes présentent plusieurs effets secondaires, certains plus graves que d'autres mais que l'on peut toujours prévenir. Les participants au sondage ont été questionnés sur les effets indésirables qu'ils redoutaient le plus, les résultats étaient comme suit : la dépendance aux opioïdes est l'effet secondaire le plus redouté par les participants avec 64,2% (n=79) des réponses ce qui concorde avec les réticences évoquées ci-dessus. Ensuite c'est la dépression respiratoire qui vient en deuxième position (57,7% n=71) de part sans doute le risque qu'elle porte sur le pronostic vital du patient.

Les signes neurologiques tels que la somnolence et la sédation représentent 50,4% (n=62) des réponses, ces manifestations sont courantes en début de traitement et souvent transitoires mais elles peuvent aussi être les premiers signes avant-coureurs d'une intoxication des opioïdes nécessitant une prise en charge immédiate. Des sensations vertigineuses (44,7% n=55) peuvent aussi apparaître lors de l'instauration du traitement opioïde. La confusion voire le coma sont des effets secondaires moins fréquents certes mais tout de même redoutés par les médecins avec 32,5% (n=40) des réponses, des symptômes qu'il est important de prévenir dans le cadre d'une augmentation des doses.

Les signes digestifs sont des effets indésirables notoires des antalgiques opioïdes ; les nausées et vomissements représentent 39% (n=48) et la constipation 35% (n=43) des réponses, ce qui laisse croire que les médecins ont une totale connaissance de la fréquence de ces symptômes et ne les sous-estiment pas.

Le surdosage reste un grand risque dans l'utilisation des opioïdes, en effet un non-respect de la prescription peut engendrer une consommation excessive d'opioïde par la patient donnant lieu à une intoxication, un schéma redouté par 37,4% (n=46) des médecins participants.

Enfin, un faible pourcentage de médecins 4,9% (n=6) déclarent ne craindre aucun effet secondaire relatif aux opioïdes.

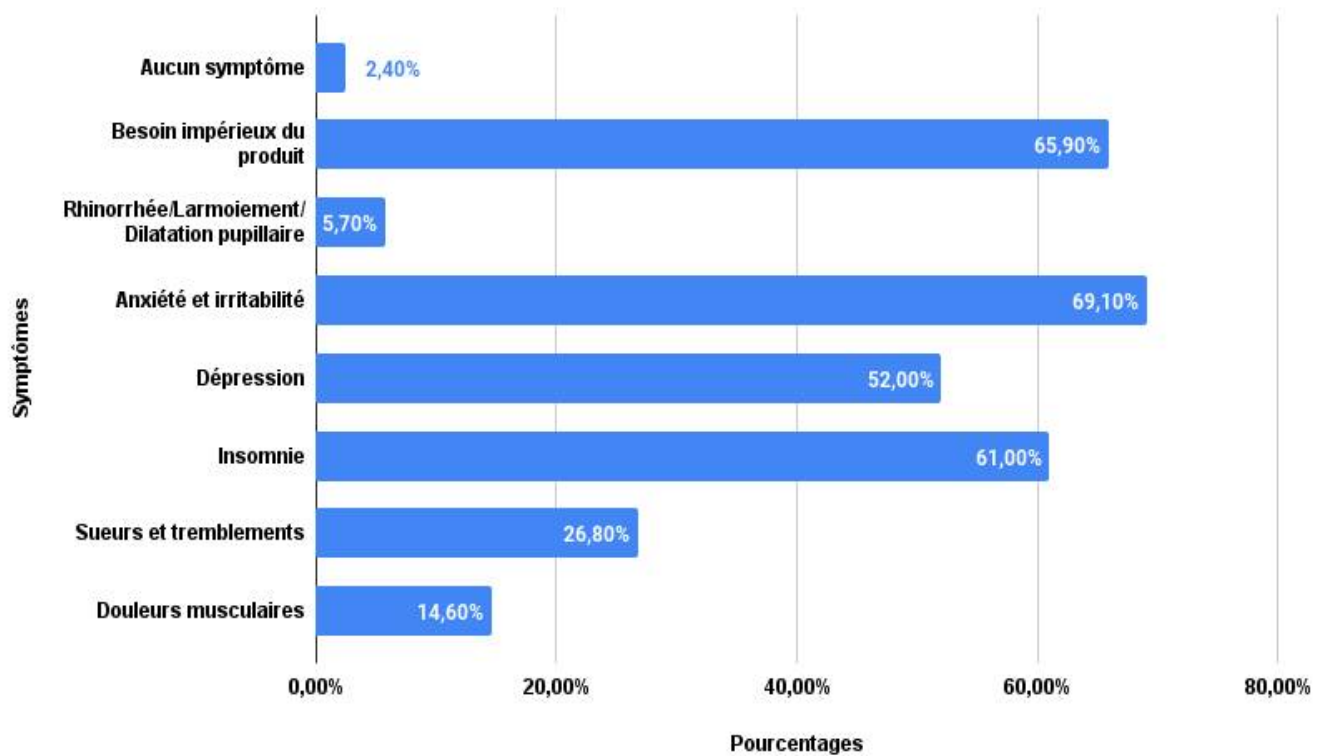


Graphique 7: Les effets secondaires les plus redoutés par les participants

3-3. Syndrome de sevrage aux opioïdes

L'arrêt brutal ou la réduction rapide de la dose d'un opioïde peut entraîner une symptomatologie de sevrage, d'une part physique avec des symptômes somatiques et d'autre part psychique avec des symptômes affectifs. Devant la diversité des symptômes du syndrome de sevrage, les médecins participants étaient questionnés sur ceux qu'ils redoutent le plus ; c'est une manière d'évaluer la vigilance des praticiens quant à la réduction des doses ou à l'arrêt du traitement opioïde. Il apparaît clairement que les symptômes les plus redoutés et les plus appréhendés par les médecins sont surtout des symptômes psychologiques et comportementaux. Ont été décrits comme symptômes de sevrage ; l'anxiété et l'irritabilité (69,1%), le besoin impérieux du produit (65,9%), l'insomnie (61%) et la dépression (52%) ; les symptômes physiques

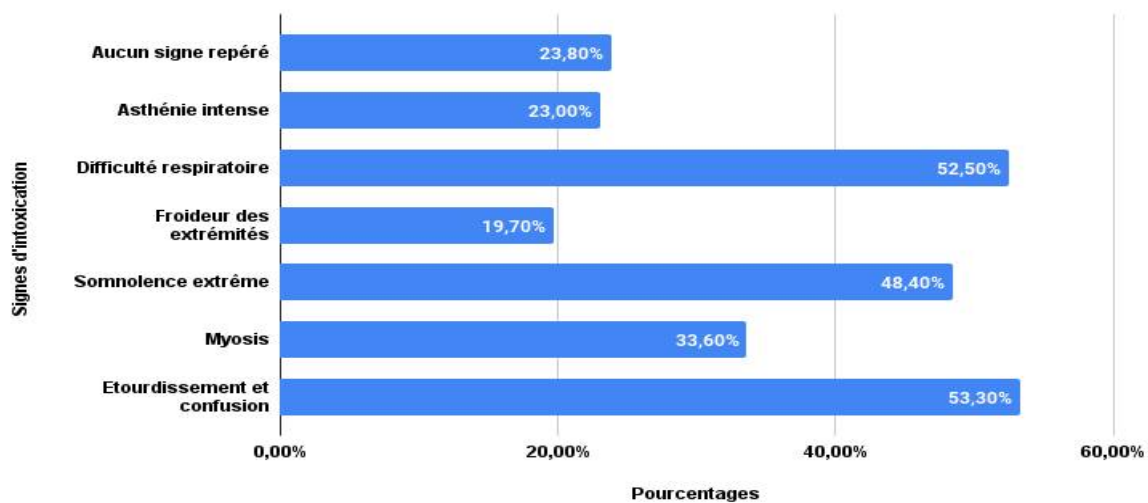
sont moins redoutés : les sueurs et tremblements dans 26,8%, douleurs musculaires dans 14,6% et enfin d'autres signes cliniques comme les rhinorrhées, les larmoiements et la dilatation pupillaire n'ont été relevés que par 5,7% des médecins. On note que 2,4% des répondants rapportent ne redouter aucun symptôme relatif au syndrome de sevrage aux opioïdes.



Graphique 8: Les symptômes de sevrage les plus redoutés par les participants

3-4. Intoxication aux opioïdes

Il est très nécessaire de reconnaître l'opinion des participants quant à la situation d'intoxication ou de surdose aux opioïdes puisque le pronostic vital du patient y est engagé. 23,8% (n=29) des médecins répondants déclarent ne pas pouvoir repérer les signes d'intoxication aux opioïdes. Pour les autres médecins les signes les plus annonciateurs sont les signes respiratoires et les signes neurologiques (l'altération de la conscience) : d'abord l'étourdissement et la confusion (53,3% n=65), la difficulté respiratoire (52,5% n=64) qui est généralement en premier plan, et la somnolence extrême (48,4% n=59). En deuxième lieu les médecins rapportent d'autres signes à des pourcentages de réponses plus faibles mais tout de même significatifs : le myosis à 33,6% (n=41) -qui représente néanmoins un signe principal de la triade clinique classique du diagnostic d'intoxication aux opioïdes, à côté de la dépression respiratoire et de la diminution de l'état de conscience-, l'asthénie intense à 23,8% (n=28) et enfin la froideur des extrémité à 19,7% (n=24).



Graphique 9: Les Signes d'intoxication aux opioïdes réopérés par les participants

4. PRÉVENTION ET REPÉRAGE DES PATIENTS À RISQUE

4-1. Repérage des patients à risque de mésusage des opioïdes

L'interrogatoire est une étape capitale dans l'établissement d'un diagnostic clinique mais il permet également d'en savoir plus sur le plan psychologique et comportemental ce qui est d'autant plus intéressant s'il est question d'installation d'un traitement à potentiel addictif comme les antalgiques opioïdes. A la question "Avant votre prescription, orientez-vous votre interrogatoire sur le risque du mésusage médicamenteux ?" ; les réponses des médecins sont en majorité positives avec 82,1% (n=101) face à 17,9% (n=22) de réponses négatives, ce qui relève l'importance que donnent la plupart des médecins à l'interrogatoire dans la prise de décision thérapeutique.

Tableau 21 : Avant votre prescription, orientez-vous votre interrogatoire sur le risque du mésusage médicamenteux ?

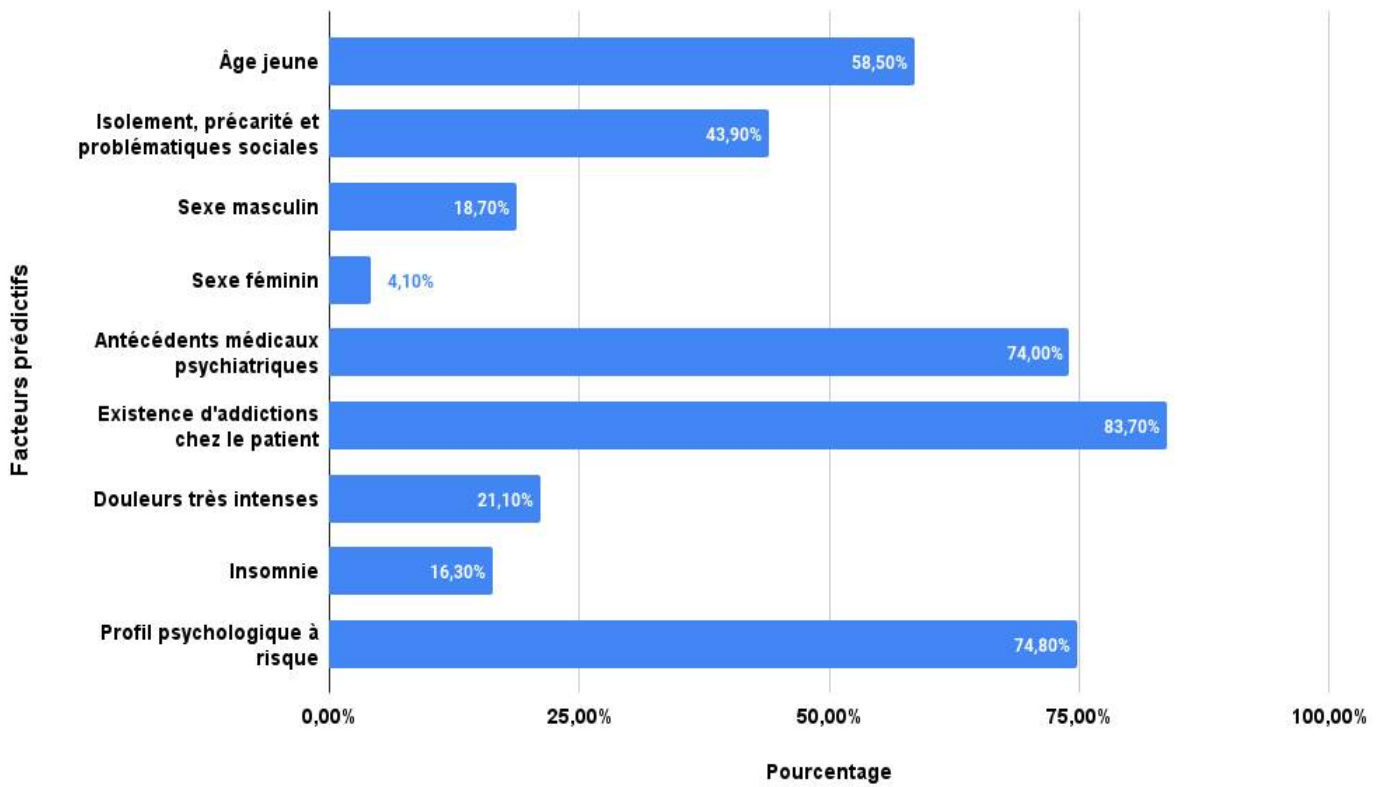
Réponse	% (n)
Oui, je prends en considération le profil psychologique du patient	82.1 % (101)
Non, mon interrogatoire concerne uniquement l'évaluation de la douleur et des symptômes physiques	17.9 % (22)

Il est donc tout à fait possible de reconnaître des situations à risque de mésusage des opioïdes à l'interrogatoire grâce à la recherche minutieuse des facteurs prédictifs afin de prévenir une addiction ultérieure aux antalgiques opioïdes de prescription, c'est une pratique adoptée par 80,5% (n=99) des médecins répondants, face à 19,5% (n=24) qui déclarent ne pas rechercher de facteurs prédictifs de mésusage.

Ces facteurs de risque en questions sont présentés sur le Graphique 11. Les plus pris en compte par les médecins questionnés sont : d'abord en majorité de réponses l'existence préalable d'addictions chez le patient (83,7% n=103), les profils psychologiques à risque (sensibilité, anxiété, humeur dépressive...) (74,8% n=92) et les antécédents médicaux psychiatriques (74% n=91). L'âge jeune semble inquiéter un pourcentage important de médecins à 58,5% (n=72). La précarité sociale (43,9% n=54) est perçue également comme un facteur de risque important de mésusage des opioïdes, probablement expliqué par une difficulté d'établir un suivi correct du patient. Ce qui est en revanche pertinent c'est que le sexe féminin (4,1% n=5) des patients semble beaucoup moins alarmer les prescripteurs alors que les femmes sont des candidats aussi éligibles à développer un mésusage du traitement opioïde que les hommes (le sexe masculin représentant 18,7% des réponses). L'insomnie est aussi un facteur à risque pris en compte par 16,3% (n=20) des médecins, ce qui est tout à fait cohérent avec le pouvoir sédatif des opioïdes qui peuvent être détournés de leur fonction première d'antalgie pour remédier à un problème d'insomnie chez le patient. Enfin, notons que la proposition "Douleurs très intenses" est volontairement une option erronée puisqu'elle ne fait pas partie des facteurs prédictifs de mésusage des opioïdes, pourtant sélectionnée par 21,1% (n=26) des médecins.

Tableau 22 : “Est-ce que vous recherchez des facteurs prédictifs d’un mésusage ?”

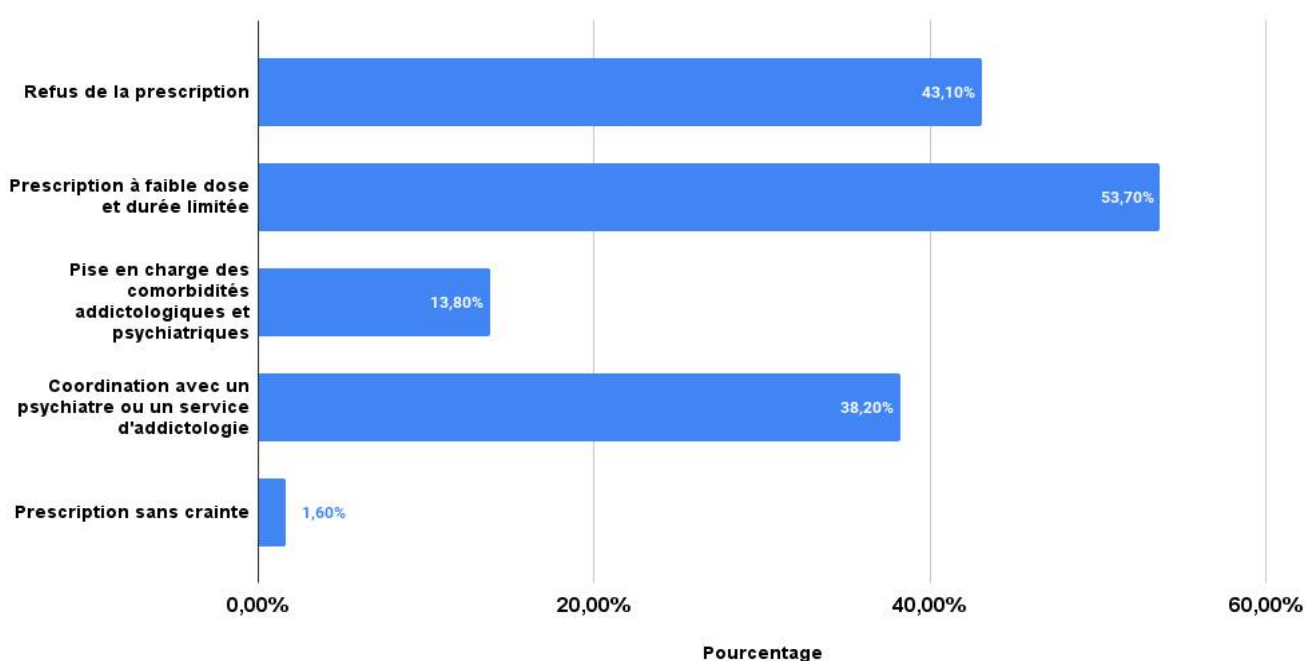
Réponse	% (n)
Oui	80.5 % (99)
Non	19.5 % (24)



Graphique 10: Facteurs prédictifs d’un mésusage des opioïdes pris en compte par les participants

4-2. Mesures préventives d'une addiction aux opioïdes

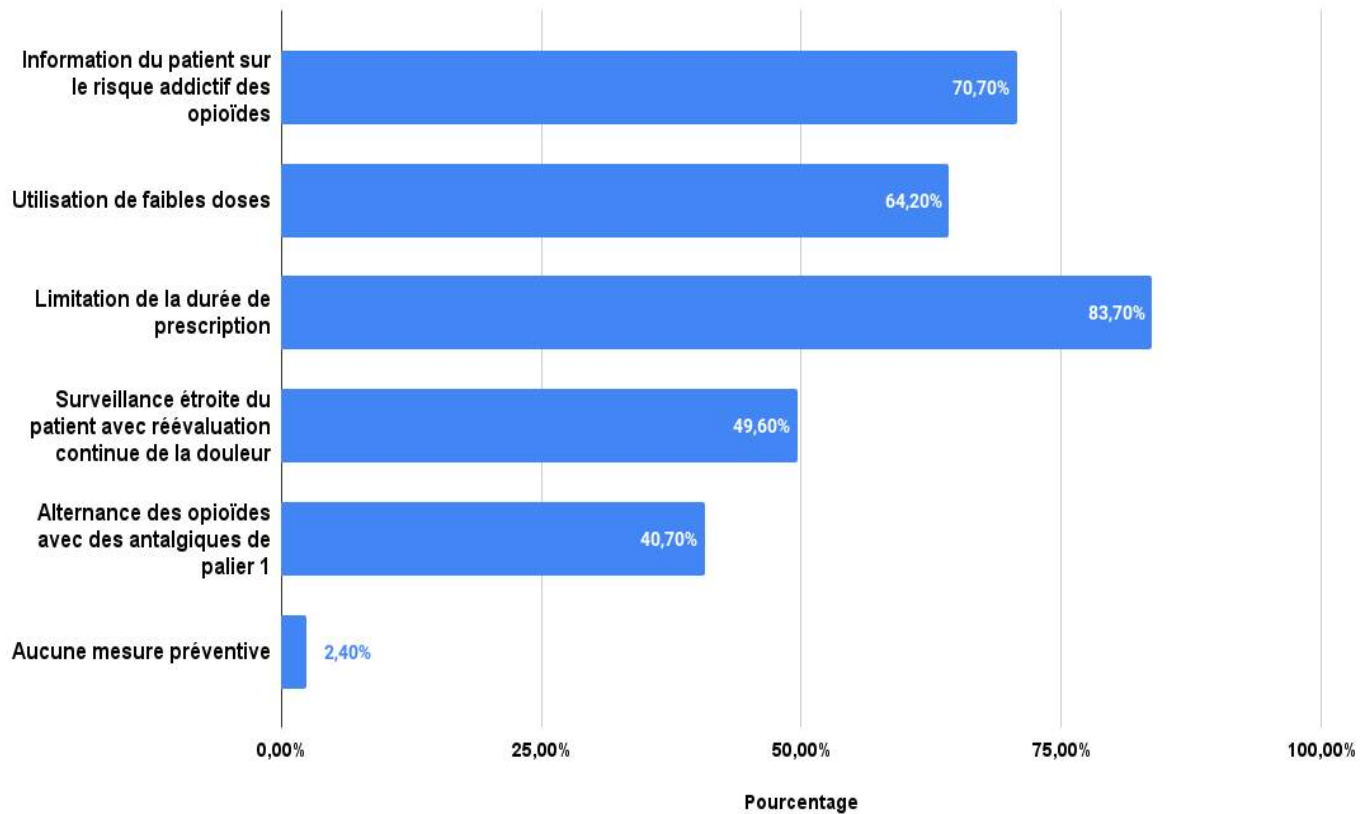
En cas de repérage d'un patient présentant un risque de mésusage des opioïdes, les médecins optent pour différentes décisions : entre refuser la prescription et mesurer la prescription, les médecins préfèrent une prescription d'opioïdes à faibles doses et durée limitée à 53,7% (n=66) de réponses et le refus catégorique de prescrire représente 43,1% (n=53) des réponses. De même, entre débiter une prise en charge ou adresser le patient à un service adéquat ; la majorité des médecins préfèrent une coordination avec un médecin psychiatre ou un service d'addictologie (38,2% n=47) plutôt que la prise en charge volontaire des comorbidités addictologiques et psychiatriques (13,8% n=17). Un pourcentage de 1,6% (n=2) des médecins déclarent néanmoins prescrire sans crainte les opioïdes, même en cas de situation à risque de mésusage évident par le patient.



Graphique 11: Mesures prises par les médecins en situation de risque de mésusage des opioïdes

En ce qui concerne les mesures préventives prises par les médecins pour justement éviter le mésusage des opioïdes de prescription, nous retrouvons à la tête des réponses : la limitation de la durée de prescription des opioïdes (83,7% n=103), ensuite l'information éclairée et la sensibilisation du patient sur les risques addictifs liés aux opioïdes (70,7% n=87), mais aussi l'option d'utiliser des doses faibles d'opioïdes semble convenir tout à fait aux médecins avec 64,2% (n=79) de réponses.

A des taux de réponse moins élevés nous relevons la surveillance étroite des patients (49,6% n=61) consistant en une réévaluation continue de la douleur et de l'efficacité du traitement opioïde. Le choix d'une alternance des opioïdes avec des antalgiques de palier 1 est rapporté chez 40,7% (n=50) des participants, quand l'intensité de la douleur le permet évidemment ; le but c'est d'éviter toute accoutumance aux opioïdes tout en maintenant un niveau d'antalgie correct. Il est à noter que 2,4% (n=3) des médecins n'entreprennent aucune mesure préventive pour éviter une situation de mésusage aux opioïdes.



Graphique 12: Mesures préventives prises par les médecins pour éviter le mésusage des opioïdes

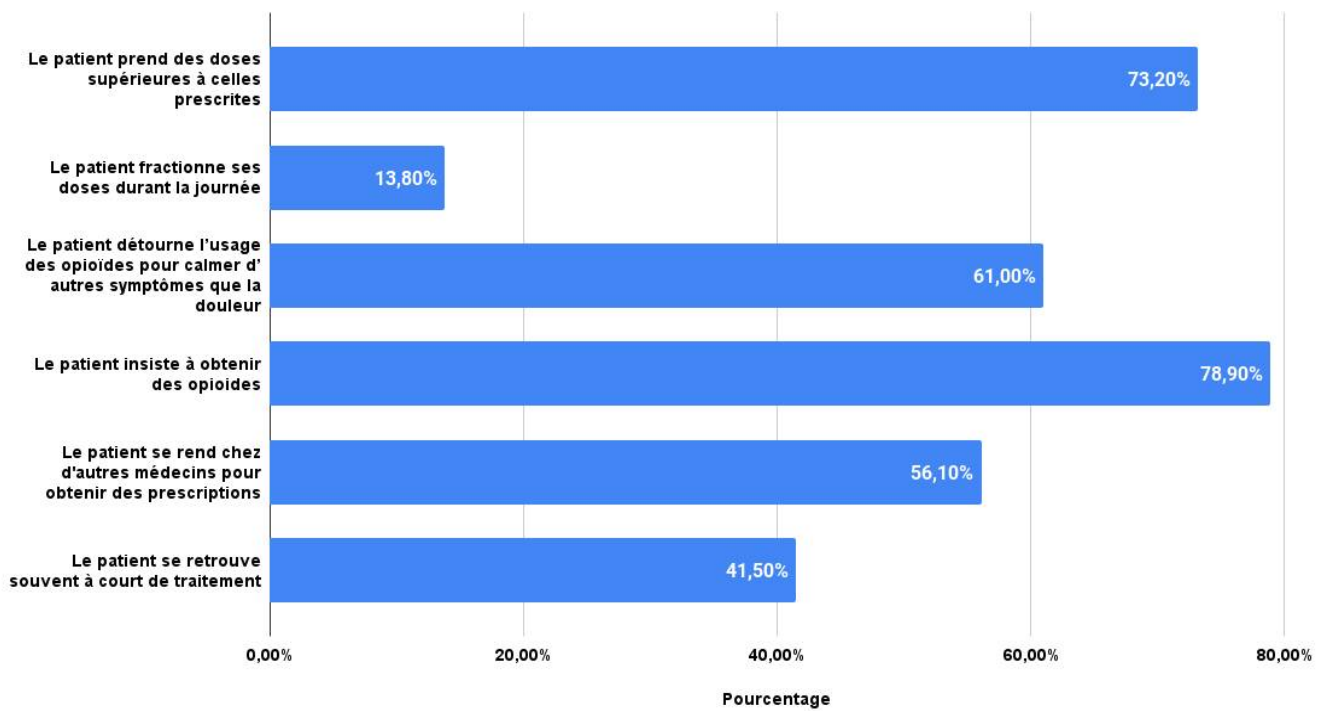
4-3. Diagnostic d'un mésusage des opioïdes

Les médecins ont été questionnés sur les signes qui les orientent sur une situation avérée de mésusage aux opioïdes. Un interrogatoire judicieux ainsi qu'une analyse du comportement récent du patient quant à sa consommation d'opioïdes peut poser le diagnostic de mésusage. Les critères qui semblent alerter le plus les médecins répondants sont les suivants ; une insistance du patient à obtenir une prescription d'antalgiques opioïdes (78,9% n=97) en l'absence de nécessité de recours aux opioïdes, mais aussi certaines pratiques d'automédication par le patient ; quand celui-ci prend des doses supérieures à celles prescrites (73,2% n=90) ou quand celui-ci

détourne l'usage des opioïdes de leur fonction antalgique initiale (61% n=75) pour remédier à d'autres symptômes tels que le stress, les troubles du sommeil, la dépression ou les accès de colère. Toutefois un comportement pertinent n'attire pas autant l'attention des médecins avec uniquement 13,8% (n=17) des réponses ; c'est le fractionnement des doses prescrites d'opioïdes par le patient et donc la prise continue et répétitive pendant la journée, une conduite à risque de développer une accoutumance et par conséquent une addiction aux opioïdes.

Cependant, un patient n'obtenant plus de prescription de son médecin traitant pourrait être poussé à avoir recours à d'autres consultations chez d'autres praticiens pour éventuellement se procurer des doses supplémentaires d'opioïdes. Ce comportement décrit une situation de non-respect du schéma thérapeutique et par la suite du mésusage d'opioïdes, ce qui inquiète un pourcentage de 56,1% (n=69) des médecins. Enfin, un patient se retrouvant souvent à court de traitement avant la fin présumée de la prescription opioïdes fait penser à un éventuel mésusage du patient, ou à une consommation excessive ou anarchique. Cette situation alerte 41,5% (n=51) des médecins répondants.

Pour aider les praticiens à étayer leur diagnostic de mésusage des opioïdes, il existe des échelles de dépistage qui répertorient un certains nombres de critères avec un système de score, c'est le cas du Prescription Opioid Misuse Index (POMI) qui est un auto-questionnaire de dépistage d'un comportement de mésusage d'un antalgique opioïde et pour lequel un score supérieur ou égal à 2 est considéré comme positif et objective une situation de mésusage. Toutefois le recours à ces échelles de dépistage reste très limité chez nos médecins participants puisque seulement 11,4% (n=14) d'entre eux déclarent les utiliser dans leur pratique (contre 88,6% (n=109) des médecins qui affirment ne pas utiliser d'échelle de dépistage). Ce faible pourcentage peut s'expliquer notamment par un manque d'information sur l'existence de ce type d'échelle.



Graphique 13: Cratères de reconnaissance d'un mésusage des opioïdes

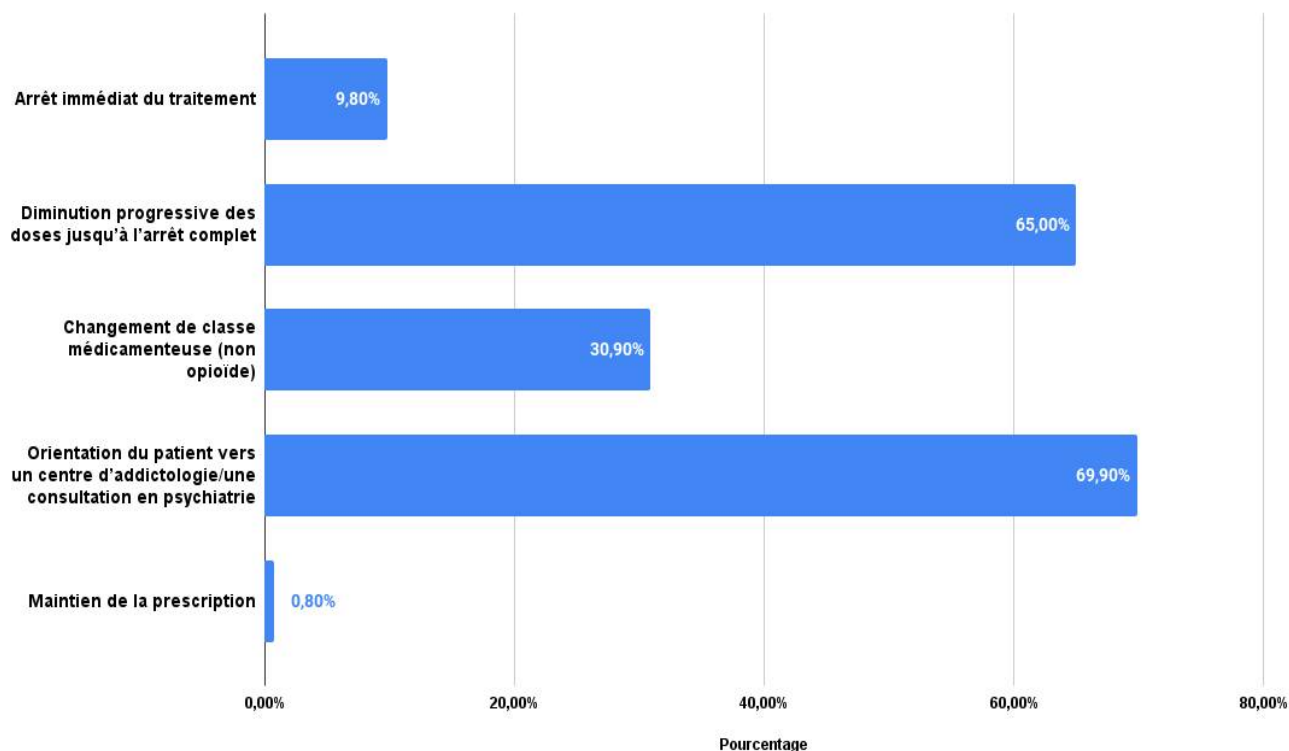
Tableau 23 : "Recours aux échelles de dépistage de mésusage aux opioïdes"

Réponses	% (n)
Non	88.6 % (109)
Oui	11.4 % (14)

4-4. Prise en charge d'une addiction aux opioïdes

Devant une situation d'un trouble lié à l'utilisation des opioïdes, un grand pourcentage de médecins 65% (n=80) optent pour une diminution progressive et prudente des doses afin d'éviter le syndrome de sevrage, quand 69,9% (n=86) des médecins estiment plus raisonnable d'adresser le patient à une structure adéquate et compétente telle qu'une consultation psychiatrique ou un centre d'addictologie étant totalement conscient du danger que présente l'addiction aux opioïdes sur les patient.

Pour remédier tout de même à la douleur, qui est le principal argument de la prescription d'opioïdes, 30,9% (n=38) des médecins entreprennent un changement de classe médicamenteuse ou de palier préférant utiliser des antalgiques non opioïdes tels que les anti-inflammatoire ou le paracétamol. Notons que 9,8% (n=12) des médecins décident d'arrêter immédiatement le traitement. Cet acte n'est pas sans conséquence, puisqu'il peut déclencher un craving intense suivi d'un syndrome de sevrage de gravité variable selon la gravité de l'addiction. Un très faible pourcentage de 0,8% (n=1) choisit le maintien du traitement opioïde malgré la dépendance du patient à la substance.

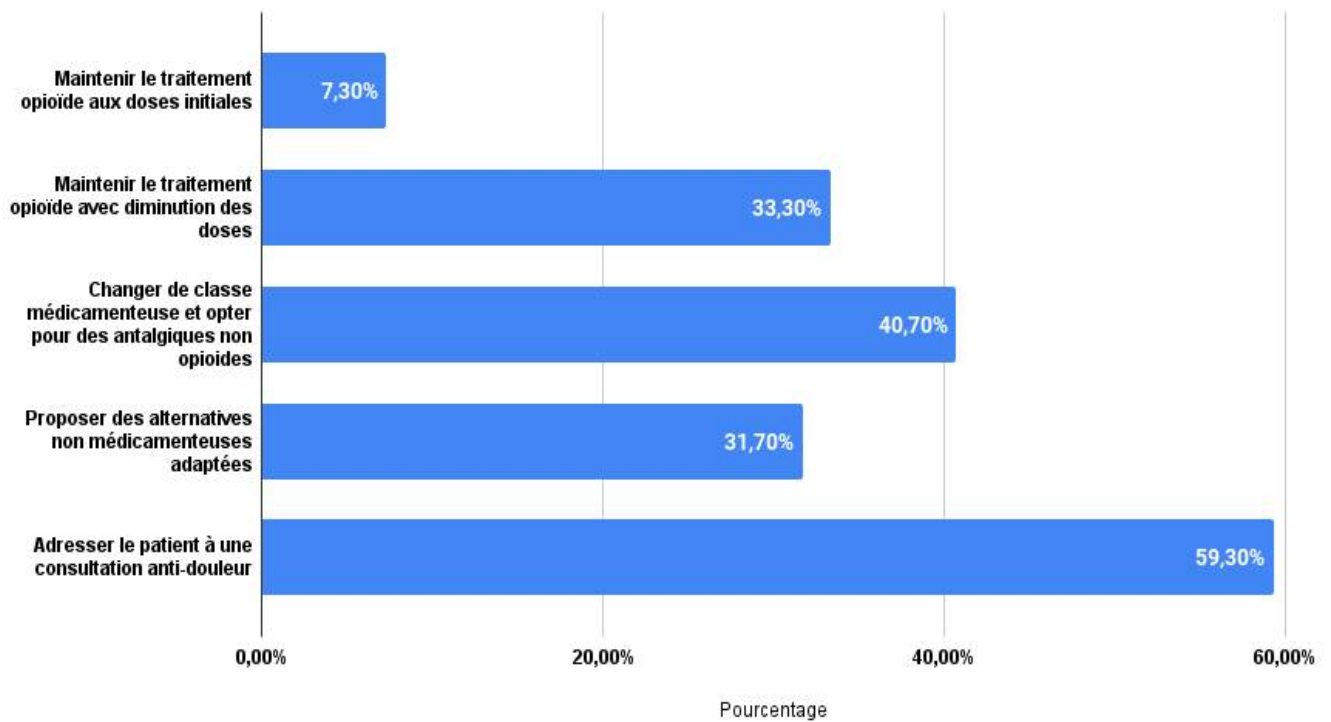


Graphique 14: conduite à tenir devant une dépendance aux opioïdes

4-5. Conduite tenue devant des douleurs résiduelles

La persistance des douleurs résiduelles à la fin de la durée préconisée du traitement peut supposer une situation de mésusage des opioïdes plus délicate chez un patient ayant reçu un traitement opioïde au long cours. Les douleurs sont souvent moins intenses, mais tout de même pénibles et handicapantes, difficiles à appréhender dans le contexte de mésusage. La grande majorité des médecins 59,3% (n=73) optent dans ce cas pour une orientation du patient vers des spécialistes de la douleur ou dans des centres anti-douleur. D'autres médecins décident malgré le mésusage de maintenir le traitement opioïde pour maîtriser ces douleurs résiduelles; or 33,3% (n=41) débutent tout de même une diminution des doses et 7,3% (n=9) gardent les mêmes doses initiales.

Un changement de classe médicamenteuse est envisagé par 40,7% (n=50) des médecins, estimant probablement que des antalgiques moins puissants peuvent suffire à traiter les douleurs résiduelles. Enfin les alternatives non médicamenteuses comme par exemple l'acupuncture, la neurostimulation transcutanée ou la sophrologie-relaxation sont envisageables par 31,7% (n=39) des médecins.



Graphique 15: conduite à tenir devant une persistance de douleurs résiduelles dans un contexte de mésusage des opioïdes



Discussion



1. RECOURS AUX OPIOÏDES

La prescription d'antalgique opioïde, malgré la dangerosité avérée de ce type de médicaments, est d'une prévalence élevée dans plusieurs autres pays. Selon un rapport publié en juin 2020 rédigé par le "National Center for Health Statistics", une des divisions des agences fédérales américaines des "Centres pour le contrôle et la prévention des maladies" aux Etats-Unis, 5,7 % des adultes américains ont utilisé un ou plusieurs opioïdes sur ordonnance, entre 2015-2018. L'utilisation d'opioïdes sur ordonnance était plus élevée chez les femmes que les hommes, et augmentait avec l'âge [38].

Plus récemment encore, le "National Center for Health Statistics" publié en 2021 un nouveau rapport où les données de la nouvelle version de 2019 ont été utilisées pour estimer la prévalence de l'utilisation d'opioïdes sur ordonnance au cours des trois derniers mois chez les adultes âgés de 18 ans et plus souffrant de douleurs chroniques. Les résultats démontrent que 22,1 % des adultes souffrant de douleur chronique ont utilisé un opioïde sur ordonnance au cours des trois derniers mois. Les femmes souffrant de douleurs chroniques étaient plus susceptibles d'avoir utilisé un opioïde sur ordonnance au cours des trois derniers mois (24,3 %) que les hommes souffrant de douleurs chroniques (19,4 %). L'utilisation d'opioïdes sur ordonnance a augmenté de 11,8 % chez les adultes âgés de 18 à 29 ans à 25,9 % chez les adultes âgés de 45 à 64 ans avant de diminuer chez les adultes âgés de 65 ans et plus (21,8 %) [25].

La "Canadian Institute for Health Information a publié en 2018 des chiffres significatifs. Près d'une personne sur 8 (12,3 %) au sein de la population étudiée a reçu une ordonnance d'opioïde, ce qui représenterait plus de 4,6 millions de Canadiens. À titre de comparaison, l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues a dévoilé que 12 % des Canadiens de 15 ans et plus utilisaient des opioïdes d'ordonnance en 2017. Les opioïdes peuvent être classés comme « puissants » ou «

faibles », selon leur puissance. En 2018, environ 8,0 % de la population étudiée a reçu une prescription d'opioïde faible, 3,2 % d'opioïde puissant et 1,2 % d'opioïde puissant et d'opioïde faible. La codéine, un opioïde faible, était l'antalgique opioïde le plus prescrit. Elle a été prescrite à plus de la moitié des personnes qui ont reçu une ordonnance d'opioïde en 2018 (56,1 %). L'oxycodone et l'hydromorphone, des opioïdes puissants, suivaient la codéine [53].

En France, les données épidémiologiques ont montré une population française particulièrement exposée aux opioïdes faibles [26] ; en 2017, près d'un français sur 5 (17 %) a reçu au moins une prescription d'opioïde faible sur l'année. La prévalence des opioïdes forts est en comparaison de 1,1 %. Début 2019, l'ANSM (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), avec la participation du réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance) et de l'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques), a rendu public un rapport sur la consommation d'antalgiques opioïdes en France et leur usage problématique. Le rapport revient, entre autres, sur les niveaux de consommation d'antalgiques : La France est le 4ème consommateur d'antalgiques opioïdes après le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne, mais au 3ème rang pour la consommation d'opioïdes faibles. Parmi les opioïdes faibles, dix fois plus utilisés que les opioïdes forts, le tramadol est le plus consommé avec une augmentation de + 68 % entre 2006 et 2017. Il est aussi le premier antalgique rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence que la grande majorité à 94,3% des médecins questionnés avaient recours à la prescription d'antalgiques opioïdes dans leur pratique : l'antalgique le plus prescrits par nos participants était la Codéine (87,8%), suivi du Tramadol (65,9%) et en dernier le moins utilisé était la Morphine (15,4%). Parallèlement une thèse en médecine présentée en 2015 en France abordant le sujet de prescription des opioïdes par médecins généralistes (dans le traitement des

douleurs chroniques non cancéreuses), met en évidence que les médecins ayant participé à cette étude prescrivent fréquemment le tramadol (85 %) et la codéine (74 %), ainsi que leurs dérivés pour la prise en charge des DCNC, la spécialité Lamaline® à base de poudre d'opium est moyennement prescrite 50 % des médecins déclarent l'utiliser fréquemment. Parmi les antalgiques de palier 3, la morphine est de loin l'antalgique le plus prescrit: 89 % des médecins l'utilisent fréquemment (15 %) ou parfois (74 %), le fentanyl sous forme de patch, a déjà été prescrit pour des DCNC par 74 % (15 % fréquemment et 59 % parfois) des médecins interrogés [78].

2. EVALUATION DE LA DOULEUR

Malgré leur intérêt et leur importance dans l'évaluation et le suivi de la douleur, 9 % des médecins ayant répondu n'utilisent jamais d'échelles pour évaluer l'intensité de la douleur de leurs patients [78].

Selon une enquête menée en 2015 sur les pratiques de prescription des opioïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses en France (Grand-Est), L'EVS est la plus utilisée avec 52 % des praticiens s'en servant en première intention pour l'évaluation de la douleur. L'EVA arrive après avec 20 % d'utilisation en 1ère intention, mais elle est la principale échelle de 2ème intention pour 39 % des médecins. L'EN reste quant à elle relativement peu utilisée 13 % seulement en 1ère intention [78].

3. DURÉE DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES

Selon une étude de la “Canadian Institute for Health Information” publiée en 2018, le pourcentage de personnes, entre 2013 et 2017, ayant commencé un nouveau traitement par opioïde d’une semaine ou moins a augmenté légèrement, passant de 62,5 % à 63,6 %. Plus ces personnes étaient âgées, plus l’utilisation était longue. La durée d’utilisation moyenne augmentait avec l’âge; elle était de 18,6 jours en 2017 pour les personnes âgées, comparativement à seulement 6,6 jours pour les 15 à 24 ans. Les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir de douleur chronique et donc de se faire prescrire des opioïdes pour une longue période.

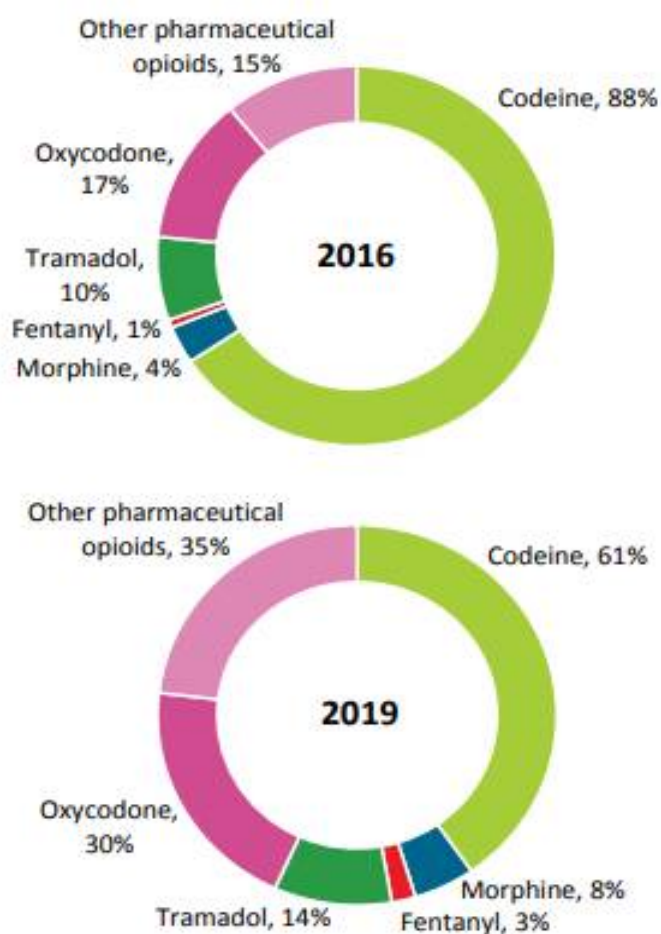
L’usage prolongé d’un opioïde est défini comme la prescription d’un opioïde pour 90 jours sur une période de 100 jours. Il peut entraîner l’apparition d’une accoutumance physique, qui se manifeste par une tolérance aux effets du médicament, ce qui incite le consommateur à augmenter la dose pour retrouver les effets escomptés. Ceux qui ont développé une accoutumance physique présentent aussi parfois des symptômes de sevrage lorsque la dose est diminuée. Le risque de dépendance augmente avec l’usage répété de fortes doses. Une personne dépendante aux opioïdes aura notamment des comportements signalant une perte de contrôle de l’usage et subira des méfaits considérables découlant de ce mésusage. En 2018, toujours selon cette étude canadienne, 1 personne sur 5 s’est vu prescrire un opioïde au long court, 17,6 % des personnes qui ont reçu une ordonnance d’opioïde se sont fait prescrire ce type de substance à long terme, contre 19,8 % en 2013. Environ les deux tiers des personnes traitées sur une longue période (62,8 %) ont reçu des opioïdes puissants. Bien qu’un tel usage puisse s’avérer approprié pour gérer la douleur chez certains patients, il est associé à un risque accru de préjudices, y compris la toxicomanie, la dépendance voire la mort, particulièrement à des doses élevées [53].

Une récente thèse en médecine présentée en 2021 s'est intéressée à la prévalence du mésusage des opioïdes faibles dans le Haut-Rhin en France. La question de la durée de prescription des opioïdes a été posée. Sur les 89,6% des patients qui présentaient des douleurs chroniques, la grande majorité d'entre eux étaient traités depuis plus d'un an (65,6%). La durée de prescription figurant sur l'ordonnance était supérieure à 3 mois dans 45,8% des cas [116]. Dans notre étude, la majorité des médecins à 47,2% prescrivait les opioïdes pour une durée de 7 jours, voire 1 à 3 semaines dans 15,4% des cas. Cela prouve que les médecins interrogés dans notre enquête adoptent une attitude méfiante à l'égard du potentiel addictif des opioïdes. Réticents à la prescription au long terme, ils préfèrent se contenter de la prescription de courte durée. Aucun médecin n'a déclaré prescrire les opioïdes pour une durée allant au-delà de 3 mois.

Notons que la Crise mondiale des opioïdes (l'augmentation drastique du mésusage, de l'addiction, du surdosage et de la mortalité liés au opioïdes) a conduit plusieurs pays à procéder à des modifications législatives importantes concernant la durée limite de prescription et l'accès des patients au opioïdes en pharmacie. En effet, en France par exemple, le ministère des solidarités et de la santé a décidé de limiter la durée de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol administrés par voie orale à 3 mois, au lieu des 12 mois anciennement de mise. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessitera une nouvelle ordonnance. Cette mesure visant à limiter le mésusage et les risques de dépendance a été applicable à compter du 15 avril 2020.

La codéine, malgré son statut d'opioïde “faible” a également été concernée par des restrictions de prescription dans plusieurs pays. Les produits contenant de la codéine ne seront plus disponibles en vente libre en Australie à la suite d'un examen par l'organisme de réglementation de ce médicament, la Therapeutic Goods Administration (TGA), une décision mise en application dès le 1er février 2018, date à laquelle la codéine ne sera plus disponible que sur ordonnance.

FIG. 46 Non-medical use of pharmaceutical opioids in the past 12 months, Australia, 2016 and 2019



source : United Nations (Ed.). (2022). *World Drug Report 2021 (Set of 3 Booklets)*. UN.

La TGA indique que sa décision a été influencée par des mesures similaires prises aux États-Unis, à Hong Kong, au Japon et aux Émirats arabes unis, ajoutant que la plupart des pays européens ont également modifié le statut des médicaments contenant de la codéine pour les rendre uniquement disponibles sur ordonnance. C'est le cas en France, où depuis le 17 Juillet 2017, une prescription médicale est nécessaire pour l'achat d'un médicament contenant de la codéine quelle que soit la dose. Auparavant, lorsque les comprimés contenaient 20 mg ou moins de codéine, ils pouvaient être achetés sans ordonnance. Cette décision fait suite à l'augmentation des signalements de détournement de ces médicaments par des adolescents pour un usage récréatif tel que le Purple Drank, breuvage stupéfiant composé d'un sirop antitussif à base de codéine et un antihistaminique la prométhazine mélangés avec du soda.

DURÉE DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES FORTS

Opiïdes forts les plus souvent utilisés pour la douleur chronique

Médicament	Durée maximale de prescription	Fractionnement de la dispensation*
Fentanyl transdermique	28 jours	14 jours
Fentanyl transmuqueux	28 jours	7 jours
Hydromorphone et ses sels	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie orale LI et LP) (voie parentale par système actif de perfusion « pompes »)	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie parentale, voie discontinuée)	7 jours	Non
Oxycodone (voie orale LI ou LP)	28 jours	Non

* Cf. mention contraire du médecin



4. LIMITATION DE LA PRESCRIPTION DES OPIOÏDES SELON L'ÂGE DES PATIENTS

Deux populations vulnérables se distinguent toujours et préoccupent les médecins dans leur pratique de prescription (quel que soit le médicament) ; les enfants et les sujets âgés. La prescription d'opioïdes n'est pas une exception à cette règle. En effet, les opioïdes, substances puissantes à action centrale, présentent plusieurs effets indésirables en dépit de leur potentiel antalgique incontestable. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des opioïdes sont des facteurs à prendre en compte dans la prescription chez les enfants et les sujets âgés qui présentent des conditions physiologiques particulières.

TABLEAU 2		Différences physiologiques pouvant affecter la pharmacocinétique des médicaments dans les populations vulnérables	
<small>NN: nouveau-né; Tmax: temps pour atteindre la concentration maximale; t_{1/2}: demi-vie; Vd: volume de distribution.</small>			
	Jeune enfant		Sujet âgé
Absorption	Vidange gastrique et péristaltisme ralenti → Tmax plus tardif Absorption transdermique fortement augmentée chez le NN		Vidange gastrique et péristaltisme ralenti → Tmax plus tardif NB: Phénomène potentiellement aggravé par les opioïdes eux-mêmes Absorption transdermique peu modifiée
Distribution	Augmentation du compartiment hydrique (maximal à la naissance) → augmentation du Vd/t _{1/2} des médicaments hydrophiles Augmentation du compartiment lipidique (max à 1an) → augmentation du Vd/t _{1/2} des médicaments lipophiles Diminution de la liaison aux protéines → augmentation de la fraction libre (pharmacologiquement active) Activité diminuée des transporteurs situés au niveau de la barrière hémato-encéphalique la rendant plus perméable		Diminution du compartiment hydrique et de la masse maigre → possible diminution du Vd/t _{1/2} des médicaments hydrophiles Augmentation du compartiment lipidique/de la masse grasse → possible augmentation du Vd/t _{1/2} des médicaments lipophiles
Métabolisme	Immaturité des enzymes de phases I et II → diminution de la clairance hépatique (jusqu'à 2 ans environ)		Réduction de l'activité des enzymes de phases I et II → diminution de la clairance hépatique
Excrétion	Immaturité de la fonction rénale (jusqu'à 6-10 mois environ) → diminution de la clairance rénale des médicaments et de leurs métabolites à élimination rénale		Altération de la filtration glomérulaire → diminution de la clairance rénale des médicaments et de leurs métabolites à élimination rénale

source (RODIEUX et al., 2018)

La Revue Médicale Suisse s'est intéressée à la prescription des opioïdes chez ces patients à risque dans un article publié en 2018. Généralement, les effets indésirables des opioïdes sont comparables à ceux décrits chez l'adulte. Les anciens prématurés (en raison d'une immaturité du réflexe respiratoire en cas d'hypercapnie et d'hypoxémie) et les enfants présentant une situation d'obstruction chronique des voies aériennes

supérieures (tel que le syndrome d'apnées du sommeil) sont particulièrement vulnérables au risque de dépression respiratoire. Plusieurs cas de décès et de dépressions respiratoires sévères ont été décrits chez des enfants suite à l'utilisation de codéine à des doses qualifiées de normales pour l'âge. En raison de ce risque, l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) et Swissmedic recommandent, depuis 2013, de ne plus utiliser la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. Pour les mêmes raisons, la FDA a publié, en 2017, une recommandation de ne plus utiliser le tramadol chez les enfants de moins de 12 ans, et quel que soit l'âge, après amygdalectomie ou adénoïdectomie, et ont émis une mise en garde chez les enfants obèses ou souffrant de maladie pulmonaire grave [95].

Les événements indésirables seraient plus fréquents chez les sujets âgés par rapport aux adultes jeunes. La constipation, les nausées et les vertiges surviennent dans 30, 28 et 22 % des cas respectivement. Les hallucinations seraient aussi plus fréquentes, de même que les douleurs paradoxales et l'hyperalgésie induite par les opioïdes, par rapport à l'adulte jeune. L'effet indésirable le plus grave reste la dépression respiratoire. Ce risque augmente en cas d'administration parentérale, d'augmentation successive et rapide des doses, en cas de comédication avec un médicament dépresseur du système nerveux central, ou encore en cas d'accumulation accidentelle possible chez le sujet âgés en particulier plus concerné par la déshydratation ou l'insuffisance rénale. Chez les sujets ayant une fonction rénale altérée, il est suggéré de préférer les molécules ayant un métabolisme hépatique conduisant à des métabolites inactifs, telles que la buprénorphine et le fentanyl. Des adaptations de doses sont nécessaires pour différentes molécules dès lors que la clairance est inférieure à 60 ml/min. La dépendance peut être un problème chez le sujet âgé, même si l'âge est un facteur protecteur. Mais compte tenu de l'augmentation de la prescription d'opioïdes dans cette population (car les sujets âgés sont plus enclins aux douleurs chroniques) le risque de mésusage ne doit pas être négligé. C'est pourquoi les outils de dépistage du risque de mésusage (ORT ou POMI) sont largement sollicités à tout âge, chez l'adulte jeune comme chez le sujet âgé [95].

La codéine, l'hydromorphone, la mépéridine, la morphine, l'oxycodone et le tramadol ont tous des métabolites actifs qui sont éliminés par voie rénale. L'accumulation de métabolites actifs peut entraîner une toxicité des opioïdes chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La buprénorphine et le fentanyl transdermiques sont tous deux des opioïdes recommandés chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ont été étudiés en parallèle dans une population de cancéreux avec et sans insuffisance rénale. Les deux opioïdes sont métabolisés par le foie et convertis en métabolites cliniquement insignifiants. L'absorption de la buprénorphine et du fentanyl transdermiques semble inchangée chez les adultes plus âgés. On croit que la buprénorphine est sécuritaire chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés, bien que les preuves primaires de son utilisation soient limitées [88].

5. INTOXICATION, SURDOSAGE ET MORTALITÉ

À l'échelle mondiale, environ 500 000 décès sont attribuables à la consommation de drogues. Plus de 70 % de ces décès sont liés aux opioïdes, la cause de décès étant une surdose dans plus de 30 % de ces cas. D'après les estimations de l'OMS, quelque 115 000 personnes sont mortes d'une surdose d'opioïdes en 2017, mais les surdoses d'opioïdes dont l'issue n'est pas fatale sont plus courantes que les surdoses mortelles. Aux États-Unis, le nombre de personnes ayant succombé à une surdose d'opioïdes a augmenté de 120 % entre 2010 et 2018, et deux tiers des décès dus à une surdose d'opioïdes dans ce pays en 2018 étaient liés à des opioïdes synthétiques, notamment au fentanyl et à ses analogues. Au cours de la pandémie de COVID-19, une nouvelle augmentation importante du nombre de décès consécutifs à une surdose d'opioïdes [107].

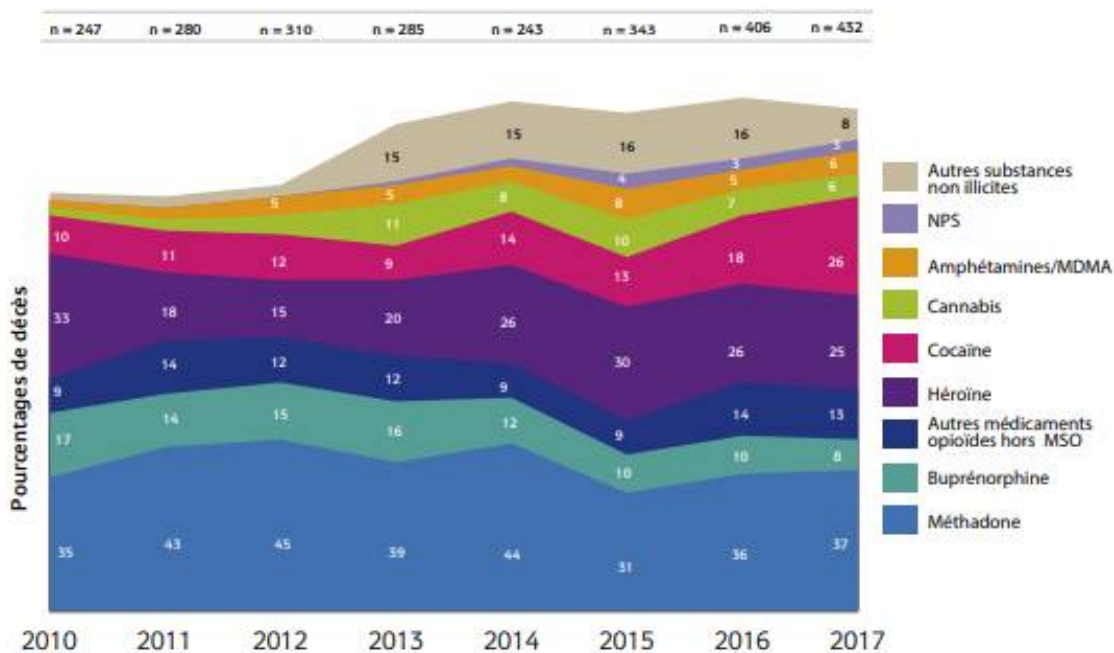
Les opioïdes entraînent en effet, à des doses variables selon les individus et leur accoutumance à ces produits, une dépression respiratoire susceptible de provoquer le décès. Le risque de surdose est ainsi particulièrement élevé chez les personnes qui :

- Consomment pour la première fois des opioïdes
- Reprennent un consommation d'opioïdes après une période de sevrage
- Associent les opioïdes à l'alcool ou aux benzodiazépines.

Ces décès peuvent aussi survenir chez des personnes consommant de façon régulière de l'héroïne ou des médicaments opioïdes (de substitution ou antalgiques), et qui prennent une dose trop forte, soit accidentellement (notamment du fait de la variabilité de la pureté de l'héroïne ou de produits achetés différents de ceux attendus) soit volontairement, parfois dans une visée suicidaire [107].

En France, une mise au point sur la prévalence des décès directement liés aux drogues a été publiée en 2019 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les observations de la répartition des substances impliquées dans les décès reposaient sur les données des dispositifs des "Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances" (DRAMES) et des "Décès toxiques par antalgiques" (DTA). Celles-ci, systématiquement étayées par des analyses toxicologiques, apportent une connaissance précise des substances en cause dans les décès directement liés aux drogues (DDLDD). Les opioïdes sont très majoritairement impliquées dans les décès (78 % en 2017), la méthadone et l'héroïne étant les plus représentées (respectivement 37 % et 25 %), bien davantage que les autres médicaments opioïdes (13 %) et la buprénorphine (8 %) (figure 2). [8]

Figure 2. Évolution des substances impliquées dans DRAMES de 2010 à 2017



source (Babalonis et al., 2013)

L'enquête des "Décès toxiques par antalgiques" (DTA) a recensé 105 décès impliquant des antalgiques (hors décès impliquant l'acide salicylique et le paracétamol) en 2017. Depuis le début de l'enquête, les trois principaux médicaments en cause sont le tramadol (47 % des décès en 2017), la morphine (29 % des décès) et la codéine (18 %). La part des décès liés à l'oxycodone a nettement augmenté (17 % des décès en 2017 contre 7 % en 2013), tandis que le nombre de décès liés au fentanyl n'a jamais dépassé 4 cas. Dans 27 % des cas, il s'agit d'un suicide et dans les autres cas d'un décès toxique sans autre précision [8].

6. RÉTICENCES AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES

Dans notre étude, la majorité des médecins ont exprimé avoir des réticences quant à la prescription des opioïdes. Les craintes les plus citées ont été statistiquement : d'abord la dépendance, ensuite les effets secondaires et enfin le surdosage. Les participants à notre étude semblent être conscients du risque addictif des opioïdes, mais sont tout de même assez réservés quant à la prescription des opioïdes alors que ces derniers peuvent s'avérer une option tout à fait convenable, pour certains patients, si les recommandations de prescription sont bien suivies et si une prévention des risques est mise au point.

Lorsqu'ils prescrivent des opioïdes pour traiter la douleur chronique, les médecins sont confrontés au dilemme suivant : trouver un équilibre entre une prise en charge efficace de la douleur et éviter la dépendance induite par les opioïdes. Grâce à des enquêtes envoyées par courrier, une étude, publiée en 2012 par "The State University of New York", a évalué les préoccupations, les perceptions et les pratiques des médecins face à ce dilemme. La plupart des médecins (71,5 %) ont estimé que leur connaissance/confort du traitement/prise en charge de la dépendance aux opioïdes était faible. Bien que ces médecins estiment que la formation est essentielle pour connaître les risques liés à la douleur chronique et à la dépendance aux opioïdes, nombre d'entre eux ont évalué leur propre formation médicale dans ces domaines comme étant insatisfaisante [34].

Dans une thèse en médecine présentée en 2015 traitant de la prescription des opioïdes forts en médecine générale au niveau de la Seine-Maritime (France), la question de la réticence des médecins quant aux opioïdes a été également abordée. Seuls 13% des médecins interrogés déclarent n'avoir aucun frein à la prescription de morphiniques. Les craintes exprimées par les médecins liées aux médicaments opioïdes ont été les mêmes : les effets secondaires (60%) étant plus redoutés que la

dépendance(20%), et la crainte du surdosage à moindre échelle (9%). Toutefois, la réticence envers les médicaments opioïdes et leur propriétés n'était pas statistiquement le premier frein à la prescription, puisque la moitié des médecins généralistes de Seine-Maritime déclarent que les réticences du patient lui-même sont le frein à la prescription d'opioïdes forts, ce qui est donc l'argument le plus cité (comparativement à notre étude seul 10,6% des médecins ont cité les réticences du patient lui-même aux opioïdes comme frein à la prescription) [15]. Ceci soulève le niveau croissant de conscience des patients vis-à-vis des dangers de la consommation d'opioïdes, même sous ordonnance. Globalement, les patients rapportent une perception négative des médicaments opioïdes, en particulier s'agissant des opioïdes forts. Ils redoutent leur potentiel addictif et le fait d'être assimilés à des « addicts » suite à leur consommation. Ils dénigrent eux-mêmes des molécules à leurs yeux réservées « aux drogués » ou encore parce qu'ils ont honte ou craignent d'être stigmatisés. Les travaux montrent que la patient sont globalement réfractaires à la prise d'antalgiques opioïdes, par peur de dériver vers un usage problématique et devenir dépendant [55]. C'est le cas notamment des patients en post-opératoire. Une enquête représentative utilisant un échantillonnage téléphonique à composition aléatoire d'adultes anglophones aux États-Unis a été menée en décembre 2019. 48% des individus questionnés s'attendaient à une prescription d'opioïdes après une intervention chirurgicale majeure, 50 % s'inquiètent de la dépendance et 61 % pensent qu'ils contribuent à l'épidémie d'opioïdes. Il est intéressant de noter que 31% supposent que les utilisateurs dépendants des opioïdes ont été exposés pour la première fois aux opioïdes après une intervention chirurgicale [57].

Parallèlement, une autre étude récente observationnelle et transversale a été publiée en 2022 ; menée à l'aide de la cohorte en ligne GrippeNet, environ 10000 volontaires français issus de la population générale, ont eu à répondre à un questionnaire auto-administré. Parmi les 5046 répondants français, après ajustement,

65% pensaient que l'utilisation de médicaments analgésiques pouvait vraisemblablement ou très vraisemblablement conduire à un trouble de mésusage des opioïdes. Les facteurs associés à la perception d'un risque plus élevé étaient : le fait d'avoir plus de 50 ans et d'avoir entendu parler des opioïdes dans les médias. L'utilisation antérieure d'opioïdes et un niveau d'éducation élevé diminuaient la perception du risque. Parmi les personnes ayant consommé des opioïdes au cours des deux dernières années (N = 1770), 71,1% ont déclaré ne pas être du tout concernées par ce risque. La majorité de l'échantillon a perçu le risque de mésusage, mais ceux ayant déjà consommé des analgésiques opioïdes n'ont pas exprimé d'inquiétude quant à ce risque pour eux-mêmes. [65]

7. LE POTENTIEL ADDICTIF DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES “FAIBLES”

La codéine, la morphine et le tramadol ont des pouvoirs analgésiants différents, autrement dit un pouvoir d'activation différent pour les récepteurs nociceptifs du système nerveux. En effet si la codéine est indiquée pour le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée, le tramadol pour celui des douleurs modérées à sévères et la morphine pour celui des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de palier 1 et 2, le potentiel addictif reste pour autant le même pour toutes ces molécules, puisque le circuit de récompenses reste le même.

En ce qui concerne la codéine, dans notre sondage, 35,8% des praticiens considèrent que la codéine engendre une dépendance faible et 18,7% estiment que la codéine n'engendre aucune dépendance. Ces chiffres affichent clairement une sous-estimation de la dangerosité de cette molécule. La codéine procure un effet sédatif et euphorisant modéré qui devient par la suite recherché par un patient ayant reçu de précédentes prescription de codéine ; ceci est appelé “détournement”. Détourner un médicament de son usage, c'est l'utiliser « en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le résumé des caractéristiques du produit) ». Le détournement concerne généralement les médicaments sur ordonnance mais il peut aussi impliquer des médicaments en vente libre s'ils sont utilisés non conformément aux indications précisées sur la notice comme c'est le cas avec la codéine. Mis à part le mésusage de la codéine de prescription, il existe un breuvage très dangereux appelé le Purple Drank et considéré comme un produit illicite, ce dernier est composé d'un sirop antitussif à base de codéine et un antihistaminique la prométhazine mélangés avec du soda. Ce stupéfiant voit le jour aux Etats-Unis dans les années 1960-1970 avant de devenir très populaire dans les années 1990-2000 surtout auprès des jeunes qui recherchent essentiellement

des effets tels qu'une sédation, une sensation de bien-être, d'euphorie et de toute puissance, ainsi qu'une altération des perceptions comme des hallucinations visuelles, puis à long terme, l'accoutumance et la tolérance induites par les opioïdes obligent au fur et à mesure des utilisations les jeunes à augmenter progressivement les doses pour retrouver les effets recherchés.

En ce qui concerne le Tramadol, dans notre sondage seulement 26.8% des médecins estiment que le tramadol engendre une dépendance forte. En effet longtemps présenté comme à moindre risque que les autres antalgiques opioïdes et qualifié « d'opioïde faible », le Tramadol engendre en réalité une dépendance certaine physique et psychologique ainsi que des conséquences néfastes lors d'un abus, en particulier des convulsions, voire le décès. En plus d'activer les récepteurs opioïdes mu (agoniste de faible affinité), le tramadol augmente aussi la neurotransmission de la sérotonine et de la noradrénaline. Si ce mode d'action atypique est bénéfique pour l'antalgie, il expose à des effets indésirables supplémentaires, ses caractéristiques pharmacodynamiques expliquant son potentiel d'abus et de dépendance, sous tendu par l'intensité d'activité du CYP2D6. En 2020, OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), dispositif de pharmaco-surveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives (SPA) du Réseau Français d'Addictovigilance, a mené une enquête portant sur 261 structures ayant contribué à des informations sur 4 723 sujets, décrivant 9 699 modalités de consommations de SPA (dont 60% de médicaments). Les données de cette enquête ont mis en évidence que le taux de consommation du tramadol a triplé de 2013 à 2019. On note aussi une augmentation de l'obtention du tramadol par « doctor shopping », nomadisme pharmaceutique et par ordonnances falsifiées présentées en pharmacie mentionnant le tramadol (Bulletin d'addictovigilance n°12; 2019), le Tramadol ayant en 2017 et 2018 la 2ème place des médicaments cités sur les ordonnances suspectes. [86]

Une appétence pour le tramadol, l'envie d'en reprendre et l'auto-administration ont été observées dans des essais cliniques, lors de son administration orale [118]. A la dose de 400 mg, le tramadol produit des effets comportementaux caractéristiques d'un effet agoniste opioïde mais aussi d'un stimulant [33]. Si le syndrome sérotoninergique est rarement observé, il faut toutefois se méfier des effets sérotoninergiques potentiellement délétères du tramadol, notamment lors de son usage conjointement à d'autres substances sérotoninergiques telles que certains médicaments antidépresseurs ou encore la MDMA/ecstasy ou la cocaïne. [21]

8. FACTEURS PRÉDICTIFS D'UN MÉSUSAGE DES OPIOÏDES

La prescription des opioïdes au long cours expose à des risques de développer un mésusage voire à une dépendance aux opioïdes. Dans la thèse en médecine présentée en 2021 par Wolf Martin (Haut-Rhin, France), la prévalence du risque de mésusage des opioïdes était plus élevée chez les patients souffrant de douleurs chroniques par rapport aux douleurs aiguës, plus élevée chez les patients traités depuis plus d'un an, et plus élevée chez les patients dont la prescription en cours était supérieure à 3 mois [116].

En outre, les comportements d'addiction exposent à d'importants risques de surdosage et de surmortalité par 2 mécanismes : le phénomène de tolérance qui pousse les patients à augmenter leur dose, et le sevrage qui fragilise les patients pouvant induire une intoxication au moindre retour à la consommation. On estime qu'environ 90 % de ces situations sont le fruit d'une prescription médicale initiale [96]. Dans une étude publiée en 2011 par la National Institute Of Health aux USA, des données de 1997 à 2007 sur tous les décès d'adultes par intoxication médicamenteuse accidentelle/indéterminée dans le Connecticut qui ont été transmis à l'Office of the Chief Medical Examiner (OCME) ; sur les 2900 décès admissibles, 2231 (77%) impliquaient des opioïdes. Les tendances dans le temps ont révélé une augmentation du nombre total de décès liés aux opioïdes, alors que les décès liés à l'héroïne sont restés constants. [37]

Le nombre croissant de décès liés aux opioïdes à travers le monde a poussé les experts à prendre en considération la dangerosité de ces substances, trop longtemps minimisée, surtout en ce qui concerne les antalgiques opioïdes de prescription. Une addiction peut tout à fait se développer suite au non-respect de la prescription conduisant inévitablement à un trouble de mésusage. Le potentiel addictif des opioïdes n'est aujourd'hui plus à prouver. Ainsi la prévention de la dépendance aux opioïdes est devenue une étape cruciale de la prescription. Elle figure aujourd'hui dans toutes les recommandations scientifiques. Le repérage des patients à risque devient même un moyen essentiel de la prescription prudente auprès des praticiens.

Une initiation correcte au traitement opioïdes commence par une information éclaircie du patient sur risques addictifs entourant ces médicaments, d'où l'importance de suivre à la lettre la prescription médicale et les règles de consommation, sans écart de la part du patient. Ensuite s'ensuit un processus d'identification systématique de profils à risque de mésusage aux opioïdes de prescription (MOP) à travers un interrogatoire rigoureux et pertinent du patient. Les éléments à rechercher, en se référant au Opioid Risk Tool (ORT), sont : des antécédents personnels et familiaux de troubles d'usage de substances, des antécédent d'abus sexuel dans l'enfance, des trouble psychique (Dépression, anxiété, TDAH, TOC, trouble bipolaire, schizophrénie). Les facteurs sociaux comme l'isolement ou la précarité exposent également à un risque de mésusage de médicaments en général car le respect de la prescription est difficile.

L'âge du patient est aussi un facteur à prendre en compte puisque les populations fragiles, à savoir les enfants et les sujets âgés, présentent effectivement un risque accrue aux effets secondaires tels que la dépression respiratoire, mais toujours selon l'ORT, un âge compris entre 16 et 45 ans présente un risque de MOP.

Les patients présentant des facteurs de risque de MOP ne doivent pas être exclus de la prescription d'antalgiques opioïdes. Ils doivent en revanche être correctement informés qu'ils possèdent des facteurs de vulnérabilité qui nécessiteront une surveillance plus étroite [96]. Il est à noter toutefois à préciser que l'intensité des douleurs n'est pas un facteur de risque de mésusage, contrairement à ce que pensent 21,1% des médecins interrogés dans notre étude. En effet, une évaluation approfondie de l'intensité douleur (en se référant aux échelles d'évaluation de la douleur comme EVA) avant l'initiation du traitement est une étape clé de la prise en charge correcte de la douleur. Elle oriente le choix du palier et la dose du traitement opioïde pour une gestion optimale de la douleur et pour un soulagement idéal.

Le sexe influence l'utilisation d'opioïdes; les femmes sont en effet plus susceptibles de souffrir de la douleur chronique et sont donc plus candidates aux prescriptions d'analgésiques opioïdes au long cours. Les variations normales des niveaux d'œstrogène pendant le cycle menstruel ainsi que la thérapie de remplacement hormonale après la ménopause peuvent influencer également la sensibilité à la douleur et l'efficacité des analgésiques opioïdes. Toutefois, des idées préconçues chez les prescripteurs tendent à placer les hommes au-dessus des femmes en ce qui concerne les risques addictifs. Nous retrouvons cette idée préconçue dans les résultats de notre étude ; là où 18,7% des réponses plaçaient le sexe masculin comme facteur de risque de MOP, seulement 4,1% des réponses étaient en faveur du sexe féminin. Dr Zainab Samaan, chercheuse financée par les IRSC qui étudie l'utilisation des opioïdes à l'Université McMaster au Canada, a entrepris une enquête auprès de 500 personnes ayant des troubles liés à la consommation d'opioïdes et provenant de 13 cliniques de réadaptation de l'Ontario. 52% des femmes, contre seulement 38% des hommes, rapportent que leur première exposition aux opioïdes résulte d'une prescription médicale. L'euphorie induite par les opioïdes, qui réduit l'intensité du stress et de l'anxiété, peut expliquer la consommation soutenue. Les grands médias ont montré que de plus en plus de femmes s'accrochent aux analgésiques opioïdes en raison des pressions liées au genre telles que la réussite professionnelle et les obligations familiales, la pression de jongler avec plusieurs responsabilités. [54]

9. RECONNAÎTRE UNE SITUATION DE MÉSUSAGE DES OPIOÏDES

Une DOP peut survenir chez n'importe quel sujet exposé de manière prolongée à une prescription d'opioïdes, mais les comportements de MOP peuvent favoriser la survenue d'une DOP. En conséquence, la survenue d'une DOP isolée, sans critère de MOP et sans facteur de risque associé, doit faire reconsidérer la durée du traitement antalgique, mais ne constitue pas en soi un problème de nature addictologique. En 2016, 11,5 millions de personnes âgées de 12 ans ou plus en 2016 ont fait un mauvais usage d'analgésiques sur ordonnance au cours de l'année écoulée, contre 948 000 personnes qui ont consommé de l'héroïne [4] ; ce qui prouve encore une fois le risque addictif que représente les opioïdes en prescription et donc l'importance du respect des règles de prescription par le patient.

Dans notre étude, les situations alertant les médecins d'un mésusage sont : une insistance du patient à obtenir une prescription d'antalgiques opioïdes (78,9%) en l'absence de nécessité de recours aux opioïdes, mais aussi certaines pratiques d'automédication par le patient ; quand celui-ci prend des doses supérieures à celles prescrites (73,2%) ou quand celui-ci détourne l'usage des opioïdes de leur fonction antalgique initiale (61%) pour remédier à d'autres symptômes (stress, insomnie, etc) Dans la thèse en médecine présentée en 2021 par Wolf Martin (Haut-Rhin, France), les comportements de mésusage chez les patients à risque ont été relevés en utilisant les items de l'échelle POMI. Les patients ont été directement questionnés sur leurs pratiques de mésusage des opioïdes prescrits. Par ordre décroissant de fréquence les situations décrivant un mésusage dans cette étude sont : une augmentation de fréquence de prise (70,2%), une augmentation des doses (59,6%), un chevauchement des ordonnances (56,4%), une obtention d'un effet shoot (47,9%), un nomadisme médical (37,2%) et enfin un détournement de l'usage à des fins autres que l'antalgie

(18,1%). Les patients qui utilisaient les opioïdes pour soulager d'autres ont été questionnés sur les effets recherchés de ce détournement : la majorité déclarait utiliser les opioïdes pour pouvoir s'endormir (58,7%), se tranquilliser (30,2%), se détendre (19,0%), à visée anxiolytique (11,1%) ou encore afin d'améliorer le moral (9,5%). Notons également qu'un pourcentage non négligeable de patients (26,8% n=80) augmentaient volontairement leur doses ou leur prises d'opioïdes en raison d'une douleur insuffisamment soulagée à la dose prescrite, d'où l'importance d'une évaluation préalable méticuleuse de l'intensité de la douleur par les praticiens [116].



Conclusion



La douleur représente en médecine un véritable challenge pour les professionnels de santé, un motif de consultation très fréquent et son traitement est un droit fondamental pour tout patient. La prise en charge de la douleur peut être laborieuse car la douleur est un symptôme subjectif, néanmoins réel, dont l'expérience reste très personnelle à chacun individu. Le choix de l'antalgique, la dose utilisée, la durée de traitement sont tous des éléments clé dans la gestion de la douleur. Dans le cas de l'utilisation des antalgiques opioïdes, ces éléments semblent encore plus cruciaux et délicats vu le danger qu'ils présentent ; une lame à double tranchant offrant une puissance antalgique remarquable mais aussi un risque d'addiction important qui expose à un surdosage mortel.

Le trouble de mésusage aux opioïdes est une affaire de santé publique. Les récentes publications scientifiques ont sonné l'alarme de la dangerosité de la consommation des opioïdes et de l'importance du suivi rigoureux du patient consommateur.

De nombreuses recommandations ont été publiées concernant la prise en charge de la douleur, ainsi que l'utilisation des antalgiques opioïdes. Pourtant, comme semble le montrer la présente étude, des lacunes persistent encore : un certain nombre de médecins n'adhère pas à toutes les guidelines permettant de sécuriser la prise en charge des patients sous opioïdes. Cela génère un risque de mésusage de ces produits. Toutefois la plupart de nos médecins participants semblent bien conscients de la problématique, vu leurs réticences, leurs doutes et leurs réserves exprimés quant à la prescription d'opioïdes.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur passe inévitablement par une étude de l'état des lieux de la situation actuelle au Maroc. Le besoin de formation et d'information reste important pour les praticiens afin d'être plus à l'aise avec la prescription sécurisée des opioïdes. Cette étude avait également un but pédagogique : rappeler les principales recommandations existantes et les outils disponibles pour une

prise en charge correcte et sûre de la douleur. Bien prescrire, rechercher les facteurs de risque de mésusage, reconnaître une situation de mésusage et prendre en charge un trouble de l'addiction aux opioïdes sont les 4 axes de bonne pratique abordés dans notre étude.

Une attitude médicale responsable passe inévitablement par une prise de conscience initiale et une formation appropriée. La sensibilisation au risque addictif des opioïdes semble donc primordiale pour construire une connaissance des enjeux et des conduites à tenir auprès des médecins prescripteurs et c'est là toute l'ambition de ce projet de thèse.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre: Pratiques de prescription des antalgiques opioïdes et évaluation de leur risques addictifs : Résultats d'une enquête réalisée auprès des médecins généralistes et spécialistes

Auteur: Insaf NCIRI

Mots clés: Addiction–Antalgiques–Opioïdes

Introduction : Les opioïdes sont de puissants antalgiques, efficaces contre plusieurs types de douleur mais présentant un fort potentiel addictif. Leur utilisation s'est largement étendue auprès des prescripteurs, parfois à outrance et de manière abusive, ce qui a conduit un grand nombre de mésusage auprès des patients et par conséquent des situations de dépendance aux opioïdes. On parle aujourd'hui à l'échelle internationale d'une "Crise des opioïdes".

Méthodologie : Notre enquête est une étude pharmaco-épidémiologique, descriptive et transversale, basée sur un hétéro-questionnaire anonyme de 38 questions adressé aux prescripteurs. Le choix d'un outil strictement anonyme présente comme avantage une évaluation directe des pratiques des médecins en supprimant les intermédiaires, diminuant la possibilité de biais d'interprétation. La population étudiée était de 123 médecins praticiens marocains. La collecte des données s'est étendue sur une période de 6 mois à savoir de Mars 2022 à Août 2022.

Objectifs : Reconnaître les modalités de prescription des opioïdes, évaluer la prise de conscience des médecins par rapport à l'addiction engendrée par les opioïdes et évaluer la concordance des pratiques de prescription aux recommandations scientifiques mises en vigueur.

Résultats : Notre échantillon est composé de 53,7% (n=66) de femmes et 46,3% (n=57) d'hommes. La plus large tranche d'âge était 41-50 ans. La grande majorité des médecins 94,3% (n=116) incluait la prescription d'antalgiques opioïdes dans leur pratique, toutefois 69,1% (n=85) des participants ont déclaré avoir tout de même des réticences. A la tête des réticences ; la crainte de la dépendance 63,4% (n=78). En ce qui concerne la prévention des situations de mésusage des opioïdes, 80,5% (n=99) des médecins ont déclaré rechercher des facteurs prédictifs d'un mésusage, mais l'utilisation des échelles de dépistage de mésusage restait limitée puisque seulement 11,4% (n=14) des participants déclarent les utiliser dans leur pratique. Les mesures préventives d'une addiction aux opioïdes entreprises par les médecins étaient : la limitation de la durée de prescription 83,7% (n=103), la sensibilisation du patient 70,7% (n=87) et la faible posologie 64,2% (n=79)

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une population de médecins marocains particulièrement précautionneux et réticents quant à l'utilisation des opioïdes. Les médecins étaient majoritairement conscients des risques de dépendance mais étaient néanmoins hésitants par rapport aux mesures préventives et thérapeutiques recommandées pour la gestion de l'addiction aux opioïdes.

SUMMARY

Titre: Prescribing practices for opioid analgesics and assessment of their addictive risks: Results of a survey of general practitioners and specialists

Auteur: Insaf NCIRI

Mots clés: Addiction–Analgesic–Opioids

Introduction : Opioids are powerful analgesics, effective against several types of pain but with a strong addictive potential. Their use has been widely extended by prescribers, sometimes excessively and abusively, which has led to a large number of misuse by patients and consequently to situations of opioid dependence. This study is set in the context of a significant increase in the number of prescriptions of opioid analgesics, as well as the increase in cases of addiction to opioid analgesics worldwide, all of which are accompanied by an increase in the number of intoxications, overdoses and deaths related to opioid misuse.

Methods : Our survey is a pharmaco-epidemiological, descriptive and cross-sectional study, based on an anonymous 38-question hetero-questionnaire addressed to prescribers. The choice of a strictly anonymous tool has the advantage of a direct evaluation of doctors practices by eliminating intermediaries, thus reducing the possibility of interpretation bias. The study population was 123 Moroccan doctors practitioners. Data collection was carried out over a period of 6 months, from March 2022 to August 2022.

Objectives : To identify the modalities of opioid prescription, to assess the awareness of physicians regarding opioid addiction and to evaluate the concordance of prescription practices with current scientific recommendations.

Results : 69.1% (n=85) of the physicians surveyed stated that they were reluctant to prescribe opioids. Among the reasons for reluctance were addiction (63.4% n=78), side effects (59.3% n=73) and fear of overdose and intoxication (43.1% n=53). Also, 80.5% (n=99) of the physicians reported looking for factors that predict misuse.

Conclusion : Our study revealed a population of Moroccan doctors who were particularly cautious and reluctant to use opioids. The majority of physicians were aware of the risks of addiction but were nevertheless hesitant about the recommended preventive and therapeutic measures to handle opioid addiction.

ملخص

العنوان: ممارسات وصف المسكنات الأفيونية وتقييم مخاطر الإدمان عليها: نتائج تحقيق تم إجراؤه بين الأطباء الممارسين العامين والمتخصصين

المؤلف: إنصاف النصيري

الكلمات الأساسية: الإدمان-مسكنات-شبه افيني

مقدمة:

تعتبر المشتقات الأفيونية من المسكنات القوية التي لها مفعول بالغ ضد العديد من أشكال الألم و في نفس الوقت تبقى لها القدرة على إثارة الإدمان عند المستعملين.

و في الأونة الأخيرة تم استعمال هذه المسكنات على نطاق واسع في وصفات الأطباء، أحيانا بشكل مبالغ فيه مما أدى الى سوء استخدامها بطريقة مفرطة بين المرضى فترتب عنه حالات ادمان لهذه المسكنات الأفيونية مع ظهور أزمة ادمان دولية في الوقت المعاصر.

المنهجية:

يقوم هذا البحث على دراسة صيدلانية وصفية مستعرضة تركز على استمارة مغايرة مجهولة الهوية تتضمن 38 سؤال موجهة الى الأطباء. اختيار هذه الاستمارة مجهولة الهوية ميزته التقييم النزيه و الموضوعي لممارسات الأطباء .

الفئة المستهدفة في هذه الدراسة تتشكل من 123 طبيب ممارس كلهم مغاربة، أما جمع البيانات فقد امتد 6 أشهر من مارس 2022 الى غشت 2022.

الأهداف:

التعرف على طرق وصف المسكنات الأفيونية و تقييم وعي الأطباء في ما يخص الإدمان على هذه المسكنات و تقييم توافق الوصفات الطبية مع التوصيات العلمية المعمول بها.

النتائج:

تتشكل العينة المستهدفة من 53,7% نساء (بعدد 66) و 46,3% رجال (بعدد 57) و الشريحة العمرية السائدة تتراوح بين 41-50 سنة. الأغلبية السائدة من الأطباء بنسبة 94,3% (بعدد 116) توصي باستعمال المسكنات الأفيونية. الا أن نسبة 69,1% (بعدد 85) طبيب يترددون في وصف هذه المسكنات لمرضاهم خوفا من الوقوع في الإدمان بنسبة 63,4% (بعدد 78). أما بخصوص الوقاية من حالات سوء استخدام هذه المسكنات الأفيونية فقد بلغت 80,5% (بعدد 99) من مجموع الأطباء اللذين صرحوا بالبحث في عوامل الإدمان، الا أن نسبة استعمال معايير التحري عن سوء استخدام الأفيونيات تبقى محدودة لا تتعدى 11,4% (بعدد 14 مشارك) .

أما الإجراءات التي يتخذها الأطباء للوقاية ضد الإدمان على هذه المسكنات فهي:

تحديد مدة استعمال هذه المسكنات بنسبة 83,7% (بعدد 103).

تحسيس المرضى بخطورة هذه المسكنات في نسبة 70,7% (بعدد 87).

التخفيف من جرعة هذه المسكنات 64,2% (بعدد 79).

الخلاصة:

بينت هذه الدراسة أن الفئة المستهدفة من الأطباء المغاربة حذرين و مترددين في وصف هذه المسكنات الأفيونية لمرضاهم ومعظم واعون بخطورة الإدمان.

هذه الفئة من الاطباء كانت في الغالب على دراية بمخاطر الإدمان و مع ذلك مترددين بخصوص الإجراءات الوقائية و العلاجية المتبعة في مواجهة الإدمان على المسكنات الأفيونية.



Annexes



Questionnaire : Évaluation de la prescription des antalgiques opioïdes chez les médecins marocains généralistes et spécialistes.

Ce questionnaire est un sondage national ayant pour but l'évaluation de la prescription des antalgiques opioïdes (codéine, morphine et tramadol) par les praticiens marocains.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de l'élaboration d'une thèse en médecine.

Caractéristiques socio-démographiques

1. Votre âge
 - Moins de 30 ans
 - 31-40 ans
 - 41-50 ans
 - 51-60 ans
 - plus de 60 ans
2. Votre sexe
 - Masculin
 - Féminin
3. Votre profession
 - Médecin généraliste
 - Médecin spécialiste
 - Médecin résident
4. Votre spécialité
 - Médecin Généraliste
 - Médecin Rhumatologue
 - Médecin Oncologue
 - Chirurgien Traumatologue
 - Chirurgien Urologue
 - Chirurgien Viscéraliste
 - Médecin Neurologue
 - Autre :
5. Votre principal lieu d'exercice (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - CHU
 - CHP

- Centre de santé
 - Cabinet privée
 - Clinique privée
 - Autre :
6. Votre secteur d'exercice
- Urbain
 - Rural
7. Précisez votre ville d'exercice
8. Votre expérience professionnelle
- Inférieure à 5 ans
 - 5 - 10 ans
 - 11 - 20 ans
 - 21 - 30 ans
 - Plus de 30 ans

Informations sur la prescription des antalgiques opioïdes

1. Avez-vous recours à la prescription d'antalgiques opioïdes dans votre pratique ?
 - Oui
 - Non
2. Quels opioïdes prescrivez-vous le plus souvent lors de votre pratique ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - Codéine
 - Tramadol
 - Morphine
3. Comment évaluez-vous l'intensité de la douleur de votre patient ?
 - En me fiant aux propos du patient lors de l'interrogatoire
 - En utilisant des échelles d'évaluation de la douleur
 - En demandant des examens para-cliniques
4. Quelle échelle d'évaluation de la douleur utilisez-vous ?
 - Echelle visuelle analogique (EVA)
 - Echelle verbale simple
 - Echelle numérique
 - Je n'utilise pas d'échelles d'évaluation
5. En vous basant sur l'échelle d'EVA, pour quelle intensité de douleur prescrivez-vous un antalgiques opioïde ?
 - EVA entre 1-3 : douleur d'intensité légère
 - EVA entre 3-5 : douleur d'intensité modéré

- EVA entre 5-7 : douleur intense
 - EVA supérieure à 7 : douleur très intense
 - Je n'utilise pas cette échelle
6. Pour quelle type de douleur prescrivez-vous un antalgique opioïdes ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Douleur rhumatismale / ostéo-articulaire
 - Douleur cancéreuse
 - Douleur post-opératoire
 - Douleur neuropathique
 - Douleur viscérale
 - Autre :
7. Quelle est votre voie d'administration de choix ?
- Voie orale
 - Voie sous-cutanée
 - Voie intraveineuse
 - Autre :
8. Pour quels types de douleurs prescrivez-vous des antalgiques opioïdes ?
- Douleur aiguës
 - Douleurs chroniques
 - Douleurs aiguës et chroniques
9. A quel moment avez-vous recours aux antalgiques opioïdes ?
- En première intention
 - Après échec des antalgiques de palier 1
 - Pour renforcer un traitement antalgique de palier 1
10. Quelle est votre durée de prescription initiale ?
- 1-2 jours
 - 3-4 jours
 - 7 jours
 - 1-3 semaines
 - 1 mois
 - Entre 1-3 mois
 - Plus de 3 mois
11. Reconsidérez-vous l'utilité de votre prescription si le traitement opioïde est prescrit pendant plus de 3 mois ?
- Oui
 - Non

12. Prenez-vous en compte une limite d'âge à la prescription d'opioïdes ?

- Oui
- Non

13. Si oui, veuillez préciser l'âge limite à la prescription des opioïdes selon votre pratique

Réticences à la prescription

1. Pensez-vous que l'usage de la Codéine engendre une dépendance ?

- Pas de dépendance
- Dépendance faible
- Dépendance moyenne
- Dépendance forte

2. Pensez-vous que l'usage du Tramadol engendre une dépendance ?

- Pas de dépendance
- Dépendance faible
- Dépendance moyenne
- Dépendance forte

3. Pensez-vous que l'usage de la Morphine engendre une dépendance ?

- Pas de dépendance
- Dépendance faible
- Dépendance moyenne
- Dépendance forte

4. Avez-vous des réticences quant à la prescription d'antalgiques opioïdes ?

- Oui
- Non

5. Quelles sont vos réticences quant à la prescription des antalgiques opioïdes ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Je n'ai aucune réticence
- Crainte des effets secondaires
- Crainte de la dépendance
- Crainte du surdosage
- Crainte du détournement illégal
- Réticences du patient lui-même
- Formation insuffisante sur l'usage des opioïdes
- Autre :

6. Quels effets secondaires des opioïdes redoutez-vous le plus lors de votre prescription ?
(Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Je ne redoute aucun effet secondaire
 - Nausées/Vomissements
 - Constipation
 - Sensation vertigineuse
 - Dépression respiratoire
 - Somnolence/Sédation
 - Dépendance
 - Surdosage
 - Confusion/Coma
 - Autre :
7. Parmi ces symptômes liés au syndrome de sevrage lesquels redoutez-vous le plus ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Besoin impérieux du produit
 - Rhinorrhée, larmolement et dilatation pupillaire
 - Anxiété et irritabilité
 - Dépression
 - Sueurs et tremblements
 - Insomnie
 - Douleurs musculaires
 - Aucun
8. Quels signes d'intoxication aux opioïdes repérez-vous ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Asthénie intense
 - Difficultés respiratoires et cyanose
 - Froideur des extrémités
 - Somnolence extrême
 - Myosis
 - Étourdissement et confusion
 - Je ne repère aucun signe d'intoxication
9. Avant votre prescription, orientez-vous votre interrogatoire sur le risque du mésusage ?
- Oui, je prends en considération le profil psychologique du patient
 - Non, mon interrogatoire concerne uniquement l'évaluation de la douleur et des symptômes physiques

Prévention et repérage des patients à risque

1. Est-ce que vous recherchez des facteurs prédictifs d'un mésusage des opioïdes avant votre prescription ?
 - Oui
 - Non
2. Quels facteurs prédictifs d'un mésusage des opioïdes prenez-vous en compte ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - Âge jeune
 - Isolement, précarité et problématiques sociales
 - Le sexe masculin
 - Le sexe féminin
 - Existence d'antécédents médicaux psychiatriques
 - Existence préalable d'addictions chez le patient (alcool, drogues, médicaments)
 - Des douleurs très intenses
 - Insomnie
 - Profil psychologique à risque (Impulsivité/ Recherche perpétuelle de sensations)
3. Devant un patient présentant un risque de mésusage des opioïdes que faites-vous ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - Vous refusez la prescription d'opioïdes
 - Vous prescrivez des opioïdes à faible doses et limitez la durée de prescription
 - Vous prenez en charge les comorbidités addictologiques et psychiatriques
 - Vous travaillez en coordination avec un médecin psychiatre ou un service d'addictologie
 - Vous prescrivez sans crainte
4. Quelles sont les mesures préventives que vous utilisez pour éviter le mésusage ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - Information du patient sur le risque addictifs des opioïdes
 - Utilisation de faibles doses
 - Limitation de la durée de prescription
 - Surveillance étroite du patient avec réévaluation continue de la douleur
 - Alternement des opioïdes avec des antalgiques de palier 1 non opioïdes
 - Aucune mesure préventive
5. Comment reconnaissez-vous une situation de mésusage ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
 - Le patient prend des doses supérieures à celles prescrites

- Le patient fractionne ses doses ou prend plus souvent ses opioïdes durant la journée
 - Le patient détourne l'usage des opioïdes pour calmer d'autres symptômes sans lien direct à la douleur (accès de colère, troubles du sommeil, stress, dépression...)
 - Insistance du patient à obtenir des antalgiques opioïdes
 - Le patient se rend chez d'autres médecins pour obtenir des prescriptions supplémentaires
 - Le patient se retrouve souvent à court de traitement
 - Autre :
6. Utilisez-vous des échelles de dépistage de mésusage aux opioïdes ?
- Oui
 - Non
7. Face à une situation de dépendance avérée aux opioïdes que faites-vous ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Vous arrêtez immédiatement le traitement
 - Vous diminuez progressivement les doses jusqu'à l'arrêt complet
 - Vous changez de classes médicamenteuse et optez pour des antalgiques non opioïdes (ex : paracétamol, AINS)
 - Vous orientez votre patient vers un centre d'addictologie / une consultation en psychiatrie (en vue d'une traitement à la méthadone)
 - Vous continuez la prescription
8. Face à une situation de mésusage des opioïdes et en cas de persistance de douleurs résiduelles que faites-vous ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Vous continuez le traitement à base d'opioïdes avec maintien des doses initiales
 - Vous continuez le traitement à base d'opioïdes avec diminution progressive des doses initiales
 - Vous reconsidérez la pertinence de votre utilisation d'opioïde et remplacer par d'autres classes médicamenteuses antalgiques
 - Vous proposez des alternatives non médicamenteuse adaptées au type de douleur du patient
 - Vous adressez votre patient pour une consultation anti-douleur



Références



- [1] Agence européenne des médicaments. (n.d.).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suboxone-epar-product-information_fr.pdf
- [2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2019). *Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances Principaux résultats enquête DRAMES 2019*. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance - ANSM. <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
- [3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2019). *Décès Toxiques par Antalgiques Résultats 2019*. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance - ANSM. <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
- [4] Ahrnsbrak, R., Bose, J., Hedden, S. L., Lipari, R. N., Park-Lee, E., & Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2017). Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. (*HHS Publication No. SMA 17-5044, NSDUH Series H-52*). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- [5] Aimé, C.-N., & Ballon, N. (1999, Sept). La naltrexone, un élément du traitement des addictions. *Le Courrier des addictions* (1), 4, 156-158. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6368.pdf>
- [6] American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (M.-A. Crocq, P. Boyer, & J.-D. Guelfi, Trans.). Elsevier Masson.

- [7] Authier, N., Batische, A., Bertin, C., Bonnet, N., Chenaf, ., C., Daveluy, A., Delorme, J., Djezzar, S., Duplessy, C., Fouilhé, N., Gibaja, V., Giocanti, A., Mestre, M. L., Mallaret, M., Micallef, J., Pellin, E., Peyrière, H., Ponté, C., Richard, ., N., ... Trouvin, A.-P. (2018). *MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE*. Edition Respadd. ISBN 978-2-9550677-2-7
- [8] Babalonis, S., Lofwall, M. R., Nuzzo, P. A., Siegel, A. J., & Walsh, S. L. (2013). Abuse liability and reinforcing efficacy of oral tramadol in humans. *Drug Alcohol Depend*, 129(1-2), 116-24. 10.1016/j.drugalcdep.2012.09.018
- [9] Baidoo, N., Wolter, M., & Leri, F. (2020). Opioid withdrawal and memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 114, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.029>
- [10] Baron, R., Eberhart, L., Kern, K.-U., Regner, S., Rolke, R., Simanski, C., & Tölle, T. (2017, Jun). Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract*, 17(5), 678-700. doi: 10.1111/papr.12515
- [11] Bell, T. J., Panchal, S. J., Miaskowski, C., Bolge, S. C., Milanova, T., & Williamson, R. (2009, Jan). The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med*, 10(1), 35-42. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x
- [12] BENSLIMANE, S. (2021). Thèse L'ADDICTION AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES ETUDE DE CAS. Thèse en Médecine N°M4422021 à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. <http://ao.um5.ac.ma/jspui/handle/123456789/19278>
- [13] Brisacier, A.-C., Palle, C., Mallaret, M., & Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). (2019, Juillet). Décès directement liés aux drogues. Évaluation de leur nombre en France et évolutions récentes. *Tendances*, 133.

- [14] Busse, J. W., Wang, L., & Kamaleldin, M. (2018). Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, *320*(23), 2448–2460. doi:10.1001/jama.2018.18472
- [15] Calais, N. (2015). Prescription des opioïdes forts en médecine générale : état des lieux en Seine-Maritime. *Médecine humaine et pathologie*. dumas-01223833
- [16] Calvino, B. (2012). Physiopathologie du contrôle central de la douleur : une hypothèse concernant la fibromyalgie. *Posturologie clinique. Comprendre, évaluer, soulager les douleurs*. doi : 10.1016/B978-2-294-72130-4.00001-3
- [17] Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Le contrôle central de la douleur. *Revue du Rhumatisme*, *73*, 10–18. doi:10.1016/j.rhum.2004.11.012
- [18] Campbell, C. I., Weisner, C., LeResche, L., Ray, G. T., Saunders, K., Sullivan, M. D., Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Silverberg, M. J., Boudreau, D., Satre, D. D., & Von Korff, M. (2010, Dec). Age and Gender Trends in Long-Term Opioid Analgesic Use for Noncancer Pain. *Am J Public Health*, *100*(12), 2541-7. doi: 10.2105/AJPH.2009.180646
- [19] Campbell, C. I., Weisner, C., LeResche, L., Ray, G. T., Saunders, K., Sullivan, M. D., Banta-Green, C. J., Merrill, J. O., Silverberg, M. J., Boudreau, D., Satre, D. D., & Von Korff, M. (2010, December). Age and Gender Trends in Long-Term Opioid Analgesic Use for Noncancer Pain. *Am J Public Health*, *100*(12), 2541–2547. doi: 10.2105/AJPH.2009.180646
- [20] Centers for Disease Control and Prevention & National Center for Injury Prevention and Control. (2022, June 6). *Prescription Opioid Overdose Death Maps*. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/prescription/maps.html#print>

- [21] Centre d'Addictovigilance de Toulouse. (2020, Avril). LIMITATION DE LA DURÉE DE PRESCRIPTION DU TRAMADOL : COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ? *Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance*, 14. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_national_d_addictovigilance_no_14_tramadol.pdf
- [22] Chauvin, M. (2009). La dépression respiratoire des morphiniques : Prévention et surveillance clinique. *MAPAR*, 149 - 155.
- [23] Chevalier, C., & Nguyen, A. (2017, October). Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(569), 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.07.005>
- [24] Chou, R., Gordon, D. B., de Leon-Casasola, O. A., Rosenberg, J. M., Bickler, S., Brennan, T., Carter, T., Cassidy, C. L., Chittenden, E. H., Degenhardt, E., Griffith, S., Manworren, R., McCarberg, B., Montgomery, R., Murphy, J., Perkal, M. F., Suresh, S., Sluka, K., Strassels, S., ... Wu, C. L. (2016, Feb). Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commit. *J Pain*, 17(2), 131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- [25] Dahlhamer, J. M., Connor, E. M., Bose, J., Lucas, J. W., Zelaya, C. E., & National Center for Health Statistics. (2021, August). Prescription Opioid Use Among Adults With Chronic Pain: United States, 2019. *National Health Statistics Reports*, 162. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:107641>
- [26] Delage, N., Brillaxis, P., & Lowenstein, W. (2019, December). Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 20, 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2019.10.004>

- [27] Delorme, T. (2019). Épidémiologie de la douleur en cancérologie, conséquences sur l'organisation des soins. *Douleur analg*, 32, 3 - 8. <https://doi.org/10.3166/dea-2019-0048>
- [28] The Diagnosis and Treatment of Low Back Pain Work Group. (2017, September). VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOW BACK PAIN.
- [29] Dijkstra, B. A.G., Krabbe, P. F.M., Riezebos, T. G.M., Van der Staak, C. P.F., & De Jong, C. A.J. (2007). Psychometric Evaluation of the Dutch Version of the Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Eur Addict Res*, 13, :81–88. DOI: 10.1159/000097937
- [30] Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies, Service de la Santé Mentale et des Maladies Dégénératives, Ministère de la Santé, Maârouf, A., El Berri, H., El Mouddene, A., Rachidi, S., Bouram, O., El Kirat, H., Bennani, A., El Omari, B., Absselami, Z., & Alami, K. (2017). *Traitement de Substitution aux Opiacés : Guide Pratique de la Thérapie de Maintenance à la Méthadone au Maroc : GUIDE NATIONAL DE REFERENCE*. AZ Editions Rabat.
[https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/2018/10/Guide%20national%20de%20reference%20%20\(1\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/2018/10/Guide%20national%20de%20reference%20%20(1).pdf)
- [31] Docteur, A., Mirabel-Sarron, C., Sala, L., Siobud-Dorocant, E., & Rouillon, F. (2017, November). Comment évaluer l'apport de la mindfulness (MBCT) dans la prévention des rechutes thymiques ? *Annales Médico-Psychologiques* 789–, 175(9), 789-792. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2017.09.003>
- [32] Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016, March). CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*, 65.

- [33] Duke, A. N., Bigelow, G. E., Lanier, R. K., & Strain, E. C. (2011). Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J Pharmacol Exp Ther.*, *338*(1), 255-62. 10.1124/jpet.111.181131
- [34] E. Keller, C., Ashrafioun, L., M. Neumann, A., Van Klein, J., Fox, C. H., & Blondell, R. D. (2012). Practices, Perceptions, and Concerns of Primary Care Physicians About Opioid Dependence Associated with the Treatment of Chronic Pain. *Substance Abuse*, *33*, 103–113. DOI: 10.1080/08897077.2011.630944
- [35] Farmer, A. D., Drewes, A. M., Chiarioni, G., De Giorgio, R., O'Brien, T., Morlion, B., & Tack, J. (2019, Feb). Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J.*, *7*(1), 7-20. DOI: 10.1177/2050640618818305
- [36] Frauger, E., Kheloufi, F., Boucherie, Q., Monzon, E., Jupin, L., Richard, N., Mallaret, M., & Micallef, J. (2018, December). Intérêt de la mise à disposition de la naloxone auprès des usagers de drogues pour le traitement d'urgence de surdosage d'opioïdes. *Thérapie*, *73*(6), 511-520.
- [37] Green, T. C., Grau, L. E., Carver, H. W., Kinzly, M., & Heimer, R. (2011). Epidemiologic trends and geographic patterns of fatal opioid intoxications in Connecticut, USA: 1997 – 2007. *Drug Alcohol Depend*, *115*, 221–228. 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.007
- [38] Hales, C. M., Martin, C. B., Gu, Q., & National Center for Health Statistics. (2020, June). Prevalence of Prescription Pain Medication Use Among Adults: United States, 2015–2018. *NCHS Data Brief*, *369*, 1-8.
- [39] Häuser, W., Buchser, E., Finn, D., Dom, G., Fors, E., Heiskanen, T., Jarlbaek, L., Knaggs, R. D., Kosek, E., Krcevski-Škvarč, N., Pakkonen, K., Perrot, S., Trouvin, A.-P., & Morlion, B. (2021, Sep). Is Europe also facing an opioid crisis?—A survey of European Pain Federation chapters. *Eur J Pain*, *25*, 1760-1769. doi: 10.1002/ejp.1786

- [40] Haute Autorité de santé. (2007, Mai). Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). *Saint-Denis La Plaine: HAS.*
- [41] Haute Autorité de Santé. (2022). Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l’usage et des surdoses. *Saint-Denis La Plaine: HAS.*
- [42] Haute Autorité de Santé & Collège national des gynécologues et obstétriciens français. (2017). Prise en charge de l’endométriose. Recommandation de bonne pratique. *Saint-Denis La Plaine: HAS.*
- [43] Haute Autorité de Santé & Commission de la Transparence. (2021, Mars 10). *Buprénorphine BUVIDAL 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée.* Haute Autorité de Santé - BUVIDAL (buprénorphine). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244165/fr/buvidal-buprenorphine
- [44] Haute Autorité de Santé & Commission de la Transparence. (2022, Janvier 19). *Buprénorphine SIXMO 74,2 mg, implant sous cutané.* Haute Autorité de Santé - SIXMO implant (buprénorphine). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315482/fr/sixmo-implant-buprenorphine
- [45] Haute autorité de santé, Direction de l’Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins (DAQSS), & Service Évaluation et Outils pour la Qualité et la Sécurité des Soins (EvOQSS). (2022, Jan). Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur.
- [46] Haute Autorité de Santé (HAS). (2022, Mars 10). Diagnostic du trouble de l’usage d’opioïdes. *RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES.* https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/diagnostic_du_trouble_de_lusage_dopioïdes_-_fiche.pdf
- [47] Hawk, M., Coulter, R. W. S., Egan, J. E., Fisk, S., Friedman, M. R., Tula, M., & Kinsky, S. (2017). Harm reduction principles for healthcare settings. *Harm Reduction Journal*, 14, 1-9. DOI 10.1186/s12954-017-0196-4

- [48] Hegmann, K. T., Weiss, M. S., Bowden, K., Branco, F., DuBrueler, K., Els, C., Mandel, S., McKinney, D. W., Miguel, R., Mueller, K. L., Nadig, R. J., Schaffer, M. I., Studt, L., Talmage, J. B., Travis, R. L., Winters, T., Thiese, M. S., Harris, J. S., & American College of Occupational and Environmental Medicine. (2014, Dec). ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *J Occup Environ Med*, 56(12), e143-59. doi: 10.1097/JOM.0000000000000352
- [49] Henry, F. (2018, April). Mésusages des opioïdes : les TCC ont t-elles un rôle à jouer ? *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 19(2), 115-116. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2018.03.003>
- [50] Herzig, S. J., Mosher, H. J., Calcaterra, S. L., Jena, A. B., & Nuckols, T. K. (2018, April). Improving the Safety of Opioid Use for Acute Non-Cancer Pain in Hospitalized Adults: A Consensus Statement from the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*, 13(4), 263–271. doi:10.12788/jhm.2980
- [51] Højsted, J., & Sjøgren, P. (2007). Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. *European Journal of Pain*, 11, 490–518. doi:10.1016/j.ejpain.2006.08.004
- [52] Humphreys, K., Shover, C. L., Andrews, C. M., Bohnert, A. S. B., Brandeau, M. L., Caulkins, J. P., Chen, o. H., Cuéllar, M.-F., Hurd, Y. L., Juurlink, D. N., Koh, H. K., Krebs, E. E., Lembke, A., Mackey, S. C., Ouellette, L. L., Suffoletto, B., Timko, C., & Stanford–Lancet Commission. (2022, February 5). Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford–Lancet Commission. *The Lancet Commissions*, 399, 555-604. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02252-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02252-2)
- [53] Institut canadien d'information sur la santé. (2019). Prescription d'opioïdes au Canada : comment les pratiques changent-elles? *Ottawa, ON : ICIS*.

- [54] Instituts de recherche en santé du Canada. (2016, Nov). SCIENCE OU SCIENCE-FICTION : L'ÉDUCATION LIÉE AUX OPIACÉS : L'IMPORTANCE DU SEXE ET DU GENRE. 8. https://cihr-irsc.gc.ca/f/documents/igh_mythbuster_january_2017_fr.pdf
- [55] Irwin, A. N., Braden-Suchy, N., & Hartung, D. M. (2021, Apr). Exploring Patient Perceptions of Opioid Treatment Agreements in a Community Health Center Environment. *Pain Med*, 22(4), 970-978. 10.1093/pm/pnaa344
- [56] Jarrell, J. F., Vilos, G. A., Allaire, C., Burgess, S., Fortin, C., Gerwin, R., Lapensée, L., Lea, R. H., Leyland, N. A., Martyn, P., Shenassa, H., & Taenzer, P. (2018, Nov). N° 164 - Directive clinique de consensus pour la prise en charge de la douleur pelvienne chronique. *J Obstet Gynaecol Can*, 40(11), e788-e836. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.017
- [57] Juprasert, J. M., Obeid, L., & Yeo, H. L. (2022, Feb). Public perception on opioids & pain management after major surgery. *Am J Surg*, 223(2), 280-286. 10.1016/j.amjsurg.2021.03.044
- [58] Kaiser Permanente Washington. (2012). Non-specific Back Pain Guideline Last guideline approval: march 2021. *Kaiser Foundation Health Plan of Washington*.
- [59] Kaiser Permanente Washington. (2018). Kaiser Permanente Washington. Migraine and tension headache guideline. Last guideline approval: may 2021. *Kaiser Foundation Health Plan of Washington*.
- [60] Keller, C. E., Ashrafioun, L., Neumann, A. M., Van Klein, J., Fox, C. H., & Blondell, R. D. (2012). Practices, perceptions, and concerns of primary care physicians about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abus*, 33(2), 103-113. 10.1080/08897077.2011.630944
- [61] Kumar, L., Barker, C., & Emmanuel, A. (2014). Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 141737. doi: 10.1155/2014/141737

- [62] Lanteri-Minet, M., Valade, D., Géraud, G., Lucas, C., Donnet, A., & Société française d'étude des migraines et des céphalées. (2013). Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol*, 169(1), 14-29. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.022>
- [63] Lapostolle, F., & Adnet, F. (2009). INTOXICATIONS PAR PRODUITS ILLICITES. *Affections et leurs traitement*, 181, 1620-1624. <https://www.em-consulte.com/article/211502/intoxications-par-produits-illicites>
- [64] Larocque, A. (2012, Octobre). PROTOCOLE DE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUË AUX OPIOÏDES. *Bulletin d'information toxicologique*, 28, 34-43. <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-l-intoxication-aigue-aux-opioides>
- [65] Lavergne, J., Debin, M., Blanchon, T., Colizza, V., Dassieu, L., Gimenez, L., Kengne-Kuetche, C., Lapeyre-Mestre, M., & Dupouy, J. (2022). Perceived risk of opioid use disorder secondary to opioid analgesic medication use by the general population in France. *Eur J Pain*, 26(3), 729-739. 10.1002/ejp.1901
- [66] Le Bars, D., & Willer, J.-C. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC - Anesthésie-Réanimation*, 1, 227-266. <https://doi.org/10.1016/j.emcar.2004.08.001>
- [67] Lunardi, M.-H. (2002). Les cures de sevrages des dépendances aux opiacés: bilan d'activité du CHU Nancy de 1994 à 1998. *Sciences du Vivant [q-bio]*. hal-01739173f
- [68] Macfarlane, G., Kronisch, C., Dean, L., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. (2017, Feb). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 76(2), 318-328. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724
- [69] Maldonado, R. (2010). Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 68, 3—11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001

- [70] Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., Brown, K. R., Bruel, B. M., Bryce, D. A., Burks, P. A., Burton, A. W., Calodney, A. K., Caraway, D. L., Cash, K. A., Christo, P. J., Damron, K. S., Datta, S., Deer, T. R., Diwan, S., ... American Society of Interventional Pain Physicians. (2012, Jul). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*, *15*, S67-116.
- [71] Martinez, V., Attal, N., Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., & Société française d'étude et traitement de la douleur. (2010, February). Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Doleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*, *11*, 3-21. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2009.12.009>
- [72] Mercadante, S. (2010, May). Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol*, *11*(5), 484-9. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70350-X
- [73] Mesía, R., Virizuela Echaburu, J. A., Gómez, J., Sauri, T., Serrano, G., & Pujol, E. (2019, Dec). Opioid-Induced Constipation in Oncological Patients: New Strategies of Management. *Curr Treat Options Oncol*, *20*(12), 91. doi: 10.1007/s11864-019-0686-6
- [74] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. (2022). *Le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale célèbre la journée mondiale de lutte contre le SIDA*. Actualité. <https://www.sante.gov.ma/pages/actualites.aspx?idactu=511#:~:text=Environ%2023%20000%20personnes%20dont,avec%20le%20VIH%20au%20Maroc>
- [75] Minozzi, S., Amato, L., & Davoli, M. (2013, Apr). Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*, *108*(4), 688-98. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x

- [76] Moisset, X., Trouvin, A.-P., Tran, V.-T., Authier, N., Vergne-Salle, P., Piano, V., & Martinez, V. (2016). Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Med*, 45, 447–462. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.014>
- [77] Motov, S., Strayer, R., Hayes, B. D., Reiter, M., Rosenbaum, S., Richman, M., Repanshek, Z., Taylor, S., Friedman, B., Vilke, G., & Lasoff, D. (2018, March). The Treatment of Acute Pain in the Emergency Department: A White Paper Position Statement Prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*, 54(5), 731-736. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.020
- [78] Muszczak, A. (2018, Mar). Enquête sur les pratiques de prescription d'opiacés des médecins généralistes, dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses : à propos d'une étude de faisabilité dans le Grand-Est. Sciences pharmaceutiques. 2015. ffhal-01734315f. *HAL open science*.
- [79] Néron, A. (2002). Les effets indésirables des opiacés un mal à contrôler. *Le Médecin du Québec*, 37, 59-63. <https://lemedecinduquebec.org/Media/74678/059-066NERON1202.pdf>
- [80] Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C., & Han, J. S. (2004, June). The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*, 10, 221-34. doi: 10.1177/1073858403261077
- [81] O'Brien, T., Christrup, L., Drewes, A., Fallon, M., Kress, H., McQuay, H., Mikus, G., Morlion, B., Perez-Cajaville, J., Pogatzki-Zahn, E., Varrassi, G., & Wells, J. (2017, Jan). European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*, 21(1), 3-19. doi: 10.1002/ejp.970
- [82] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2020). (2020). Rapport européen sur les drogues 2020: Éléments clés. *Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg*. doi:10.2810/11662

- [83] O'Malley, G. F., & O'Malley, R. (2020, Mai). *Intoxication et sevrage des opiacés*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/drogues-et-substances-intoxicantes-%C3%A0-usage-r%C3%A9cr%C3%A9atif/intoxication-et-sevrage-des-opiac%C3%A9s>
- [84] OMS. (1997). *Traitement de la douleur cancéreuse: complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes* (Deuxième ed.). Organisation mondiale de la santé.
- [85] Ono, H., & Fukuda, H. (1995). Pharmacology of descending noradrenergic systems in relation to motor function. *Pharmacol Ther*, *68*(1), 105-12. doi: 10.1016/0163-7258(95)02001-2
- [86] OPPIDUM & CENTRE D'ADDICTOVIGILANCE PACA-Corse. (2021). Les principaux faits marquants 2020. *Enquête oppidum*, *33*. <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/08/Plaquelette-oppidum-2020-VF.pdf>
- [87] Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force, Hsu, J. R., Mir, H., Wally, M. K., & Seymour, R. B. (2019, May). Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. *J Orthop Trauma*, *33*(5), e158-e182. doi: 10.1097/BOT.0000000000001430
- [88] Owsiany, M. T., Hawley, C. E., Triantafylidis, L. K., & Paik, J. M. (2019, Jul). Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Am J Med*, *132*(12), 1386-1393. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.06.014
- [89] Page, R., & Blanchard, E. (2019, May). Opioids and Cancer Pain: Patients' Needs and Access Challenges. *Journal of Oncology Practice*, *15*, 229-231. DOI: 10.1200/JOP.19.00081

- [90] Peart, J. N., Gross, E. R., & Gross, G. J. (2005). Opioid-induced preconditioning: Recent advances and future perspectives. *Vascular Pharmacology*, *42*, 211 – 218. doi:10.1016/j.vph.2005.02.003
- [91] Pergolizzi Jr, J. V., Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. H. (2020, Oct). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther*, *45*, 892-903. doi: 10.1111/jcpt.13114
- [92] Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A., & David, A. S. (1997, Oct). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*, 495-8. doi: 10.1038/39051
- [93] Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020, Sep). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- [94] Rees, J., Abrahams, M., Doble, A., Cooper, A., & Prostatitis Expert Reference Group (PERG). (2015, Oct). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int*, *116*(4), 509-25. DOI: 10.1111/bju.13101
- [95] RODIEUX, F., LLORET-LINARES, C., PIGUET, V., & DESMEULES, J. (2018). Prescription des opioïdes chez les patients vulnérables : les enfants et les personnes âgées. *Rev Med Suisse*, *14*, 1268-78.
- [96] Rolland, B., Bouhassira, D., Authier, N., Auriacombe, M., Martinez, V., Polomeni, P., Brousse, G., Schwan, R., Lack, P., Bachellier, J., Rostaing, S., Bendimerad, P., Vergne-Salle, P., Dematteis, M., & Perrot, S. (2017). Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Med Interne*, *38*, 539-546. 10.1016

- [97] Roulet, L., Luthy, C., Garin, N., Di Pollina de Gold, L., Zoccatelli, D., Escher Imhof, M., Desmeules, J., & Piguet, V. (2011). Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG. *Revue Médicale Suisse*, 301, 1400–1406.
https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/reseau_douleur_/documents/rms_rotatio_n_opioides_rd_2011.pdf
- [98] Sabir, M., Elomari, F., Toufiq, J., & Observatoire Marocain des Drogues et Addictions. (2017). Rapport Annuel 2017 de l’Observatoire Marocain des Drogues et Addictions. https://www.omda.ma/images/modules/slider/rapport_2017.pdf
- [99] Sallerin, B., & Cantagrel, N. (2016). *Comité de lutte contre la douleur Table pratique de conversion des opioïdes de palier II et III Référence : CLUD 12 Version*. CHU de Toulouse. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf
- [100] Salm-Reifferscheidt, L., & The Lancet. (2018, May 19). Tramadol: Africa’s opioid crisis. *World Report*, 1982-1983.
- [101] Schug, S. A., & Torrie, J. J. (1993, Dec). Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain*, 55(3), 387-391. doi: 10.1016/0304-3959(93)90016-I
- [102] Sehgal, N., Colson, J., & Smith, H. S. (2013, Nov). Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Rev Neurother.*, 13(11), 1201-20. DOI: 10.1586/14737175.2013.846517
- [103] SERGHERAERT, L., & CAPRIZ, F. (2021, February). Comprendre la douleur. *Actualités Pharmaceutiques*, 60, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.12.010>
- [104] Simonnet, G. (2008). Preemptive Antihyperalgesia to Improve Preemptive Analgesia. *Anesthesiology*, 108, 352–354. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181650edd>

- [105] Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM). (2012). Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes - 2012. 1-75.
- [106] Sqalli Houssaini, H. (2019). Thèse Dix ans de traitement par agonistes aux opiacés au service d'addictologie de l'hôpital arrazi de salé : histoire, bilan et perspectives – Thèse en Médecine N°M4832019 à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17863>
- [107] *Surdose d'opioïdes*. (2021, August 26). World Health Organization (WHO). Retrieved October 27, 2022, from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
- [108] Swegle, J. M., & Logemann, C. (2006, Oct). Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician*, 74(8), 1347-54.
- [109] Tassinari, D., Sartori, S., Tamburini, E., Scarpi, E., Raffaelli, W., Tombesi, P., & Maltoni, M. (2008, Apr). Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*, 11(3), 492-501. doi: 10.1089/jpm.2007.0200
- [110] Taylor, J. L., Johnson, S., Cruz, R., Gray, J. R., Schiff, D., & Bagley, S. M. (2021, Dec). Integrating Harm Reduction into Outpatient Opioid Use Disorder Treatment Settings : Harm Reduction in Outpatient Addiction Treatment. *J Gen Intern Med*, 36(12), 3810–9. DOI: 10.1007/s11606-021-06904-4
- [111] Trèves, R., Bertin, P., & Vergne-Salle, P. (2003, Février). Utilisation de la morphine dans les douleurs aiguës intenses rhumatologiques. *La Lettre du Rhumatologue*, 289, 34-36. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6583.pdf>
- [112] United Nations (Ed.). (2022). *World Drug Report 2021 (Set of 3 Booklets)*. UN.

- [113] Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015, Apr). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, *156*(4), 569-576. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1
- [114] Webster, L. R. (2017, November). Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia & Analgesia*, *125*, 1741-1748. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002496>
- [115] Wesson, D. R., & Ling, W. (2003, Apr-Jun). The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*, *35*(2), 253-9. doi: 10.1080/02791072.2003.10400007
- [116] Wolf, M. (2021). Prévalence du risque de mésusage des opioïdes faibles dans la population générale : étude descriptive dans le Haut Rhin. https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_exercice/MED/2021/2021_WOLF_Martin.pdf
- [117] World Health Organization & Department of Mental Health and Substance Abuse. (2009). *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. World Health Organization.
- [118] Zacny, J. P. (2005). Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. *Drug Alcohol Depend*, *80*(2), 273-8. 10.1016/j.drugalcdep.2005.05.007

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جعل لصحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 08

سنة : 2023

ممارسات وصف المسكنات الأفيونية وتقييم مخاطر الإدمان عليها نتائج تحقيق تم إجراؤه بين الأطباء الممارسين العامين والمتخصصين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرف

السيدة إنصاف النصيري

المزدادة في 16 يونيو 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الإدمان؛ مسكنات؛ شبه افيني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد سمير أحييد

مشرفة

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة فاطمة العماري

عضوة

أستاذة في الطب النفسي

السيدة بشرى أمين

عضوة

أستاذة في أمراض الروماتيزم

السيدة مارييا صابر

أستاذة في الطب النفسي