

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

Soutenue publiquement le 20 Janvier 2016

Par Melle BENSALAH Sarah

L'utilisation des Antalgiques et Risque de dépendance

Membres du jury :

Président : Bernard GRESSIER
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique
Praticien Hospitalier, Université de Lille II

Assesseur(s) : Thierry DINE
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique
Praticien hospitalier, Université de Lille II

Membre(s) extérieur(s) : Pascal POUILLE
Docteur en pharmacie
Valenciennes



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Bernard GRESSIER,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider et de juger ma thèse. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Thierry DINE,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse et du temps que vous m'avez accordé. Soyez assuré de l'expression de ma profonde gratitude.

A Pascal, qui a répondu présent et accepté d'être membre de mon jury.

A Monsieur BRIE, qui a bien voulu faire confiance à une toute jeune diplômée.

A Géraldine et Olivier, mes collègues et amis, merci pour votre présence et votre disponibilité.

A mes compagnes d'université et à Aurore, mon amie de toujours, qui ont adouci plus que certainement les moments difficiles et sont restées les piliers de ma vie actuelle.

A mes parents, bien-sûr, mes deux grands frères, Jérémy et Baptiste pour leur soutien indéfectible.

A toi, pour ta patience, ton attention et ta présence.

Table des matières

Introduction	10
I La douleur	11
I-1 Définition.....	11
I-2 Les différents types de douleur.....	21
I-2-a La douleur nociceptive.....	21
I-2-b La douleur neuropathique ou neurogène	23
I-2-c La douleur psychogène	27
I-3 Les mécanismes.....	30
II Les différents antidouleurs	47
II-1 Les analgésiques purs.....	48
II-1-a Antalgiques du palier 1 de l’OMS.....	48
II-1-b Antalgiques du palier 2 de l’OMS	56
II-1-c Antalgiques du palier 3 de l’OMS.....	62
II-2 Médicaments spécifiques aux douleurs neurogènes.....	73
II-2-a Antidépresseurs	74
II-2-b Antiépileptiques.....	77
II-3 Les autres	81
II-4 Les approches non médicamenteuses	82
II-4-a Les stimulations cutanées.....	83
II-4-b La stimulation électrique	84
II-4-c Les stimulations mécanique (le massage).....	84
II-4-d L’acupuncture	85
II-4-e L’hypnose	85
II-4-f La relaxation	85
II-5 Autres méthodes.....	86
III- La dépendance aux antalgiques	90
III-1 Dépendance et tolérance.....	90
III-2 Le Tramadol.....	95
III-3 La Codéine et la Morphine	96
III-4 Mécanisme de dépendance	97

III-5 Mécanisme de tolérance.....	100
III-6 En conclusion.....	104
Conclusion	105
Bibliographie.....	106

Introduction

La douleur est un motif très fréquent de consultation et de demande de conseils à l'officine. Bien que très fréquente, la douleur a longtemps été sous-estimée et sous-traitée.

C'est une sensation complexe, sensorielle et émotionnelle ; elle est toujours subjective. Elle exprime une réaction de l'organisme.

La prise en charge de la douleur peut être problématique car il faut parler des différentes douleurs qui ont leurs caractéristiques propres et leur traitement. L'évaluation de la douleur demeure une priorité incontournable.

Les antalgiques et anti inflammatoires font parti des médicaments les plus délivrés avec ou sans prescription.

La population pense fréquemment que l'on peut prendre ces médicaments sans danger. Mais, il existe de nombreux effets indésirables et surtout des risques de dépendance.

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique, car certaines de ces substances peuvent être achetées sans ordonnance, donc avec moins de suivi.

Il est important de connaître quels médicaments peuvent entraîner des cas de dépendance, de connaître le profil des patients et leurs antécédents avant de délivrer sans risque.

I- La douleur

I-1 Définition

Il est difficile de trouver une définition à la douleur puisqu'elle associe un phénomène neurophysiologique à des réactions complexes comportementales, cognitives, émotionnelles et environnementales.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable.

La douleur est toujours subjective.

Le rôle de la douleur est d'informer le cerveau de ce qui se passe, de ce qui « fait mal » (qui nuit au corps). Sans cette information capitale, on ne saurait pas dans quel état se trouve notre corps. [1]

La douleur est liée à la personnalité et appartient au registre affectif, comportemental.

La douleur est une sensation complexe, sensorielle et émotionnelle, qui met en jeu des récepteurs présents dans tout l'organisme (la peau, les organes, les muscles, les os, etc.), des nerfs qui conduisent l'information vers la moelle épinière puis le cerveau, et des régions du cerveau où elle est analysée, évaluée et où elle provoque des réactions et des émotions. La douleur est une sensation liée à la conscience. Elle s'efface lors du sommeil ou du rêve ; elle peut être atténuée à la faveur d'états de conscience modifiés (relaxation, hypnose, par exemple). Autrement dit, au-delà de ce qui est senti, la douleur correspond au ressenti et au vécu. [2]

La douleur est indissociable de l'émotion qu'elle suscite et qui lui confère son caractère désagréable. Cependant, alors que la sensibilité des fibres nerveuses chargées de transmettre la douleur varie peu d'un individu à l'autre, l'expérience douloureuse est, en revanche, extrêmement variable selon les personnes. Elle dépend de l'âge, des expériences passées, de la culture et de l'éducation, du contexte (douleur prévisible ou non, cause connue ou inconnue, capacité à contrôler l'origine de la douleur, etc.), de l'état psychique du moment (calme ou anxiété par exemple), bref d'un ensemble de données qui ne sont pas directement liées au

traumatisme ou à la lésion à l'origine de la sensation douloureuse. C'est cet ensemble de données qui définit la souffrance comme la conséquence psychique de la douleur. [1][2]

La perception de la douleur émerge d'un système sensoriel chargé d'une fonction spécifique, organisé selon une architecture habituelle et opérant selon un mode commun aux systèmes sensoriels.

Une douleur chronique est difficile à évaluer, les thérapeutiques médicamenteuses ont une efficacité limitée. Une douleur aiguë est au contraire plus facile à évaluer.

Les comportements douloureux conduisent progressivement à une réduction des activités quotidiennes tant physiques qu'intellectuelles ; tant professionnelles que sociales et familiales.

L'ancienneté de la douleur, son étiologie, son évolutivité, le type de douleur (nociceptive, neuropathique, ou mixte), son intensité et son retentissement sur la qualité de vie (sommeil,...), ses variations au cours du nyctémère, les attentes et croyances du patient vis-à-vis de son traitement, ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent être pris en compte. [1][3]

La douleur doit être régulièrement réévaluée pour adapter ou arrêter le traitement antalgique lorsque la symptomatologie le permet.

Véritable enjeu de santé publique, la douleur motive près de deux tiers des consultations médicales. Domaine de recherche très actif, la douleur fait aujourd'hui l'objet de nombreuses études, aussi bien fondamentales que cliniques. Des travaux indispensables pour comprendre plus précisément les mécanismes en jeu et permettre ainsi l'élaboration de nouveaux traitements. Pour que la douleur ne soit plus vécue comme une fatalité.[2]

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), "**la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes**". Elle est donc **subjective** et repose avant tout sur le ressenti du patient, ce

qui la rend difficile à quantifier et à qualifier. D'autant plus que la douleur n'est pas liée systématiquement à une lésion, une caractéristique qui rend son étude complexe.

Habituellement, la douleur est divisée en deux catégories en fonction de la durée. La **douleur aiguë** est intense mais souvent brève, c'est ce qu'on ressent en se coupant le doigt, par exemple. La douleur est dite chronique ou pathologique, lorsque la sensation douloureuse excède trois mois et devient récurrente : certaines douleurs musculaires, migraines ou encore douleurs associées à des lésions nerveuses.

La douleur est subjective puisqu'elle peut être ressentie de façon extrêmement différente en fonction des individus mais aussi pour une même personne selon son environnement. Cette différence s'explique par le lien étroit entre la douleur et le contexte psycho-social. En effet, l'imagerie cérébrale a permis de montrer que **les centres cérébraux responsables de la perception de la douleur sont étroitement liés aux centres des émotions**. Ce lien a également été mis en évidence par des études montrant qu'un individu dont l'attention est sollicitée ressentira moins la douleur qu'un individu focalisé sur l'événement douloureux. [3]

Bien que les études épidémiologiques de la douleur ne soient pas aisées, faute d'outils de diagnostic simples, consensuels et fiables, et du caractère subjectif de la douleur, on peut néanmoins extraire un certain nombre d'enseignement des études existantes.

La douleur chronique concernerait 15 à 25% de la population. Elle augmente avec l'âge, concerne préférentiellement les femmes et les catégories socio-professionnelles les plus faibles.

- principales localisations : dos, cou-épaules, membres, tête, abdomen
- principales causes : os, muscles, articulations
- fréquemment associée à : dépression, anxiété, troubles du sommeil, altération de la qualité de vie

Ainsi, lorsqu'on interroge les patients, 18 à 50% des personnes ont présenté une douleur liée à une lombalgie au cours de l'année précédente, 20% des femmes et 7% des hommes des douleurs migraineuses, et jusqu'à 95% des individus si l'on considère les maux de tête dans leur globalité.

La douleur a donc un coût socio-économique élevé de par son impact sur la qualité de vie et les recours au système de soins qu'elle induit.

Fondamentalement, la douleur a un rôle de signal d'alarme utile. Elle met en alerte l'individu et l'invite à remédier à une situation dangereuse pour son intégrité physique.

Ce rôle est retrouvé dans l'ensemble du monde animal : un stimulus désagréable entraînera une réaction de défense. Chez l'homme, la douleur a la même fonction en cas de douleur aiguë. Toutefois, on observe chez l'homme de nombreuses formes de douleur depuis la simple alerte suite à une lésion aiguë à une souffrance chronique révélatrice d'une pathologie évolutive ou au contraire sans cause évidente...

La douleur signale généralement une lésion, une maladie ou un dysfonctionnement de l'organisme. Dans ce cas, elle est nécessaire. C'est un véritable signal d'alarme permettant de se protéger. Une fois traitée, cette douleur dite "**aiguë**" disparaîtra. La persistance d'une douleur aiguë sur le long terme (au moins 3 mois) définit une douleur chronique. Si on comprend bien le rôle de la douleur aiguë, la douleur **chronique**, elle, n'apporte plus une information utile pour l'organisme. La douleur qui persiste devient alors véritable pathologie, indépendante de sa cause initiale et demandant à être traitée comme telle.

La sensation douloureuse peut être provoquée par toutes sortes d'événements qui perturbent l'organisme : un choc mécanique (écrasement, étirement, coupure, etc.), un choc thermique (chaud ou froid) ou une réaction inflammatoire, qui produit des substances provoquant de la douleur. [1][2][3]

L'inflammation est un mécanisme naturel de protection et de réparation de l'organisme. Elle se déclenche dans de nombreuses circonstances : traumatismes, infections, allergies, etc. Elle accompagne les réactions immunitaires. Elle consiste en une suite de réactions biochimiques qui font intervenir des cellules (globules blancs par exemple) et des médiateurs chimiques sécrétés par ces cellules (histamine, prostaglandines, etc.). Certains de ces médiateurs sont dits *algogènes*, c'est-à-dire qu'ils stimulent les récepteurs de la douleur. Certains médicaments antalgiques, comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, bloquent l'inflammation à différents stades et agissent ainsi sur la douleur, en diminuant la production des substances algogènes.

Les inflammations peuvent être intenses et de courte durée (inflammations aiguës) ou se prolonger pendant des mois ou des années (inflammations chroniques). Les inflammations chroniques sont la source de douleurs durables qui peuvent fortement perturber la vie quotidienne.

Face à l'expression d'une douleur, qu'elle soit verbalisée par la personne qui souffre ou que ses signes soient observés par le personnel soignant, la première mesure consiste à en rechercher la cause. Un ensemble d'examen complémentaires complète l'examen clinique et aide à poser un diagnostic (imagerie médicale, analyses biologiques, etc.). Les traitements de la cause doivent entraîner la disparition de la douleur à plus ou moins courte échéance. En attendant leurs effets, la douleur est soulagée par des antalgiques tant que cela reste nécessaire. En cas d'urgence, par exemple lorsqu'il s'agit d'un accident ou d'une fracture, l'équipe médicale peut être amenée à utiliser des antalgiques forts (morphine, par exemple) avant de mettre en œuvre le traitement de la cause de la douleur, dès lors que la nature de celle-ci a été clairement identifiée.

En cas de douleur chronique ou cancéreuse, le problème est souvent complexe et sa prise en charge est pluridisciplinaire : les médecins et le personnel infirmier prennent l'avis d'autres spécialistes (psychologues, kinésithérapeutes, etc.) afin de proposer une approche globale au patient. [4]

Le Programme national de lutte contre la douleur, promu par les pouvoirs publics français prévoit la mise en place de centres antidouleur hospitaliers sur l'ensemble du territoire.

L'expression de la douleur peut prendre de nombreuses formes : plaintes, grimaces, postures particulières destinées à soulager la douleur, immobilité, agressivité, dépression, etc. L'expression verbale de la douleur est un signe évident, mais ne suffit pas toujours à identifier un phénomène douloureux : d'une part, un certain nombre de patients ne peuvent pas parler (les bébés, les jeunes enfants, certaines personnes âgées, etc.) ; d'autre part, certains récits ne sont pas toujours fiables d'un point de vue médical pour des raisons sociales ou culturelles. La communication et le diagnostic, en matière de douleur, restent un art difficile.

La douleur a pour particularité de ne pas pouvoir être mesurée objectivement (comme peut l'être la température) en raison de sa part de subjectivité et de sa grande variabilité selon les individus. Néanmoins, un certain nombre d'outils ont été développés pour tenter d'en évaluer l'intensité et d'en suivre l'évolution.

Les outils permettant d'évaluer la douleur sont nombreux. Certains sont conçus pour être utilisés par le patient lui-même : ce sont les outils d'**autoévaluation**. Ils reposent soit sur des questionnaires, soit sur des échelles visuelles. D'autres sont destinés au personnel soignant et utilisés dans le cas de patients incapables d'évaluer eux-mêmes leur douleur. On parle alors d'**hétéroévaluation** à l'aide de grilles d'observation.

L'évaluation de la douleur commence par l'établissement d'un bilan complet. Ce bilan comporte l'historique médical du patient, la localisation de la douleur, le diagnostic de la cause associée, les traitements antalgiques déjà entrepris, etc. L'examen clinique doit être complété par un bilan neurologique, des examens complémentaires si nécessaire, et une évaluation psychologique et sociale du patient (contexte familial, entourage affectif, évaluation de l'état dépressif, etc.). L'évaluation de la douleur prend place dans ce bilan global. [1][3][4]

La douleur a suscité un vocabulaire particulièrement riche pour la décrire, tant chez les patients que chez les médecins. Il est important de bien qualifier cette sensation : on retrouve cette précision dans les échelles d'évaluation qualitative de la douleur, telle que l'échelle QDSA (Questionnaire douleur de l'hôpital Saint-Antoine). Quelques termes choisis : [2]

- Douleur **déchirante** : douleur qui évoque l'arrachement de tissus.
- Douleur **diffuse** : douleur dont le point d'origine est difficile à situer.
- Douleur **erratique** : douleur qui change souvent de place.
- Douleur **exquise** : douleur vive et très localisée, généralement provoquée par la pression.
- Douleur **fulgurante** : douleur très intense qui fait penser à un éclair.
- Douleur **irradiante** : douleur qui diffuse en rayons à partir d'un point de plus forte intensité.
- Douleur **lancinante** : douleur ressentie sous forme d'élançements aigus.
- Douleur **pongitive** : douleur semblable à celle que provoquerait une pointe en pénétrant profondément.
- Douleur **pulsatile** : douleur rythmique qui bat comme le pouls.
- Douleur **sourde** : douleur peu prononcée qui ne se manifeste pas nettement.
- Douleur **térébrante** : douleur semblable à celle que provoquerait un objet en pénétrant dans le corps.
- Douleur **vive** : douleur aiguë soudaine et forte. Les douleurs aiguës se caractérisent par un début soudain et une durée limitée. Les douleurs chroniques durent plus de trois à six mois, de façon continue ou intermittente. Le suffixe « algie » (de algos, douleur) a donné lieu à de nombreux termes médicaux : antalgique, dorsalgie (mal de dos), lombalgie (douleur au niveau des reins), névralgie (douleur au niveau des nerfs), etc.

De nombreuses raisons peuvent conduire un adulte douloureux à minimiser le récit de sa souffrance. L'appartenance à une culture non occidentale, le fait de parler une langue maternelle différente du français ou les croyances religieuses peuvent conduire à bien des malentendus. L'éducation peut pousser certaines personnes à endurer leur souffrance, à ne pas se plaindre. En la matière, les hommes se

comportent souvent différemment des femmes, en n'évoquant que tardivement un syndrome douloureux, ou en ne parlant pas de certaines douleurs (liées à l'appareil génital, par exemple). [3]

L'anxiété et l'état dépressif associé à des douleurs répétées ou chroniques, peuvent aussi entraîner un repli sur soi ou l'appréhension d'avoir une maladie grave qui conduisent à une expression verbale modérée ou absente. C'est pourquoi les professionnels de santé prêtent attention à d'autres formes d'expression, non verbales, de la douleur. Les mimiques du visage sont importantes : elles viennent souligner les manifestations douloureuses. De la même manière, les postures dites antalgiques (qui soulagent la douleur), les altérations de la démarche (boitements), l'utilisation préférentielle d'un membre pour les gestes quotidiens (se servir toujours d'une seule main) sont de bons indicateurs d'une douleur qui persiste. Enfin, les modifications de l'humeur sont également très indicatives : agressivité, tristesse, apathie, repli sur soi, tendance dépressive, fatigue, etc. [19]

L'expression exacerbée de la douleur est une autre possibilité. Entre exagération verbale et expression corporelle exubérante, elle vient souvent souligner un besoin d'attirer l'attention, d'être entouré et de se placer au centre des préoccupations de l'entourage. Dans certains cas extrêmes, la sensation douloureuse est entretenue par le seul psychisme, alors même que la cause physique a été traitée et guérie.

L'expression de la douleur chez l'adulte ne se limite donc pas à la parole. La communication non verbale a toute son importance et doit être observée attentivement par l'entourage et les professionnels de santé.

La douleur aiguë : douleur signal d'alarme

Principale caractéristique : place qu'elle occupe dans le temps (récente, transitoire, disparaît rapidement). En général ressentie comme intense, secondaire dans la grande majorité des cas à l'activation du système de transmission du message douloureux, elle est provoquée par des agressions (brûlure, piqûre, pincements). Elle persiste jusqu'à la fin du processus de cicatrisation. Un traitement étiologique va, en général, la faire disparaître.

Signal d'alarme, elle participe au diagnostic. Témoin de la présence d'une lésion, elle amène le patient à consulter. Lorsque elle se prolonge et qu'elle n'est pas rapidement traitée, elle perd sa fonction utile et devient préjudiciable, elle donne naissance à une douleur chronique.

La douleur chronique : la douleur maladie

Symptomatique d'une maladie évolutive ou séquelles (traumatique, chirurgical ou maladie guérie), elle induit des retentissements (physique, psychologique) : véritable syndrome douloureux chronique évoluant pour son propre compte. Elle n'a plus aucune fonction, ni objectif biologique : elle devient "maladie", conditionne la vie de l'individu, envahit l'univers affectif, retentit sur le vécu quotidien avec des répercussions (sociales, professionnelles, familiales). Elle mobilise la totalité des structures nerveuses et devient la préoccupation dominante. Une douleur devient chronique lorsqu'elle dure au-delà de 3 à 6 mois.

En fait, la douleur chronique grave empoisonne tous les aspects de la vie des gens qui en sont victimes. Elle peut briser des couples et des amitiés, ruiner des carrières professionnelles en plus d'engendrer des souffrances psychologiques. [4]

On se frotte lorsque l'on se fait mal. Lorsque nous heurtons violemment un objet, le premier réflexe consiste à frotter la zone d'impact pour faire passer la douleur. Quand nous frottons le point d'impact, nous créons une nouvelle sensation qui va aller perturber la transmission de la sensation douloureuse au niveau de la moelle épinière. Les cellules nerveuses vont en priorité faire passer l'information la plus persistante, en l'occurrence la sensation de frottement, aux dépens de la sensation douloureuse qui s'en trouve atténuée. Le froid agit de la même façon, c'est pour cela qu'on l'utilise dans le cas de blessures sportives. [5]

Quand on ressent une douleur, le premier réflexe est souvent de l'endurer ou de s'en soulager à l'aide de médicaments. Mais trouver le bon médicament représente un parcours du combattant pour les gens qui souffrent de douleur chronique.

Le seuil de la douleur est identique chez tous les êtres humains, on perçoit la douleur à partir de la même intensité de stimulus (par exemple la chaleur est perçue comme sensation douloureuse à partir de 44°C, c'est-à-dire au niveau où elle commence à endommager les tissus).

La tolérance à la douleur varie par contre d'un individu à l'autre et, est influencée par des facteurs culturels et psychologiques. La tolérance augmente avec l'âge. Les émotions fortes influent sur la tolérance.

Cas particulier : la douleur viscérale

La douleur viscérale diffère par beaucoup d'aspects physiologiques de la douleur cutanée. Elle n'a pas de signification claire en terme de valeur adaptative ou protectrice comme cette dernière qui a valeur d'alerte et permet une conduite adaptée. Dans les viscères, les nocicepteurs réagissent parfois à des situations non pathologiques comme la distension alors qu'à l'inverse des envahissements destructeurs ou des perforations d'organes creux peuvent être indolores. L'absence ou le peu de représentation somatotopique cérébrale des viscères explique que cette douleur soit mal localisée et diffuse donnant lieu au phénomène de douleur projetée cutanée parfois très à distance.

Certaines douleurs survivent à l'ablation de l'organe en cause : ce sont des douleurs « fantômes » générées au niveau du système nerveux central.

Elles sont bien connues après amputation des membres mais peuvent aussi se voir après ablation des viscères (cystectomie, mammectomie...) [5]

I-2 Les différents types de douleur

I-2-a La douleur nociceptive

Les douleurs nociceptives ou douleurs inflammatoires sont liées à la stimulation excessive des nocicepteurs par les médiateurs libérés au cours des processus inflammatoires.

Elles surviennent quand il y a un excès de stimulations nociceptives à la périphérie.

Les mécanismes de contrôle de la douleur sont alors débordés.

Ce sont les douleurs les plus fréquentes.

Elles sont localisées au territoire atteint. La douleur est révélatrice d'une lésion.

Les antalgiques les soulagent.

Au niveau périphérique, le processus pathologique active le système physiologique de transmission des messages nociceptifs. L'information née au niveau des récepteurs est transmise par des fibres nerveuses de petit calibre vers la corne postérieure de la moelle puis vers les structures centrales, médullaires et supraspinales.

Ce sont les douleurs qui surviennent lorsque l'intensité des informations transmises par les fibres de la douleur est suffisamment importante pour parvenir au cerveau. Ces douleurs sont les plus courantes : elles correspondent aux traumatismes (chocs, coupures, brûlures, entorses, fractures, etc.) ou sont associées aux phénomènes inflammatoires (abcès dentaire, appendicite, conjonctivite, etc.).

La douleur remplit alors pleinement sa fonction d'alarme et le médecin recherche en priorité la lésion ou la maladie qui en est la cause, met en œuvre un traitement adéquat (par exemple il prescrit un anti-inflammatoire) et, parallèlement, s'efforce d'atténuer ou de supprimer la douleur associée (avec un antalgique).

Les douleurs nociceptives entrent également largement dans les causes des douleurs chroniques. Par exemple, l'inflammation chronique des articulations touchées par l'arthrose est à l'origine des douleurs chroniques liées à cette maladie.

Elles correspondent à l'activation du système de transmission des messages nociceptifs par stimulation excessive des récepteurs périphériques mis en jeu par des processus lésionnels (destruction tissulaire), inflammatoires, ischémiques (entraînant des perturbations métaboliques loco-régionales), ou par des stimulations mécaniques importantes (fracture, distension viscérale ou étirements musculo-ligamentaires). Il s'agit d'un fonctionnement normal du système sensoriel activé par un excès de messages, une hyperstimulation. Cependant, dans certains cas comme pour les douleurs référées, qui sont ressenties à distance de la lésion causale, la stimulation des nocicepteurs périphériques ne peut pas expliquer complètement la genèse de ces douleurs; celles-ci font intervenir des phénomènes centraux.

Les caractéristiques de ces douleurs sont très variées, elles peuvent être continues ou intermittentes. Elles présentent des degrés très variable d'intensité, soit de faible intensité dans le cas des douleurs des revêtements superficiels mais associées à des signes d'accompagnement liés à l'étiologie comme l'hyperalgésie locale, soit de forte intensité ou affectant des régions de l'organisme habituellement silencieuses comme dans le cas des douleurs viscérales, vasculaires ou musculaires.

La thérapeutique de ce type de douleurs réside dans la diminution voire la suppression de la transmission des messages tout le long de son cheminement vers les centres supra-spinaux. Les possibilités thérapeutiques utiliseront les analgésiques périphériques et centraux, les techniques de blocage nerveux ou d'interruptions neurochirurgicales.

Activation du système de transmission des messages nociceptifs par stimulation excessive des récepteurs périphériques mis en jeu par des processus lésionnels (destruction tissulaire), inflammatoires, ischémiques (perturbations métaboliques loco-régionales), ou par des stimulations mécaniques importantes (fracture, distention viscérale ou étirements musculo-ligamentaires).

Caractéristiques très variées : continues ou intermittentes. Faible intensité (douleurs des revêtements superficiels), forte intensité ou siégeant dans des régions

habituellement silencieuses (douleurs viscérales, vasculaires ou musculaires). Profils évolutifs différents (rythme mécanique ou inflammatoire).

Thérapeutique : diminution, suppression de la transmission des messages (analgésiques périphériques et centraux, blocage nerveux ou interruptions neurochirurgicales).

Ces douleurs atteignent leur maximum en fin de journée, elles sont calmées par le repos et provoquées par la mobilisation.

Exemples : en cas de traumatismes comme des coups, fractures, brûlures ...

Le mécanisme est un excès de stimulations nociceptives qu'on rencontre dans les situations de douleur aigue, comme les traumatismes ou les brulures, ou encore lors de douleurs chroniques, comme les rhumatismes ou le cancer.

Le stimulus douloureux est causé par la stimulation de récepteurs, les nocicepteurs, puis il est transmis par les voies de la douleur jusqu'au cortex cérébral, provoquant ainsi la perception de la douleur. [1][5][22]

I-2-b La douleur neuropathique ou neurogène

Les douleurs neuropathiques sont secondaires à une lésion du système nerveux périphérique (provoquées par un traumatisme, un zona, une chirurgie...) ou central (accident vasculaire, lésion bulbaire, sclérose en plaque...).

Elles sont dues à une lésion des fibres sensibles, elles associent des sensations continues (comme une brulure) et accès (comme une décharge électrique) sensibles aux antidépresseurs et anticonvulsivants.

C'est une douleur liée à des mécanismes centraux.

Les douleurs neurogènes sont des douleurs en rapport avec un mauvais fonctionnement du système nerveux. Elles peuvent survenir à la suite d'une lésion du système nerveux périphérique (les nerfs) ou du système nerveux central (moelle épinière, cerveau) Ces douleurs neurogènes sont assez particulières et se traduisent le plus souvent par des fourmillements, des sensations de brûlure, de gonflement, d'écrasement, de picotements ou de décharges électriques. Elles peuvent être brutales, fulgurantes, épisodiques ou bien continues. Elles peuvent survenir en l'absence de toute stimulation ou, plus souvent, lors de stimulations habituellement non douloureuses : effleurement, courant d'air, contact avec un tissu, etc. Elles sont aggravées par le froid ou les émotions. Elles sont souvent difficiles à supporter et ont rapidement un impact négatif sur le psychisme.

L'origine des lésions nerveuses est très variée. Il peut s'agir d'un traumatisme (blessure, amputation), d'un apport d'oxygène insuffisant (accident vasculaire cérébral, compression prolongée d'un nerf), d'une infection (par le virus du zona), d'une maladie métabolique (diabète), d'une intoxication (alcoolisme) ou même de l'effet de certains médicaments (notamment ceux utilisés dans le traitement du sida).

Ces douleurs sont souvent difficiles à soulager. Elles évoluent et persistent malgré la guérison de la lésion nerveuse. C'est le cas du zona : le virus n'est présent qu'au début de l'infection, mais les nerfs qui ont été atteints sont le siège de douleurs neurogènes qui peuvent durer plusieurs mois, voire des années.

La douleur neuropathique est déconcertante et frustrante pour les patients et les médecins, car elle ne semble pas réagir aux traitements analgésiques classiques. Elle peut en outre durer indéfiniment, s'aggraver au fil du temps et entraîner une grave invalidité.

De nombreuses personnes souffrant de douleur neuropathique chronique et persistante ont souvent des troubles du sommeil et de l'humeur, phénomène que l'on appelle la « triade de la douleur ». « La douleur neuropathique est présente à chaque instant de ma vie et ne me laisse jamais de répit. Un nouveau traitement me donne l'espoir que je pourrai soulager efficacement ma douleur et reprendre mes activités normales », dit Isabelle E., patiente atteinte de douleur neuropathique. Ce type de douleur résulte d'une lésion nerveuse pouvant être causée par une maladie sous-jacente telle que le diabète ou le zona.

Les douleurs neurogènes sont liées à la destruction ou la lésion d'une structure nerveuse périphérique (nerf, plexus, ou racine) ou centrale (tissus médullaire ou tronc cérébral).

Contrairement aux douleurs par excès de nociception, les douleurs neurogènes sont peu sensibles voire insensibles aux antalgiques périphériques et centraux, aux blocs anesthésiques.

Les douleurs neurogènes périphériques ou centrales ont des caractéristiques sémiologiques communes. L'écoute du patient est essentielle puisqu'il indique lui-même le mécanisme de sa douleur.

Typiquement, fond douloureux permanent : brûlure, fourmillements, voir sensation d'arrachement ou de striction. Douleur présente dès le réveil, persistant toute la journée avec renforcement éventuelle le soir ou à la fatigue. Paradoxalement, le patient dort parfaitement toute sa nuit et n'est jamais réveillé par un accès douloureux (contrairement aux douleurs par excès de nociception et en dehors de tous problèmes psychologiques associés).

Existence fréquente de paroxysmes de forte intensité et de courte durée : décharges électriques, élancement qui peuvent prostrer le malade et lui arracher des cris. Une allodynie est décrite fréquemment : sensation douloureuse déclenchée par un stimulus indolore (simple effleurement, poids des draps). Le patient connaît des manœuvres de contre-stimulation qui améliorent voir suppriment (transitoirement) ses douleurs : malaxage du moignon, frottements ou au contraire application de froid sur les zones de brûlure etc.

Il retrouve toujours des troubles de la sensibilité dans le territoire douloureux : hypoesthésie aux différents modes (tact, piquûre, chaud, froid), ou plus souvent hyperesthésie sous forme d'une allodynie avec fréquemment une réponse anormalement intense et prolongée à la stimulation douloureuse (hyperpathie).

Les déficits neurologiques correspondent aux territoires lésés : radiculaire, plexique ou tronculaire en fonction de la cause ou déficit hémicorporel ou suspendu dans les lésions centrales.

Principales causes de douleurs neuropathiques sont :

- Amputation (syndrome du membre fantôme)
- Pathologies infectieuses (zona, VIH...)
- Les neuropathies métaboliques et toxiques (alcool, diabète...)
- Section ou lésion de nerf
- Traumatismes médullaire
- Sclérose en plaques
- Névromes
- ...

La douleur neuropathique résulte d'une lésion et/ou d'une irritation de l'un des éléments constitutifs, périphérique et/ou central des voies nociceptives.

Ce terme inclus des dysfonctionnements des voies nociceptives qui génèrent des sensations anormales qui sont ressenties comme douloureuses, en l'absence de dégât tissulaire apparent.

Ce sont presque toujours des douleurs chroniques. [1][5][22]

I-2-c La douleur psychogène

La douleur psychogène coexiste avec les autres douleurs.

Il s'agit surtout d'une composante psychologique qui est associée à un autre mécanisme de douleur.

Absence de lésions anatomiques apparentes ou décelables.

Un traumatisme psychique, une angoisse ou une idée fixée sur une certaine maladie voire une déception peut déclencher un syndrome douloureux, parfois difficile à faire disparaître tant que son origine n'est pas reconnue par le patient.

Ces douleurs apparaissent dans le cadre d'un état dépressif ou anxieux (après un deuil, une séparation, un traumatisme...). Elles se ressentent et se vivent comme les autres douleurs.

La prise en charge peut nécessiter l'aide d'un psychiatre ou psychologue.

Lorsque les deux précédentes causes sont écartées, on peut évoquer l'existence de douleurs psychogènes. Elles sont liées à des troubles psychiques qui provoquent une sensation douloureuse en l'absence de toute lésion d'un organe. Elles sont difficiles à mettre en évidence et nécessitent l'avis d'un psychiatre. Elles peuvent être associées à l'anxiété et la dépression et, plus rarement, à certaines maladies mentales graves. Il est essentiel de les distinguer des cas où c'est l'existence d'une douleur chronique (dont on trouve une cause physique) qui entraîne le développement d'un état dépressif. Dans certains cas de dépression dite « masquée », il existe une forme d'anxiété qui est accompagnée de réelles douleurs, avec une sensation d'étouffement, des tensions musculaires, des palpitations ou l'impression d'avoir une boule dans la gorge. Dans d'autres cas, les douleurs liées à l'état dépressif apparaissent sans état anxieux, ou sont associées à des lésions physiques minimales qui ne permettent pas d'expliquer l'intensité des douleurs et du handicap évoqués par le patient. Il s'agit le plus souvent de mal de dos, de douleurs musculaires diffuses ou de maux de tête.

Ce sont des douleurs sans substrat anatomique survenant généralement lors de névroses. Parfois cause irritative organique qui constitue un point de cristallisation lors d'une décompensation psychologique.

Douleur sans support anatomique explicable, incitant à évoquer dans le corps une problématique psychogène. Cependant une activation spécifique du gyrus cingulaire et de ses afférences souscorticales a été mise en évidence avec la tomographie par émission de positons (TEP) aussi bien dans ce type de douleurs (telles que les céphalées psychogènes) que dans les douleurs neurologiques et les illusions de douleur.

Une description trop riche, imprécise, labile, une sémiologie atypique, l'absence de données objectives orientent souvent vers celle-ci. Bien que non suffisante, la notion d'une manifestation psychiatrique est indispensable : conversion hystérique, dépression masquée, hypocondrie, etc. En pratique, il s'agit plutôt d'une intrication avec des facteurs somatiques.

Comme, selon beaucoup d'auteurs, son existence n'est pas prouvée sur le plan scientifique, la qualification d'idiopathique paraît préférable, s'agissant par exemple des glossodynies et des fibromyalgies. En tout cas, on ne doit jamais faire l'économie d'une relation avec les patients algiques, étant donné la fréquence d'états anxieux, surtout dans les formes aiguës, et/ou dépressifs, surtout dans les formes chroniques.

Depuis 1885, le parcours freudien sur ce sujet aboutit au problème de la conversion de l'affect en douleur dans les névroses actuelles, mais aussi à l'institution d'un clivage dans le moi par la douleur. À l'extrême, des analystes, sans doute éloignés de la douleur organique, estiment que le forçage à la guérison, qu'il soit hypnotique, comportemental, voire chirurgical, est voué à l'échec, aux déplacements du symptôme, à son éternel retour, voire au délire.

Avec des facteurs somatiques.

Le diagnostic de douleurs psychogènes n'est pas un diagnostic d'élimination. Il s'agit d'une démarche constructive. La douleur est évoquée sur le fait les examens cliniques et paracliniques ne permettent pas de la rattacher à une cause évidente.

Plusieurs points communs les caractérisent :

- Circonstances d'apparition particulières.
- Territoire douloureux ne correspondant à aucune topographie neurologique, vasculaire.
- Description variant dans le temps et dans la topographie (d'un moment à l'autre, à deux consultations différentes).
- Qualificatifs utilisés : "intense, sévère", alors que le patient peut parler de sa douleur pendant des heures sans expression douloureuse.
- Evaluation à l'EVA : souvent > 90 et fréquemment 100%. Considérée comme très invalidante.

Interrogatoire : Patient souvent anxieux, irritable voire agressif. Langage souvent trop riche, imaginaire utilisant des qualificatifs exagérés en discordance avec l'absence de signes cliniques. Troubles du sommeil fréquents. Drame affectif (divorce, deuil) ou socio-professionnel (chômage, reclassement non accepté) souvent retrouvés. Antécédents : épisodes dépressifs, insomnie, irritabilité, anxiété fréquemment retrouvés.

Examen clinique : négatif, les signes cliniques ne correspondent à aucun territoire neurologique ou se projettent dans des territoires qui deviennent indolores à l'examen suivant.

Toutefois, ce contexte psychologique ne suffit pas pour affirmer le diagnostic de douleurs psychogènes. Il faut s'assurer de l'absence d'organicité. Au besoin des **examens complémentaires** (bilan électrophysiologique) seront demandés de même que l'avis d'un psychiatre (état dépressif masqué, trouble de conversion, somatisation d'une anxiété, névrose etc. sont souvent retrouvés).

Plus difficile sont les plaintes où coexistent une épine irritative organique et une psychopathologie latente qui se décompense à l'occasion d'un événement traumatique.

La prise en charge repose sur la reconnaissance de la plainte du malade, sur la qualité de la relation médecin-malade. Le traitement associe la prise en charge

psychologique plus ou moins associée aux traitements anxiolytiques, antidépresseurs ou à des techniques réflexes ainsi qu'à d'autres techniques (relaxation, hypnose, manipulation des images internes, biofeedback).

Cas particuliers

Certaines plaintes sont stéréotypées relevant probablement de mécanismes non encore complètement connus : céphalée de tension, colopathies fonctionnelles, ...
[1][5][22]

I-3 Les mécanismes [5][6][7]

Une douleur prend naissance en un point de l'organisme, elle est ensuite conduite par voie nerveuse au cerveau où elle est intégrée, à toutes les étapes, il existe un « filtrage » plus ou moins efficace : ainsi s'expliquent son caractère individuel et l'extrême difficulté d'évaluer la douleur.

La nociception est un système d'alarme qui protège l'organisme.

Elle déclenche des réponses réflexes et comportementales dont la finalité est d'en supprimer la cause et donc d'en limiter les conséquences.

La douleur aiguë joue donc un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. En revanche, quand la douleur est chronique, ce mécanisme d'alarme n'est plus justifié. La douleur devient dans ce cas pathologique ; on parle alors de maladie à part entière.



Figure 1 : La Synapse [18]

A partir du site d'une lésion, naît un message nerveux (dit **nociceptif**, du latin « nocere : nuire ») qui est véhiculé le long des nerfs périphériques jusqu'au cerveau où il devient réellement douleur. Il est modulé tout au long de son cheminement par différents systèmes qui peuvent en augmenter ou en diminuer l'intensité.

Un traumatisme localisé, comme par exemple une brûlure à la main, provoque l'excitation de récepteurs particuliers. Ces **terminaisons nerveuses** susceptibles de signaler la douleur se trouvent dans tous les tissus : la peau, mais aussi les viscères et les muscles.

Stimuli algogènes. La douleur prend naissance à l'occasion d'une stimulation (mécanique, thermique, chimique) de « nocicepteurs ».

Les récepteurs sont des détecteurs spécifiques reliés à des fibres nerveuses, appelées « neurones primaires » ou « afférences primaires », dont le corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens.

Des substances algogènes libérées par les lésions tissulaires et les réactions inflammatoires locales (histamines, sérotonine, bradykinine, ions H^+ et K^+) activent les nocicepteurs ; les prostaglandines PGE_1 et PGE_2 combinent leurs effets à ceux des substances algogènes pour renforcer cette activation.

Les principaux récepteurs de la douleur sont des terminaisons nerveuses libres et ramifiées disséminées dans tous les organes et tissus (à l'exception du cerveau) :

- Les structures profondes (cornée, dentine...) : unimodaux
- Peau (derme, épiderme) : poly-modaux (chaleur, pression légère, stimuli chimiques, douleur)



Figure 2 : Terminaisons dendritiques de neurones sensitifs [3]

Ces récepteurs réagissent aux stimulus « nocifs ». Ils détectent la douleur, le toucher, le chaud/froid, la pression et le mouvement.

Ils sont sur la peau, les os, les articulations, les muscles, les tendons...

C'est-à-dire tout ce qui peut endommager les tissus.

Stimulation des nocicepteurs d'origine chimique

Stimuli mécanique ou thermique excessif : douleur aigue

Mais persistance après retrait du stimulus avec atteintes tissulaires : inflammation, ischémie entraînant une altération de l'environnement chimique des nocicepteurs

Les dommages et les altérations tissulaires, l'inflammation entraîne une libération d'un grand nombre de substances :

- ions (K^+ , H^+)
- sérotonine
- histamine
- bradykinines
- PGs et leucotriènes
- Substance P des terminaisons nerveuses libres

Parmi ces substances, les bradykinines sont les activateurs les plus puissants des nocicepteurs.

Les bradykinines déclenchent ensuite la libération de substances telles que l'histamine et les prostaglandines qui amorcent les processus inflammatoires.

Les bradykinines se lient également aux terminaisons axonales des récepteurs de la douleur, ce qui génère un potentiel d'action.

L'ATP que les cellules endommagées libèrent dans l'espace extracellulaire stimulerait certains récepteurs localisés sur les neurofibres de type C et engendrerait des signaux douloureux.

Le message est alors transmis par des fibres nerveuses jusqu'à la **moelle épinière**. Il existe plusieurs systèmes de transmission périphérique. Des fibres de différents diamètres sont capables de transmettre plusieurs types de messages à des vitesses différentes :

Ces récepteurs sont reliés à trois principaux groupes de fibres :

- Informations tactiles et proprioceptives : fibres A α et A β (très myélinisées) de conduction rapide, fibres de gros calibre
- Informations nociceptives et thermiques : fibres A δ (peu myélinisées) de vitesse moyenne, de calibre fin ; et fibres C (non myélinisées) de conduction lente, de gros calibre

Les fibres les plus grosses, qui conduisent l'information rapidement, informent de la présence d'une douleur localisée et les fibres plus fines, qui conduisent plus lentement, vont être à l'origine d'une sensation de douleur plus diffuse.

Conduction nociceptive. Les influx conduits par les fibres A δ et C atteignent dans les cornes dorsales de la moelle, la région de la substance gélatineuse de Rolando ; par libération de substance P, ils excitent les neurones de la couche 5 qui transmettent les stimulations nociceptives vers les centres supérieurs de l'encéphale.

Filtrage des influx nociceptifs. La modulation de la transmission des messages nociceptifs est assurée par :

- Des contrôles segmentaires : il existe un système enképhalinergique médullaire capable d'inhiber la transmission de ces messages nociceptifs ;
- Des contrôles descendants, originaires du tronc cérébral, (partie rostrale du bulbe, noyaux du raphé, substance grise périaqueducale) à transmission sérotoninergique ; l'activation de ces voies inhibitrices descendantes est également à médiation morphinomimétique (enképhalines, bêta-endorphine, dynorphines).

Douleur somatique :

Elle provient de la peau, des muscles ou des articulations. Elle peut être superficielle ou profonde.

Superficielle : aigue et cuisante brève. Issue de la peau ou des muqueuses. Ce type de douleur est transmis dans les neurofibres A δ à une vitesse 12 à 80m/s.

Profonde : brulante et persistante Elle résulte de la stimulation de nocicepteurs situés dans les couches profondes de la peau, les muscles ou les articulations. Douleur

plus diffuse et durable. Indique une destruction tissulaire. Les influx provenant des nocicepteurs sont transmis plus lentement par des fibres C amyelinisées à une vitesse de 0,4 à 1 m/s.

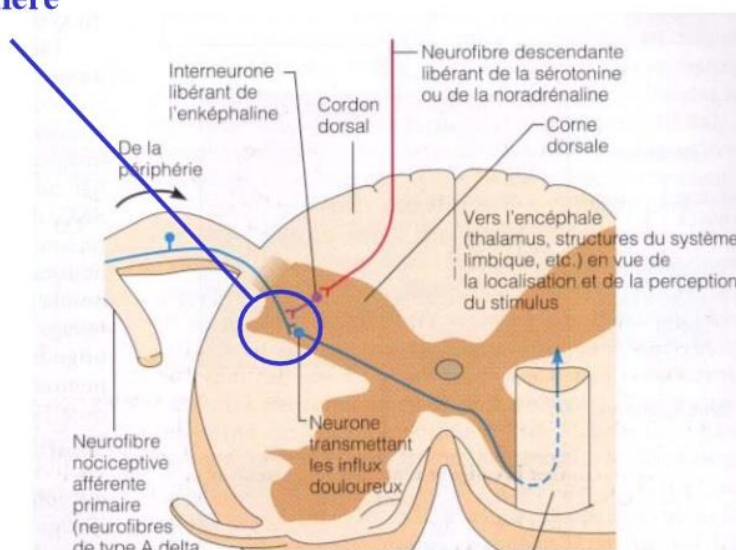
Douleur viscérale :

Provient de récepteurs situés dans les organes des cavités thoraciques et abdominales.

Douleur sourde, brulante ou déchirante

Déclenchée par un étirement extrême des tissus, une ischémie, des substances chimiques irritantes et des spasmes musculaires.

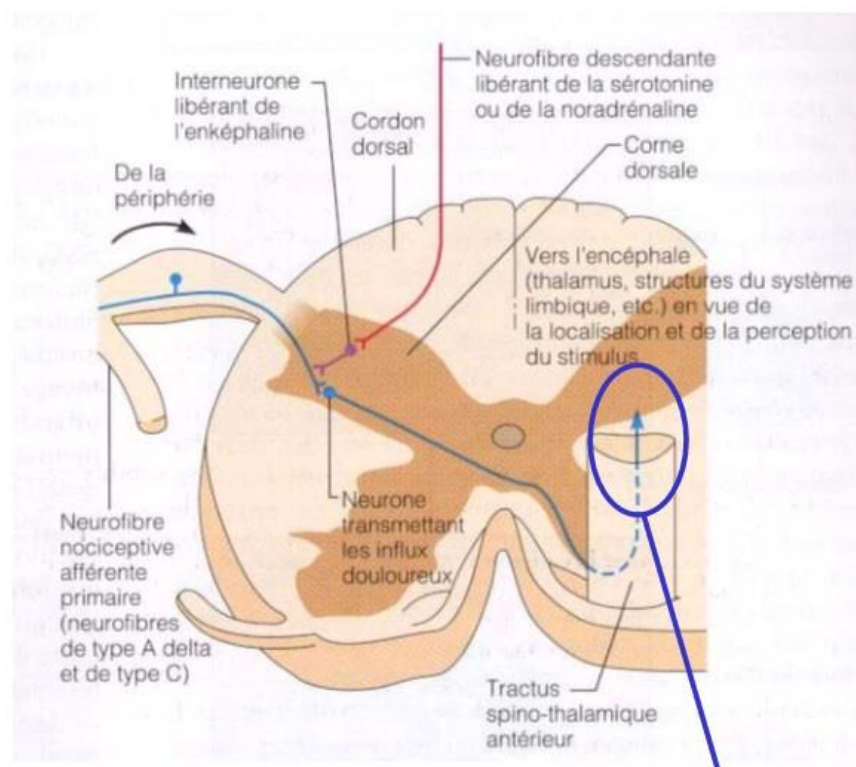
Les neurofibres de la douleur somatique et viscérale font synapse avec des neurones dans les cornes dorsales de la moelle épinière



L'influx nerveux provoque la libération de **substance P, le neuromédiateur de la douleur, dans la fente synaptique**

Figure 3 : Trajet de l'influx nerveux dans les cornes dorsales [5]

L'influx nerveux provoque la libération de substance P, le neuromédiateur de la douleur, dans la fente synaptique.



L'influx est conduit par le neurone de 2^{ème} ordre dans la moelle épinière par les tractus spino-thalamiques ventraux et latéraux jusqu'au noyau ventral postéro-latéral du thalamus (VPL).

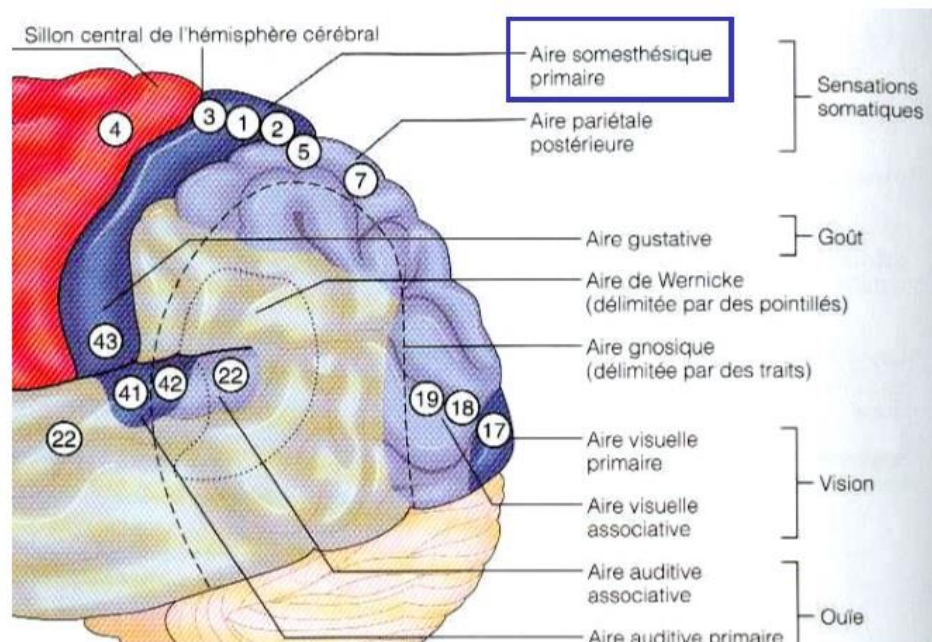
Figure 4 : Trajet de l'influx nerveux à travers la moelle épinière [5]

De la moelle épinière, le message arrive ensuite au cerveau où il devient réellement douleur, c'est-à-dire une sensation localisée dans le corps et désagréable. Différentes réactions motrices vont accompagner la transmission du message douloureux : par exemple, retirer sa main de la source de chaleur.

Une fois arrivé au cerveau, le signal est identifié en "douleur". Cependant, avant même ce décodage du signal douloureux, la main a été dégagée de la source de chaleur, grâce à un arc réflexe situé au sein de la moelle épinière. C'est également à ce niveau que les premiers systèmes de protection anti-douleur, impliquant le **neurotransmetteur** GABA ou les endomorphines, interviennent. Malheureusement,

dans certaines conditions, d'autres systèmes endogènes peuvent également exacerber l'information douloureuse.

Les influx sont ensuite relayés jusqu'à l'aire somesthésique du cortex



... et sont perçus comme de la douleur, dans les aires S1 et S2 du côté opposé à la stimulation

Figure 5 : L'influx nerveux dans le cortex [5]

Certaines fibres montent directement au thalamus sans passer par le tractus, ce qui permet à l'aire somesthésique de déterminer la cause et l'intensité de la douleur.

Les fibres des tractus spinaux thalamiques projettent un grand nombre de collatérales qui font synapse dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et d'autres structures du système limbique (gyrus du cingulum) avant d'atteindre le thalamus.

Ces fibres transportent les influx à l'origine des réactions excitatrices et émotionnelles à la douleur (effet durable).

La destruction du gyrus du cingulum dans le cortex frontal rend le sujet indifférent à la douleur même si il la perçoit.

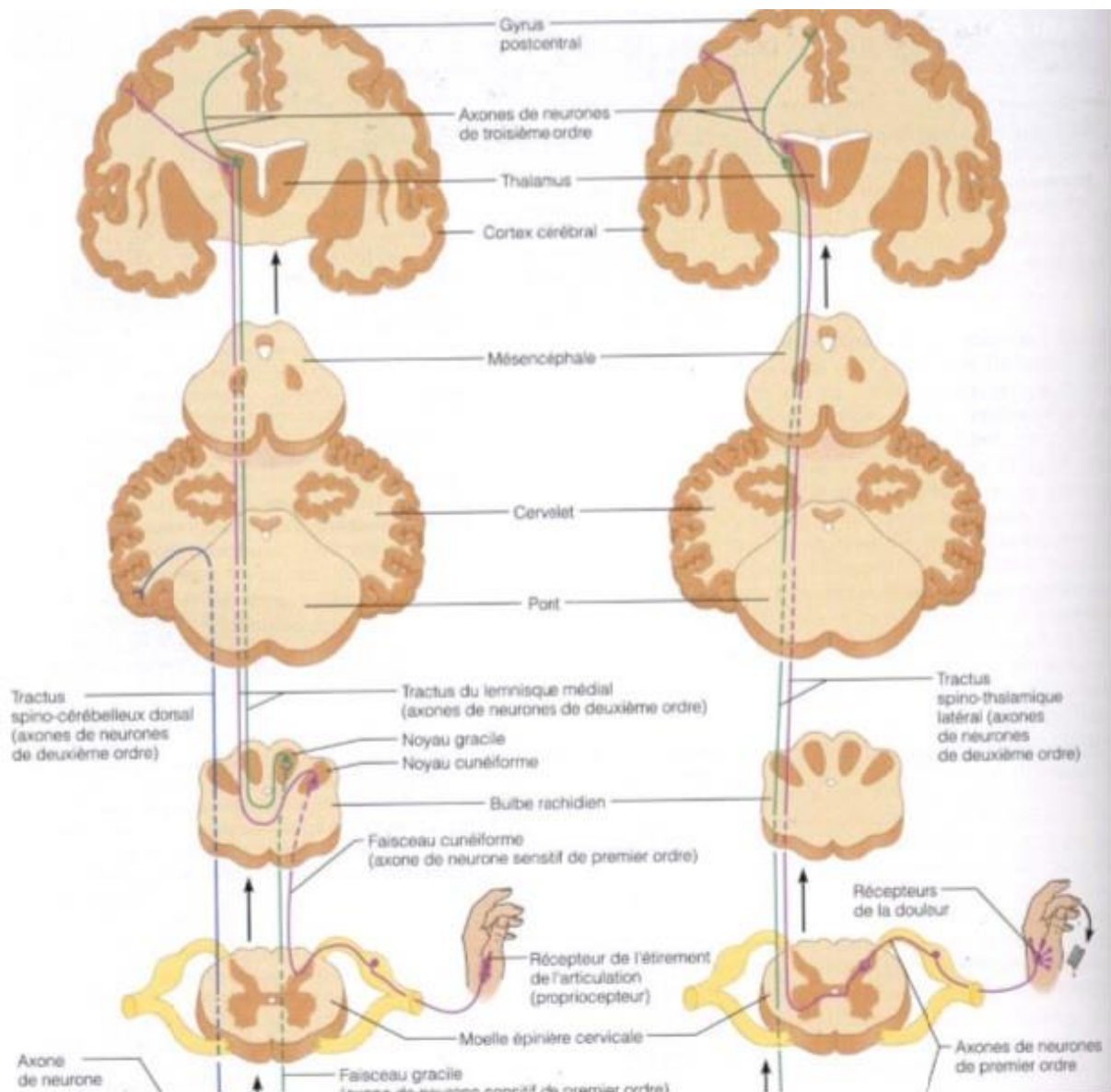


Figure 6 : L'influx parcourant les tractus ascendants dans la moelle épinière [5]

Les influx de la douleur viscérale et somatique empruntent les mêmes tractus ascendants de la moelle épinière.

Donc l'aire somesthésique peut les confondre, ce qui donne lieu au phénomène de la douleur projetée.

Les influx douloureux continus stimulent les récepteurs au NMDA de la moelle épinière. Une fois activés, ces récepteurs augmentent la sensibilité des neurones de la moelle aux signaux ultérieurs

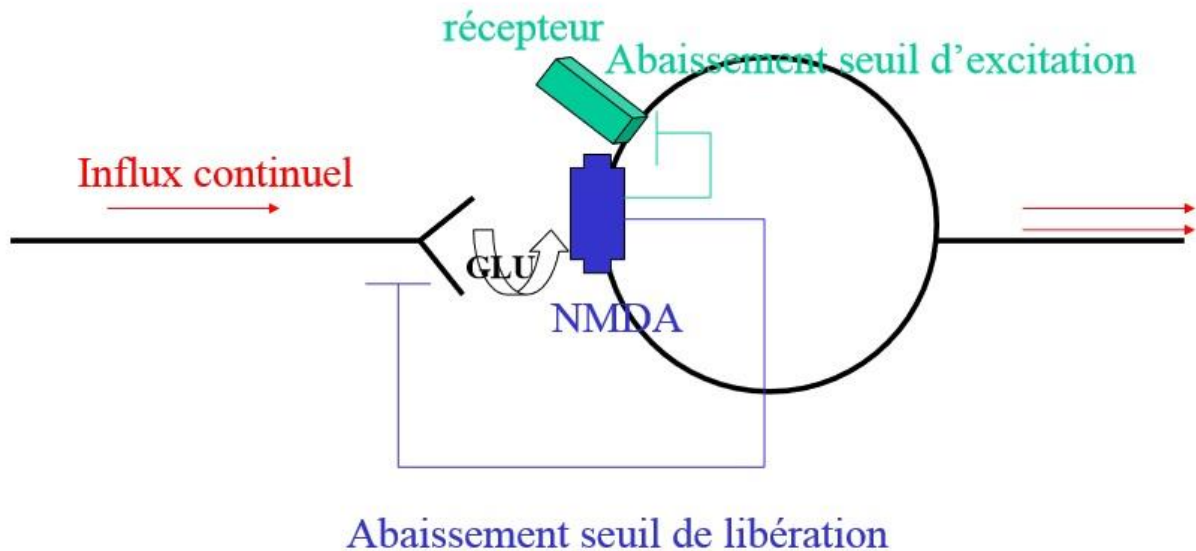


Figure 7 : Les récepteurs au NMDA [5]

L'organisme demeure dans un état « d'équilibre » où la douleur est corrélée avec une lésion.

Cependant les influx douloureux persistants ou intenses peuvent perturber cet équilibre et provoquer une douleur chronique.

Les récepteurs du NMDA qui jouent un rôle dans les connections neuronales d'apprentissage, jouent aussi un rôle dans les phénomènes d'hyperalgie.

Les influx douloureux continus stimulent les récepteurs au NMDA de la moelle épinière. Une fois activés, ces récepteurs augmentent la sensibilité des neurones de la moelle aux signaux ultérieurs.

Le message « douloureux » est modulé tout au long de son cheminement par des systèmes régulateurs : au niveau de la moelle épinière, il existe un filtre modulateur de très grande importance appelé la « porte ». Il a été décrit sous le nom de **théorie du « gate control »**, par Patrick Wall et Ronald Melzack en 1965.

Il existe des mécanismes nerveux qui modulent la transmission et la perception de la douleur (théorie de la porte médullaire sélective de Melzack et Wall)

Ce mécanisme inhibe la transmission des influx de la douleur et de ceux du toucher et réduit la perception de la douleur.

Il existe un portillon de la douleur dans la corne dorsale, à l'endroit où les influx nerveux des neurofibres amyélinisées de la douleur et les grosses fibres myélinisées du toucher entrent dans la moelle épinière.

Si les influx qui empruntent les fibres de la douleur dépassent un nombre les influx qui sont acheminés par le toucher, le portillon s'ouvre et les influx douloureux sont transmis et perçus. A l'inverse le portillon est fermé par les interneurones libérant de l'enképhaline situés dans la moelle épinière.

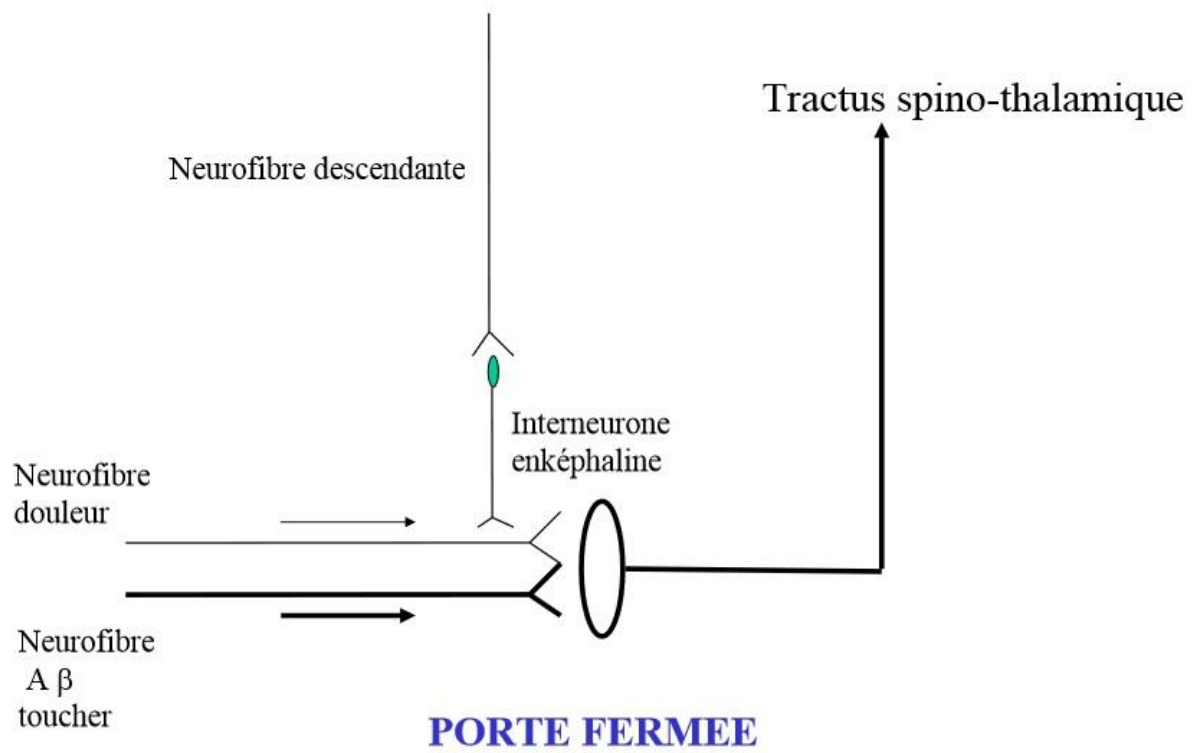


Figure 8 : Théorie du « gate control » porte fermée [5]

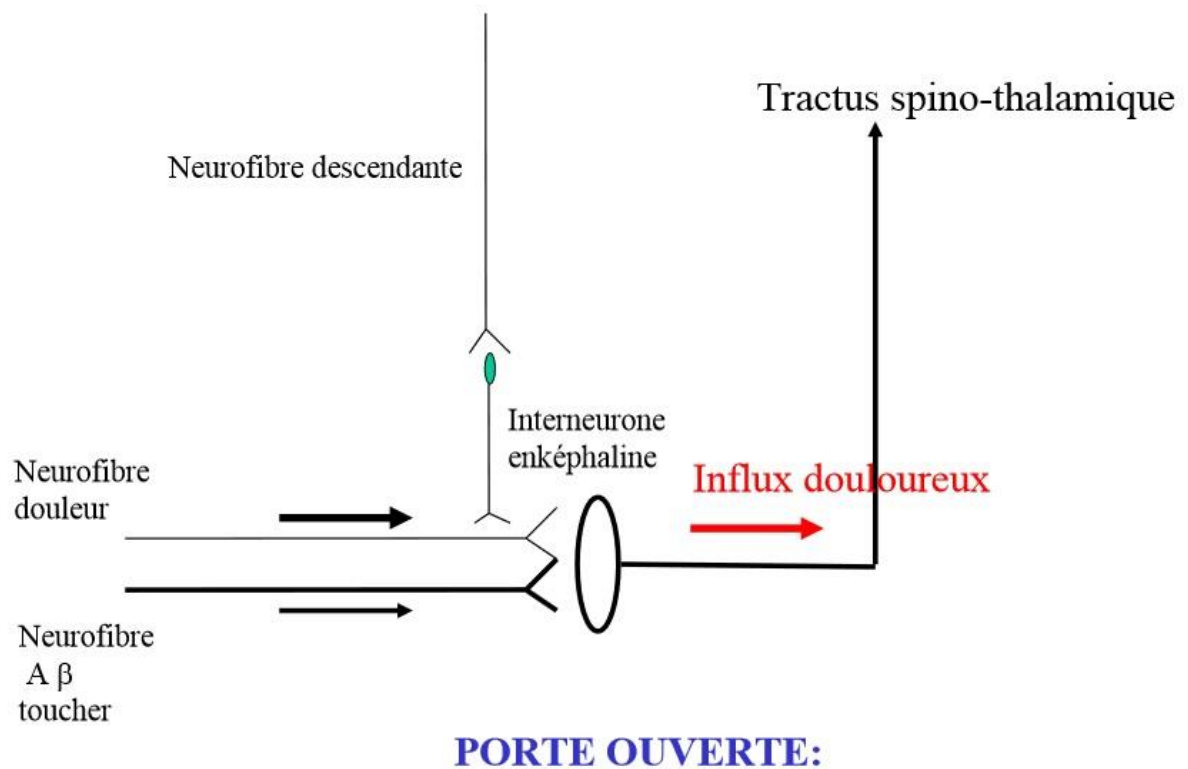


Figure 9 : Théorie du « gate control » porte ouverte [5]

La stimulation liminaire des neurofibres du toucher provoque des PA dans la corne dorsale avec une période brève d'inhibition de la transmission de la douleur (massages,...)

La stimulation directe où l'électrostimulation des fibres du cordon dorsal entraîne un soulagement durable de la douleur.

L'hypnose, les techniques d'accouchement naturel et l'analgésie induites par la stimulation font intervenir la sécrétion d'opiacés naturels (β endorphines, enképhalines) dans certaines régions du cerveau.

Ces régions (zone périventriculaire de l'hypothalamus et la substance grise centrale du mésencéphale) contrôlent les fibres descendantes analgésiques qui font synapse avec les inter neurones libérant les enképhalines.

Les neurofibres descendantes responsables de cette analgésie partent du noyau du raphé et font synapse avec les inter neurones libérant les enképhalines.

Les neurofibres descendantes responsables de cette analgésie partent du **noyau du raphé et font synapse avec les inter neurones libérant les enképhalines.**

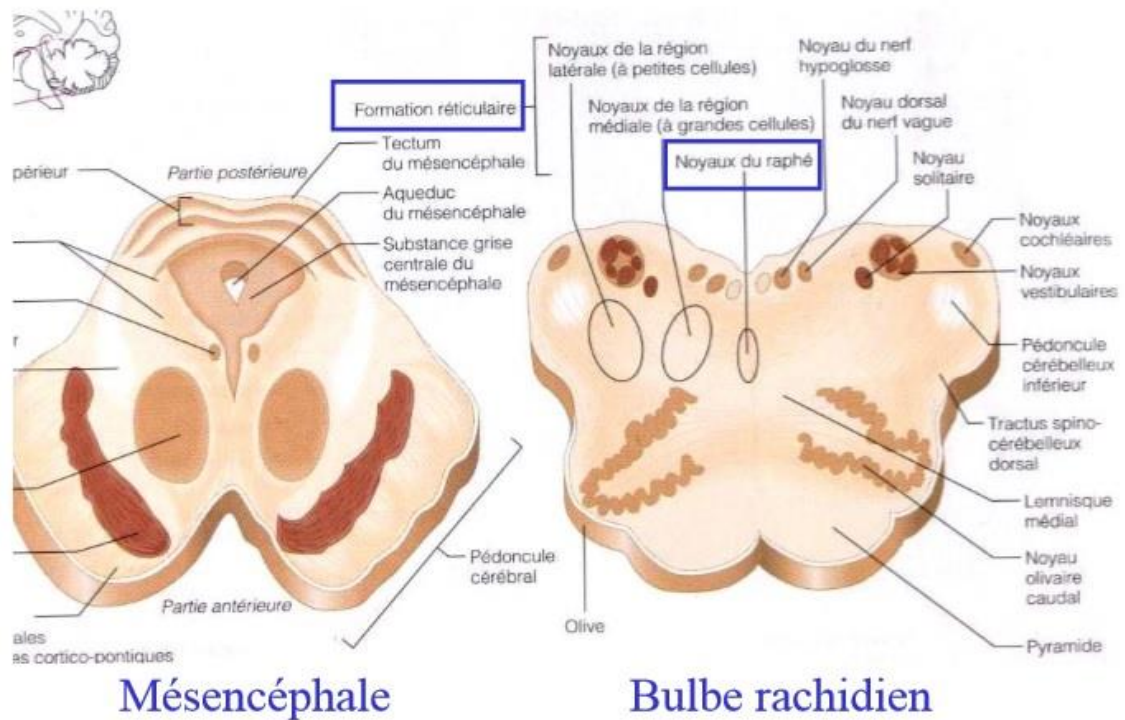


Figure 10 : Libération des enképhalines [5]

Mécanisme de l'inhibition de la douleur par les enképhalines

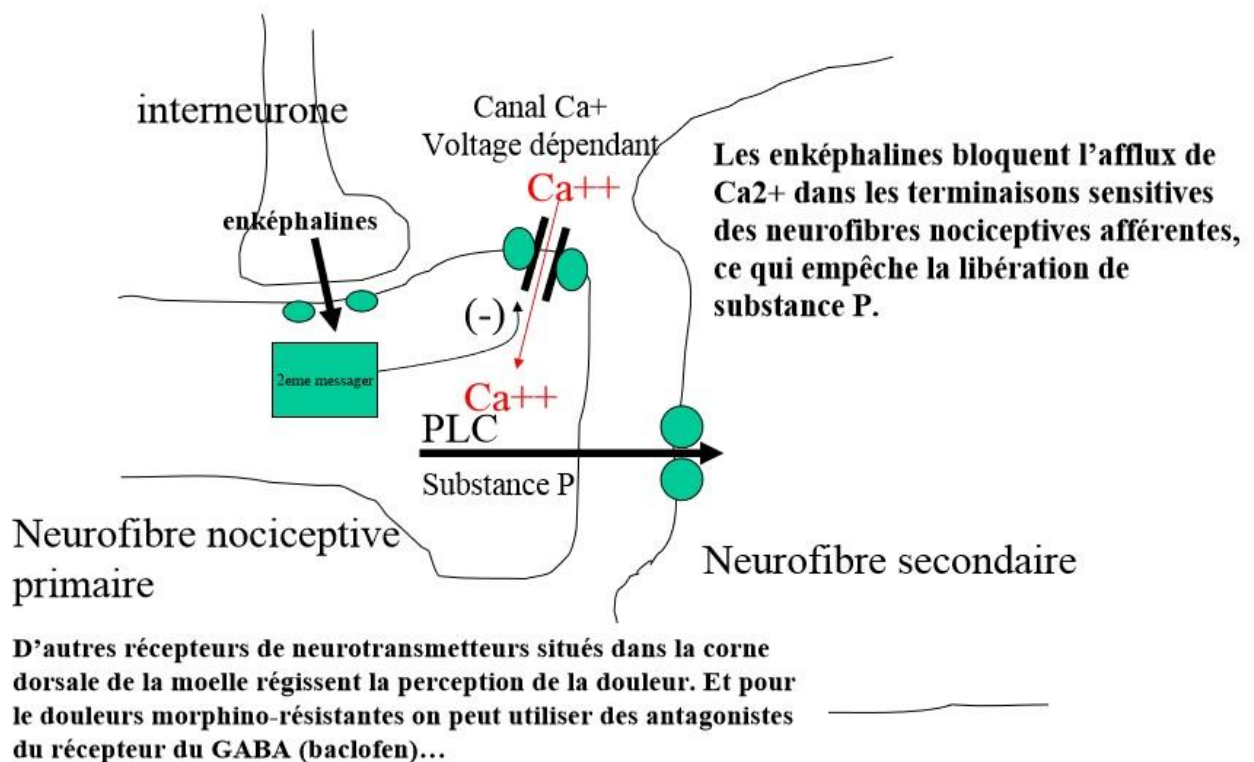


Figure 11 : Mécanisme de l'inhibition de la douleur par les enképhalines [5]

Comment évaluer sa douleur ?

Pour prendre en charge une douleur, il est indispensable d'évaluer la douleur ressentie. Elle ne peut pas être mesurée en réalisant une prise de sang ou visualisée sur une image de scanner. On peut cependant évaluer son intensité avec par exemple, une échelle visuelle analogique ou EVA .

C'est une règlette sur laquelle est inscrit sur une face, à l'extrémité gauche « pas de douleur » et à l'extrémité droite « douleur maximale imaginable ». Vous positionnez un curseur entre ces deux extrémités en fonction de la douleur que vous ressentez. Sur l'autre face, correspondent des graduations de 0 à 100 qui permettent de chiffrer votre douleur, grâce à la valeur correspondant à la position du curseur. Vous pourrez ainsi noter l'évolution de votre douleur pour vérifier l'efficacité d'un traitement.

Il n'y a pas forcément de lien entre l'intensité ou la persistance de douleur et la gravité de la maladie qui la provoque.

L'ancienneté de la douleur, son étiologie, son évolutivité, le type de douleur (nociceptive, neuropathique...), son intensité et son retentissement sur la qualité de vie (sommeil, cognition,...), ses variations au cours du nycthémère, les attentes et croyances du patient vis-à-vis de son traitement, ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent être pris en compte.[1] [5]

La mesure de la douleur [1]

Bien que la douleur soit subjective, puisqu'elle repose sur un ressenti personnel, il existe néanmoins des outils pour l'évaluer, afin d'aider les équipes médicales à adapter le traitement. Ces outils diagnostiques reposent sur des questionnaires d'échelles de douleur, pour mesurer l'intensité de la douleur et son impact sur la qualité de vie des patients. Pour les adultes, l'échelle la plus souvent utilisée est l'échelle numérique, graduée de 0 pour une absence de douleur, à 10 pour la douleur maximale imaginable. Pour les enfants, les médecins utilisent une échelle avec des visages.

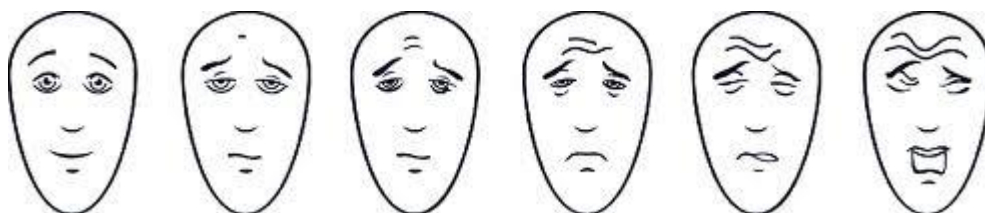


Figure 12 : Echelle « FPS » Face Pain scale [3]

Résumé [3]

Le passage de l'information s'effectue en plusieurs étapes :

1. Stockage du neurotransmetteur dans une vésicule
2. Arrivée d'un train potentiel d'action
3. Fusion des vésicules avec la membrane pré synaptique
4. Libération du neurotransmetteur dans l'espace synaptique
5. Fixation du neurotransmetteur sur les récepteurs de la membrane post-synaptique
6. Nouveau message (transmis)
7. Inactivation du neurotransmetteur par les enzymes
8. Récupération du neurotransmetteur par la cellule post-synaptique

II- Les différents antidouleurs

Il n'existe pas de pilules miracles pour soulager la douleur chronique.

Mais une combinaison d'approches peut aider les personnes qui en sont affligés ; les médicaments d'un côté, mais aussi, de l'autre, la psychothérapie, la physiothérapie, l'ergothérapie et des thérapies alternatives comme l'acupuncture, la massothérapie et l'ostéopathie.

L'évaluation globale de la douleur ressentie par le patient ainsi que le bilan des traitements pris, qu'ils soient prescrits ou l'objet d'une automédication, sont les démarches préalables à la prise en charge de la douleur.

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Le choix et la posologie du médicament est lié à la plainte et non à la lésion. [5]

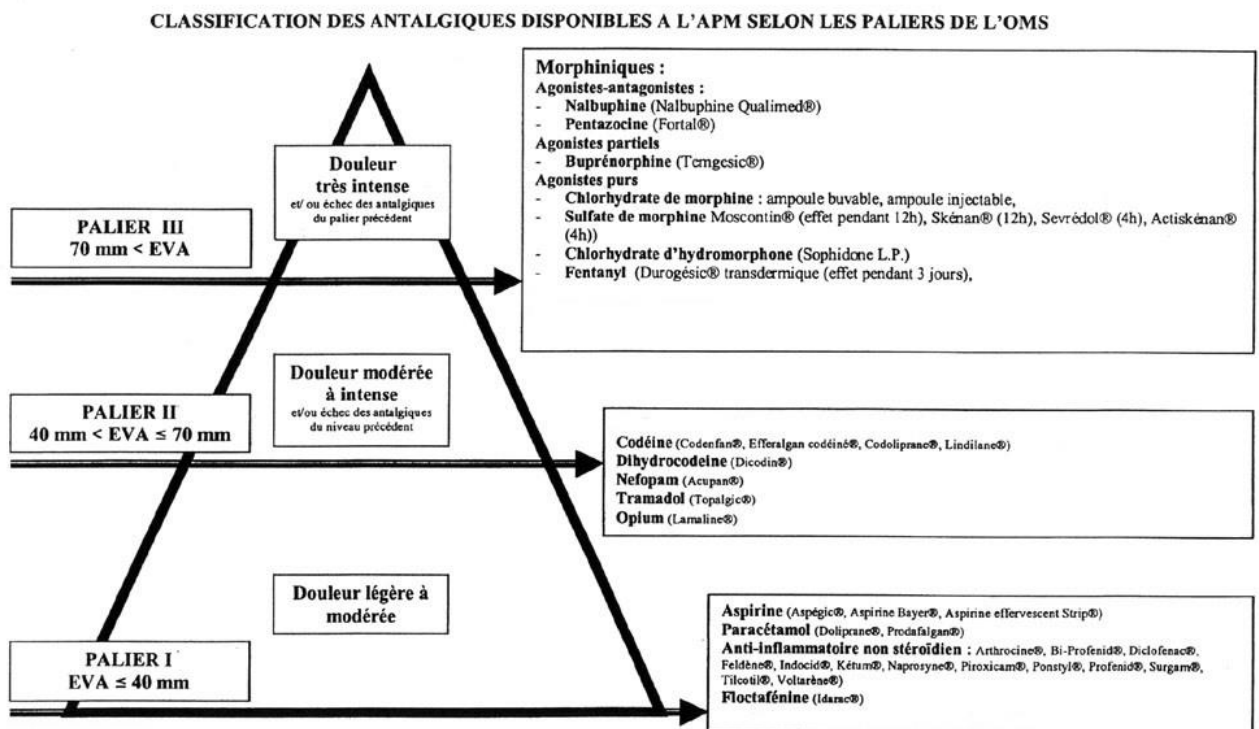


Figure 13 : Classification des antalgiques (paliers de l'OMS) [7]

Un analgésique supprime ou atténue la douleur par action périphérique et/ou centrale, sans provoquer une perte de connaissance.

II-1 Les analgésiques purs [6][8][9][20][23]

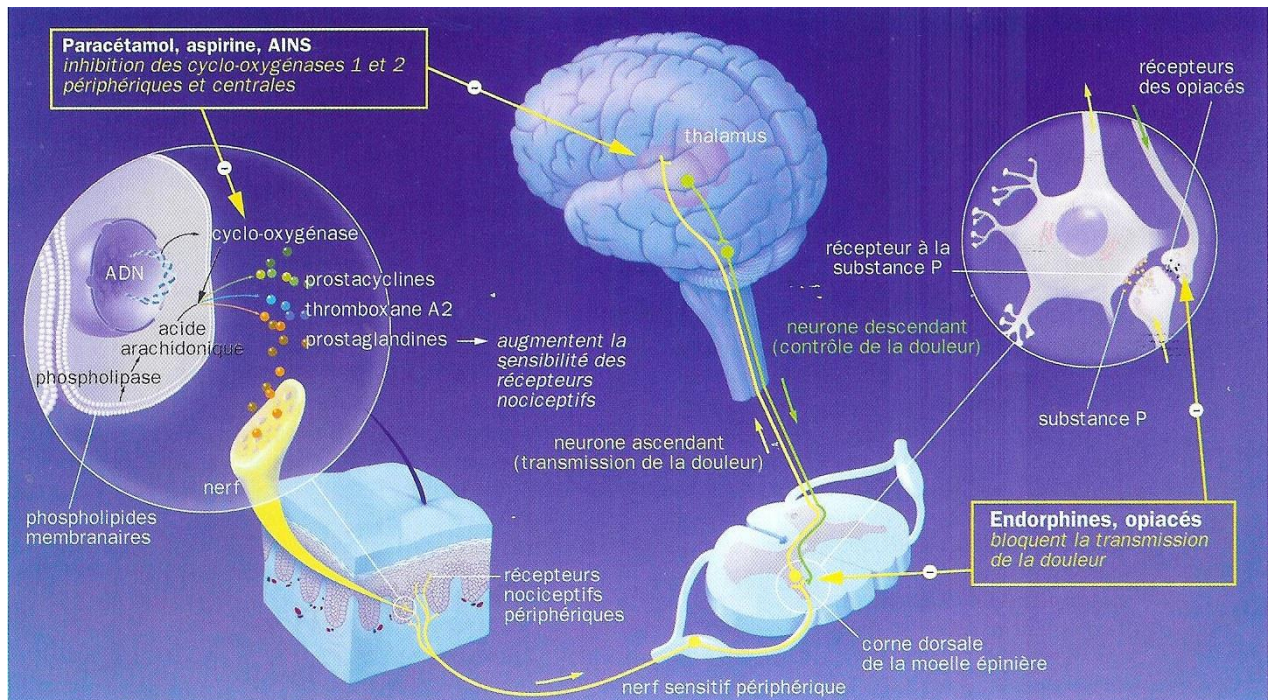


Figure 14 : Mode d'action des analgésiques purs [6]

II-1-a Antalgiques du palier 1 de l'OMS

Pour soulager les douleurs fréquentes (mal de tête, douleurs des règles ou dentaires, douleurs musculaires ou tendineuses), on utilise le paracétamol, l'aspirine, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Certains calment exclusivement la douleur, ce sont les antalgiques purs. D'autres font aussi baisser la fièvre (antipyrétiques) ou agissent sur les symptômes de l'inflammation : ils sont anti-inflammatoires.

Ce sont des antalgiques non opioïdes inhibant les cyclo-oxygénases.

Les cyclo-oxygénases (COX) sont des enzymes qui permettent de transformer l'acide arachidonique présent dans les cellules en prostaglandines, prostacycline et thromboxane, trois médiateurs impliqués dans la douleur, la fièvre, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire.

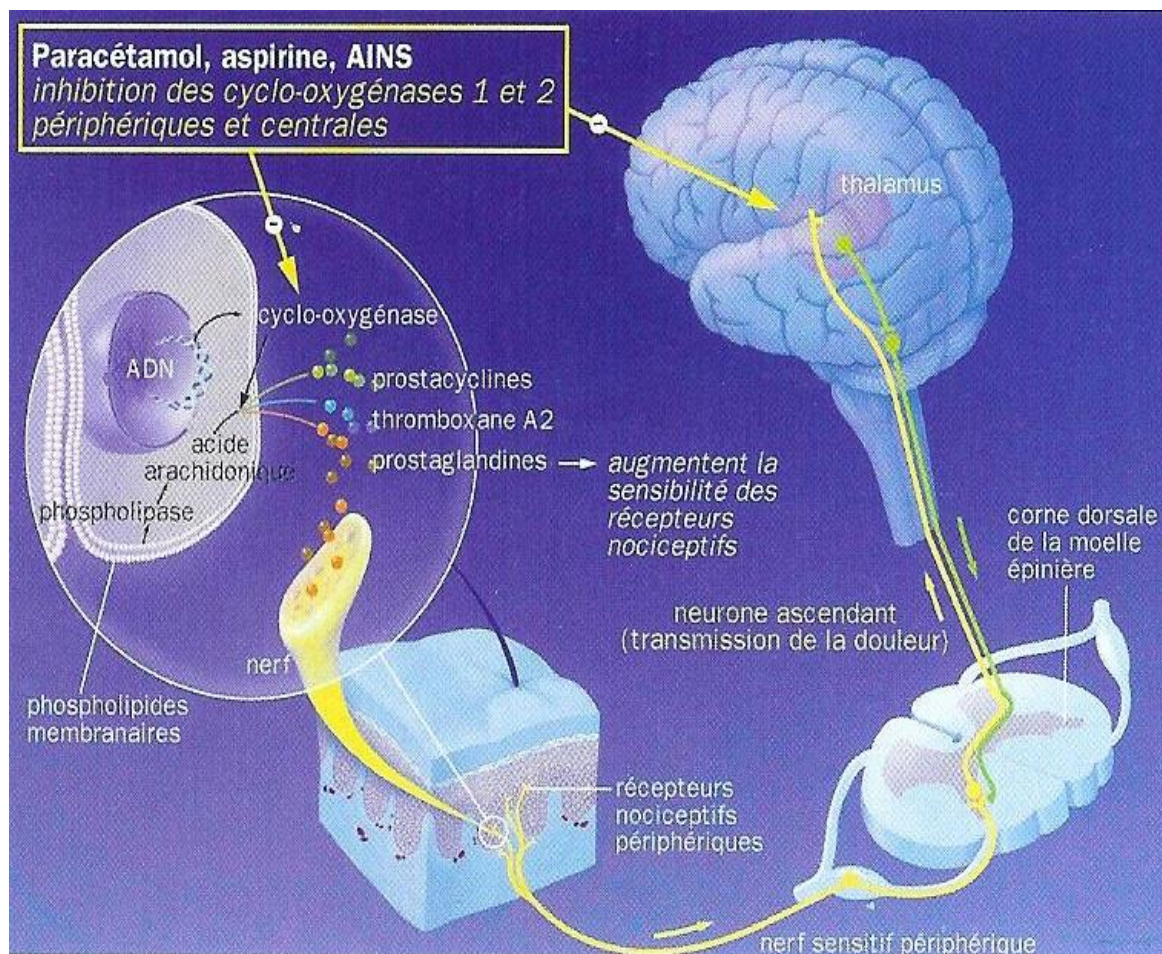
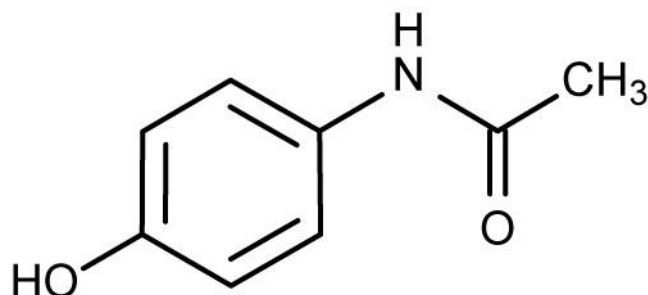


Figure 15 : Mode d'action des Antalgiques du palier I [6]

Paracétamol



Le paracétamol est un métabolite de la phénacétine

Propriétés :

Analgésique.

Antipyrétique.

Le paracétamol à dose optimale peut être proposé en première intention en raison d'une sécurité d'emploi satisfaisante dans le respect des conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

La posologie usuelle est de 500 mg à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin après un intervalle de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g par jour. Cependant, l'efficacité peut dans certains cas être améliorée avec l'augmentation de la dose quotidienne jusqu'à 4 g. La posologie ne doit pas dépasser 3 g par jour chez les adultes de moins de 50kg, en cas d'atteinte hépatique, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, de déshydratation, ou d'insuffisance rénale sévère. Il est également recommandé de ne pas dépasser 3 g par jour chez le sujet âgé.

Contre-indications :

Insuffisance hépatique, allergie connue au paracétamol.

Effets secondaires :

Rares allergies : éruptions cutanées, thrombopénies.

Hépatotoxicité en cas de surdosage (> 4g/j chez l'adulte, > 80mg/kg/j chez l'enfant).

Pour éviter un risque de surdosage, il est recommandé de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des médicaments associés. Il convient particulièrement de rechercher la prise de paracétamol en automédication.

Conseils : espacer les prises de 6 heures (4 heures minimum et 8 heures en cas d'insuffisance rénale sévère).

Mode d'action :

Le paracétamol agit en réduisant la production de prostaglandines impliquées dans le processus de la douleur et de la fièvre. Son pouvoir inhibiteur des cyclo-oxygénases varie selon les études. Il est moindre que celui des AINS.

Il ne possède pas d'action anti-inflammatoire.

Ex : Dafalgan^R, Doliprane^R, Efferalgan^R....

Il est utilisé seul ou en association comme par exemple avec la codéine.

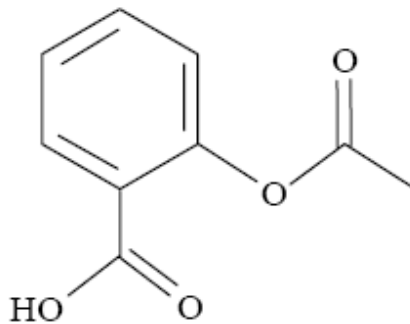
Pour éviter un risque de surdosage, il est recommandé de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des médicaments associés. Dans ce cadre, il convient particulièrement de rechercher la prise de paracétamol en automédication.

Un surdosage provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Les symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, et douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

La prise de paracétamol à dose maximale pendant au moins 4 jours et d'anticoagulants oraux expose à un risque d'augmentation du risque hémorragique qui nécessite un contrôle régulier de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Acide acétylsalicylique



Aspirine, Aspégic...

Propriétés :

Analgésique.

Antipyrétique.

Anti-inflammatoire à forte doses : 3 à 6 g chez l'adulte et 80 à 100 mg chez l'enfant.

Antiagrégant plaquettaire à faibles doses : 75 à 325 mg/j chez l'adulte.

Contre-indications :

L'acide acétylsalicylique est contre indiqué en association aux anticoagulants oraux.

Allergie connue.

Ulcère gastrique.

Risque hémorragique.

Effets secondaires :

Réactions allergiques : éruptions cutanées, asthme, choc anaphylactique.

Troubles digestifs : gastralgies, hémorragie digestive.

Hémorragie.

Conseils : espacer les prises de 6 heures (4 heures minimum et 8 heures en cas d'insuffisance rénale sévère).

Les patients sous faible dose d'acide acétylsalicylique en prévention d'accident cardio-vasculaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'acide acétylsalicylique.

Les AINS ne doivent être utilisés qu'en cure courte (durée le plus souvent inférieure à 5 jours). En cas de traitement sur plusieurs jours, il est conseillé de préférer un autre AINS que l'acide acétylsalicylique.

AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens)

Dérivés indolique : ex Indometacine Indocid^R

Dérivés propioniques : ex Acide méfénamique Ponstyl^R, Ibuprofène Advil^R

Propriétés :

Analgésique dans les douleurs par excès de nociception et la composante vasculaire de la réaction inflammatoire

Antipyrétique.

Anti-inflammatoire à forte doses : 3 à 6 g chez l'adulte et 80 à 100 mg chez l'enfant.

Les AINS (comme l'aspirine) ne doivent être utilisés qu'en cure courte (durée le plus souvent inférieure à 5 jours). En cas de traitement sur plusieurs jours, il est conseillé de préférer un autre AINS que l'acide acétylsalicylique.

Contre-indications :

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement avec AINS, à partir de 5 mois de grossesse révolus, en cas d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par un AINS, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

L'ibuprofène est contre indiqué en cas de lupus érythémateux disséminé.

Effets secondaires :

Réactions allergiques : éruptions cutanées, asthme, choc anaphylactique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés. Moins fréquemment, gastrite, œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont également été rapportés.

Ils sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujet âgé, association à un IEC, sartan, diurétique, hypovolémie quelle qu'en soit la cause, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, néphropathie lupique, cirrhose hépatique décompensée.

L'association aux anticoagulants oraux majore le risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Le piroxicam est contre indiqué et les autres AINS déconseillés en association aux anticoagulants oraux.

L'association au méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20mg par semaine est susceptible de majorer la toxicité du méthotrexate, notamment hémorragique, en raison de la diminution de sa clairance rénale.

Les AINS ne doivent pas être associés entre eux. En effet, l'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement.

L'association de certains AINS à d'autres médicaments susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, héparines de bas poids moléculaires, ciclosporine et tacrolimus) majore le risque d'hyperkaliémie.

Deux familles d'anti inflammatoires non stéroïdiens existent ; les classiques inhibiteurs de COX 2 (cyclo oxygénase) et COX 1, et les coxibs (inhibiteurs sélectifs des COX 2).

AINS classiques : Diclofénac (Voltarène^R), Kétoprofène (Toprec^R)

Coxibs : célécoxib (Celebrex^o) et l'étoricoxib (Arcoxia^o)

Les coxibs entraînent environ deux fois moins d'ulcères gastroduodénaux que les AINS classiques ; mais ils augmentent le risque de complication cardiovasculaire d'où la contre indication chez le sujet ayant une insuffisance circulatoire coronarienne ou cérébrale.

Mode d'action de l'aspirine et des AINS :

L'aspirine et les AINS inhibent la cyclo oxygénase 1 et 2 entraînant principalement une chute de la synthèse des prostaglandines. Ils agissent essentiellement au niveau périphérique.

La COX 1 est surtout présente dans les plaquettes, le rein, l'estomac et le muscle, tandis que la COX 2 est surexprimée dans les inflammations.

L'aspirine et AINS ont une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. A dose faible, l'aspirine a également un effet antiagrégant plaquettaire.

Les AINS doivent être utilisés avec précaution chez les insuffisants cardiaques. Le paracétamol doit être préféré. Si un AINS est jugé nécessaire, il doit être accompagné d'une information du patient et d'une surveillance clinique à la recherche d'une aggravation symptomatique. En cas d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS doit être recherchée.

Dès qu'une douleur dure, il est recommandé de prendre les antalgiques à heure fixe et non pas comprimé par comprimé lorsque la douleur est à son maximum, sans attendre le dernier moment.

II-1-b Antalgiques du palier 2 de l'OMS

[7][20][23]

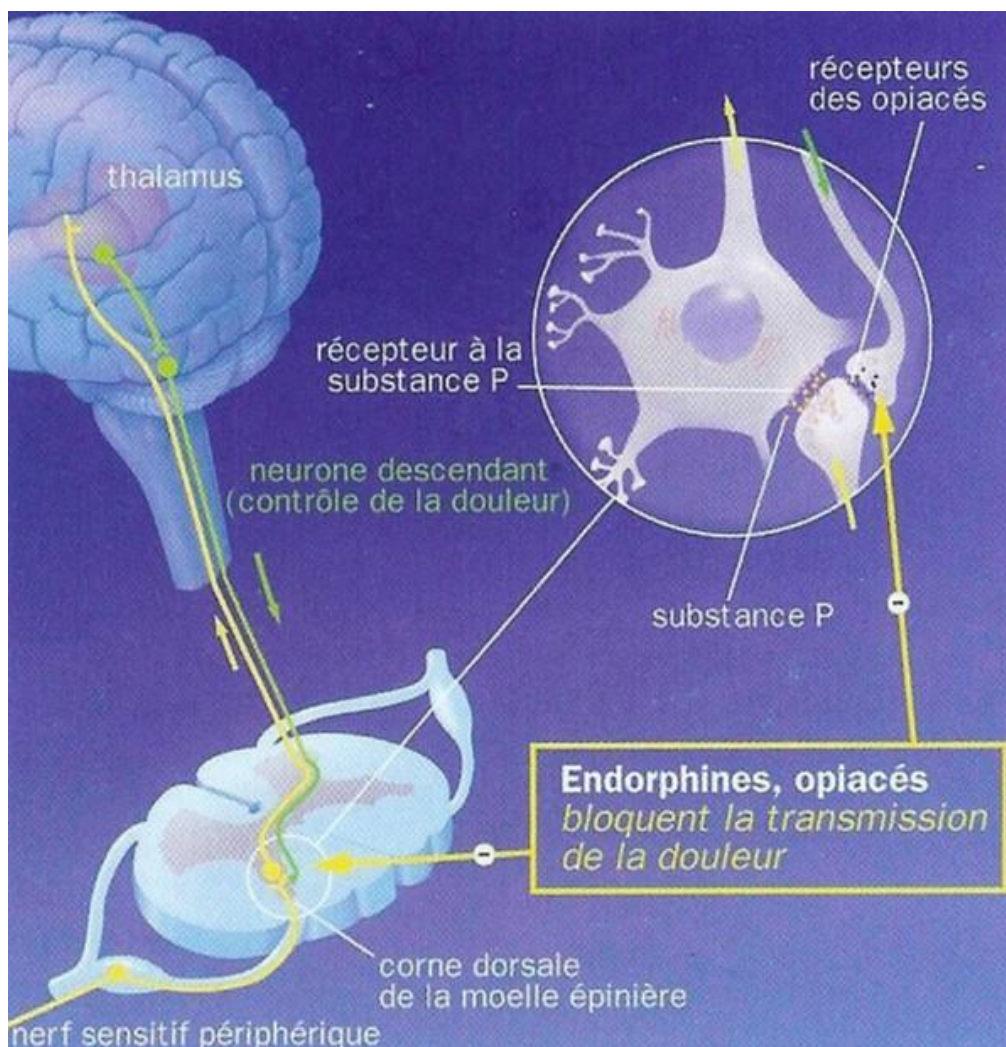


Figure 16 : Mode d'action des Antalgiques du palier II [6]

Pour traiter les douleurs non soulagées par les antalgiques courants, on utilise des opioïdes faibles (codéine, tramadol). Les morphiniques sont des antalgiques centraux qui agissent au niveau du système nerveux central. Ils peuvent être utilisés

seuls ou bien associés aux antalgiques de palier 1 par exemple, paracétamol + codéine ou tramadol + paracétamol.

Les antalgiques de palier 2 sont des agonistes purs.

Les opioïdes endogènes sont :

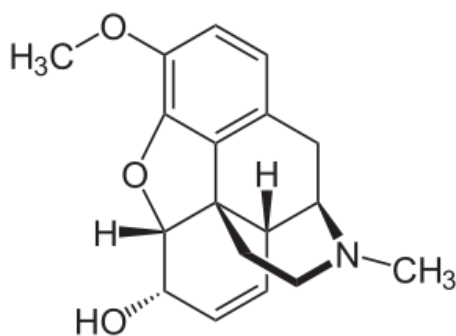
- les endorphines qui se fixent sur les récepteurs opioïdes μ
- enképhalines qui se fixent sur les récepteurs opioïdes δ
- dynorphines qui se fixent sur les récepteurs κ

Mécanisme d'action des opioïdes :

- inhibition de l'entrée de Ca^{2+} dans le neurone présynaptique qui bloque la libération de neurotransmetteur
- augmentation de l'entrée de K^{+} dans le neurone post synaptique entrainant une hyperpolarisation

Ces deux effets bloquent le signal nociceptif.

Codéine et dihydrocodéine



La codéine et la dihydrocodéine sont des dérivés de l'opium.

Lorsque le médicament contient moins de 30 mg de codéine, on peut l'obtenir sans ordonnance.

Les propriétés antalgiques de la codéine sont liées à sa transformation en morphine par le foie. Environ 10 à 15% de la population ne répond pas à la codéine car ne possède pas l'équipement enzymatique (cytochrome P450 2D6)

La codéine est le plus souvent associée au paracétamol. La posologie usuelle est de 1 comprimé toutes les 6 heures, soit 20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée à 2 comprimés par prise et l'intervalle entre les prises peut être diminué jusqu'à 4 heures minimum.

Il est recommandé de diviser les doses par deux chez le sujet âgé.

Propriétés :

Antalgique morphinique faible.

Faible effet dépresseur respiratoire.

L'effet de la codéine dure environ cinq heures, celui de la dihydrocodéine dure douze heures.

Contre-indications :

Allergies.

Asthme, insuffisance respiratoire.

Insuffisance hépatique ou rénales sévères.

Effets secondaires :

Réactions cutanées allergiques.

Les principaux effets indésirables des opioïdes sont liés à leur action dépressive centrale et à leurs actions sur les muscles lisses, entraînant un risque de troubles digestifs (constipation souvent intense et nausées) et neurologiques (sommolence et vertiges).

Une rétention urinaire peut être observée, notamment chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. Des troubles pulmonaires tels que bronchospasme et dépression respiratoire peuvent également survenir.

Les autres effets indésirables observés aux doses thérapeutiques sont la sédation, l'euphorie, la dysphorie, myosis, des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Il est recommandé de prévenir systématiquement la constipation

La codéine est contre indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatocellulaire, et allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.

Mode d'action :

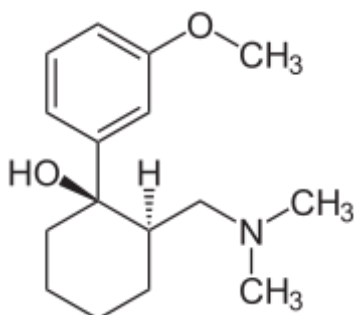
Les propriétés antalgiques de la codéine sont liées à sa transformation en morphine par le foie. Environ 10 à 15% de la population ne répond pas à la codéine car ne possède pas l'équipement enzymatique (cytochrome P450 2D6).

La codéine est le plus souvent associée au paracétamol.

Conseils :

En cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

Tramadol



Le tramadol n'est pas un dérivé de la morphine mais une molécule originale qui agit sur les récepteurs du cerveau sensibles à la morphine, ainsi que sur les récepteurs d'autres messagers chimiques du cerveau (sérotonine et noradrénaline)

Le tramadol est un antalgique central à double action : une action opioïde et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée.

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.

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.

Le tramadol est également commercialisé en association au paracétamol. La dose initiale recommandée de l'association tramadol/paracétamol 37.5mg/325mg est de 2 comprimés (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol). Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600mg de paracétamol). Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Propriétés :

Antalgique morphinique faible.

Effet dépresseur respiratoire et toxicomanogène plus faible que ceux de la morphine.

Contre-indications :

Allergie connue.

Insuffisance respiratoire sévère.

Insuffisance hépatique.

Epilepsie non contrôlée.

Intoxication alcoolique.

Effets secondaires :

Etourdissements.

Nausées, vomissements, constipation.

Céphalées, somnolence, vertiges, transpiration

Rarement : confusions, hallucinations, douleurs abdominales, dépression respiratoire, réactions allergiques, convulsions.

Les principaux effets indésirables sont les nausées et vertiges, observés chez plus de 10% des patients. Des convulsions ont été rapportées aux doses recommandées, le risque est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandé (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épiléptogène.

Des troubles neuropsychiques de type de confusion et exceptionnellement d'hallucination et/ou délire peuvent être observés chez certains sujets, principalement les personnes âgées.

L'association à d'autres médicaments sédatifs, notamment psychotropes, majore le risque de dépression centrale avec confusion et altération de la vigilance.

Contre-indications :

Il est contre indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'intoxications aiguës ou surdosage avec des produits déprimeurs du SNC (alcool, hypnotiques, autres analgésiques,...) ; chez les patients traités ou ayant reçu dans 15 jours des IMAO ; chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement, et pendant l'allaitement si un traitement au long cours est nécessaire.

Un surdosage peut provoquer, outre un myosis et des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, un coma et des convulsions.

Mode d'action :

Le tramadol est un antalgique principalement central à double action.

L'effet antalgique serait dû à une activité opioïde agoniste mu préférentielle, associé à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée. Après administration orale, il est métabolisé par le foie.

Il est parfois associé au paracétamol.

Il est utilisable chez l'enfant de plus de trois ans en soluté buvable.

Conseils :

Lors de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de réduire progressivement les doses, en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage. L'utilisation prolongée de tramadol peut conduire à un état de dépendance.

Par voie intraveineuse : surveillance médicale stricte : risque d'hypotension, détresse respiratoire, choc anaphylactique.

II-1-c Antalgiques du palier 3 de l'OMS

[5][23][11][12]

Ce sont les opioïdes forts. Ils rentrent dans la catégorie stupéfiant.

Pour calmer les douleurs intenses aiguës ou chroniques comme celles des cancers, les douleurs post-opératoires ou certaines douleurs chroniques non cancéreuses, on utilise la morphine. La morphine est l'antalgique central de référence. Son action s'exerce sur les voies de la douleur.

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

Les antalgiques stupéfiants les plus prescrits sont le Durogésic^R, puis le Skénan^R.

Les stupéfiants sont le plus fréquemment prescrits pour des douleurs chroniques moins souvent pour des épisodes douloureux aigus.

Agoniste opioïde

Mode d'action :

Il existe trois principaux types de récepteur aux opioïdes :

-mu : analgésie par action au niveau du tronc cérébral, euphorie, régulation du volume courant respiratoire

-delta : euphorie, régulation du système respiratoire

-kappa : analgésie par action au niveau médullaire, sédation, myosis, dysphorie, hallucinations ; les agonistes kappa diminuent la libération de dopamine dans ces mêmes régions

L'organisme dispose de différents mécanismes de contrôle des messages douloureux.

Un de ces mécanismes fait appel aux opioïdes endogènes, comme les endorphines qui sont les ligands naturels des récepteurs opioïdes.

Les opioïdes exogènes se fixent sur ces mêmes récepteurs et miment l'action des médiateurs endogènes.

L'activation des récepteurs *mu* entraîne analgésie, dépression respiratoire, constipation, dépendance, myosis, hypothermie.

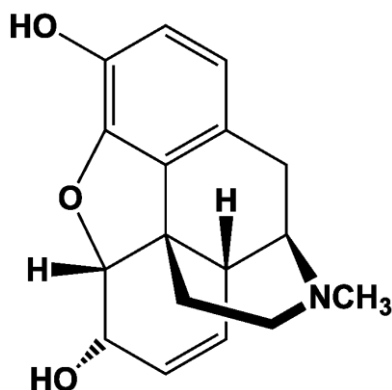
L'activation des récepteurs *kappa* provoque analgésie, sédation, myosis.

L'analgésie due aux morphiniques peut provenir de l'activation des récepteurs *mu* et *kappa* et la dépendance de l'activation des récepteurs *mu*.

Les agonistes purs activent principalement les récepteurs centraux *mu* de façon totale et n'ont pas d'effet plafond (morphine, fentanyl, oxycodone...)

Les agonistes/antagonistes (nalbuphine) activent les récepteurs *kappa* et antagonisent les récepteurs *mu*, ce qui explique qu'ils diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité antalgique est également plafonnée parce qu'ils n'activent que de façon partielle les récepteurs *kappa*.

Morphine



Elle se présente sous différentes formes.

- Forme injectable
- Voie orale : LI Actiskenan^R
LP Skenan^R
- Solution buvable Oramorph^R

La morphine est de préférence administrée sous forme orale (solutés buvables, comprimés, gélules) mais il existe également des formes injectables, administrées en perfusion avec une pompe, qui peuvent être délivrées en continu ou contrôlées par le patient.

Propriétés :

La morphine demeure l'analgésique de référence.

C'est un alcaloïde phénanthrénique de l'opium (qui est une gomme obtenue à partir du « latex » qui s'écoule après incision de la coque immature de *Papaver somniferum*)

Les analgésiques morphiniques sont des substances d'origine végétale. Ils ont un pouvoir analgésique puissant entraînant un potentiel toxicomanogène redoutable.

La morphine est résorbable par toutes les voies usuelles (voie respiratoire, voie digestive) cependant l'administration par voie digestive a l'avantage d'un effet moins brutal et plus étalé dans le temps.

La dose initiale de morphine chez l'adulte est de 10mg toutes les quatre heures. Des doses plus faibles sont recommandées chez les sujets âgés. Cette dose est augmentée progressivement jusqu'à obtention du soulagement de la douleur.

L'arrêt du traitement est également progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

La morphine doit être utilisée toutes les fois qu'elle est absolument nécessaire pour soulager la souffrance d'un patient.

Contre-indications :

Insuffisance respiratoire.

Syndrome abdominal aigu et syndrome occlusif

Insuffisance hépatocellulaire sévère

Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée

Epilepsie non contrôlée

Effets secondaires :

- Effets centraux :

Somnolence (souvent en début de traitement)

Nausées et vomissements

Dépression respiratoire

Effets psychomoteurs : somnolence, dysphorie, délire

Toxicomanie : tolérance

Dépendance psychique (pulsion irrésistible poussant à la consommation) et physique (syndrome de sevrage à l'arrêt des prises)

- Effets périphériques :

Constipation constante et persistance nécessitant une correction diététique (le plus fréquent) mais aussi recours aux laxatifs

Rétention d'urine

Bradycardie

Hypotension

Histamino-libération (asthme)

Signe de surdosage : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hypothermie.

En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.

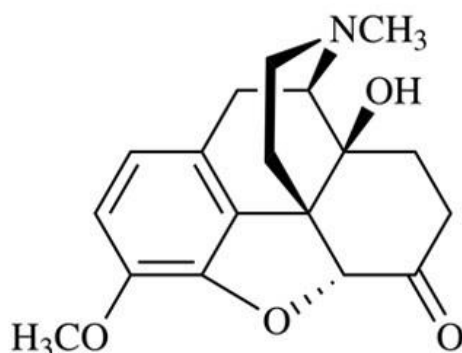
Mécanisme :

L'action de la morphine est relayée par les récepteurs μ -opiacés exprimés à la surface des cellules du système nerveux central. Ces récepteurs font partie d'une superfamille de protéines, les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) qui sont la cible d'environ 30 % des médicaments actuellement sur le marché. Au niveau moléculaire, la morphine, en se liant aux récepteurs μ -opiacés, mime l'action de molécules produites naturellement dans le cerveau : les endorphines. Cependant son utilisation en clinique est limitée par deux effets. D'une part, le développement d'un phénomène de tolérance oblige à augmenter la dose de morphine au fur et à mesure des injections répétées pour obtenir le même effet thérapeutique. D'autre part, la consommation de morphine entraîne un phénomène de dépendance comme la drogue (l'héroïne, forme acétylée de la morphine, étant l'exemple le plus édifiant). De plus, la morphine provoque de graves effets secondaires : dépression respiratoire, constipation, dépendance physique et psychique. Ces effets délétères s'expliquent notamment par le fait que la morphine déclenche une réponse cellulaire différente de celle induite par les endorphines. La morphine et les endorphines se lient au même récepteur, ces deux molécules stabiliseraient les récepteurs μ -opiacés dans des conformations spatiales distinctes à l'origine des différences de réponses biologiques.

Son association à d'autres médicaments antalgiques (buprénorphine, nalbuphine...) est contre indiquée, son effet risque d'être alors diminué.

Antidote : la naloxone : Narcan®

Oxycodone



(dérivé synthétique de la morphine)

Oxynorm^R LI

Oxycontin^R LP

Agoniste opioïde des récepteurs μ et kappa

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur. Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine. L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Les opioïdes ont une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique.

Il y a un risque de pharmacodépendance par conséquent, son utilisation doit être réservée aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance. Le suivi d'addictovigilance montre que l'usage détourné d'oxycodone est limité en France en raison de l'encadrement de ses conditions de prescription et de délivrance sans que l'accès au traitement soit réduit.

Certaines modifications ont été observées, telles qu'une augmentation de la prolactinémie et une diminution du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des symptômes cliniques.

Effets secondaires:

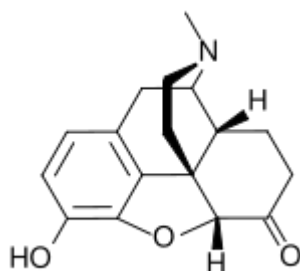
- un assoupissement;
- une constipation;
- des étourdissements;
- un mal de tête;
- un manque d'énergie ou de la fatigue;
- de la nausée;
- une sécheresse de la bouche;
- de la sudation;
- des vomissements.

Arrêt du médicament : ne suspendez pas soudainement l'emploi de ce médicament, car des symptômes de sevrage pourraient survenir. Ces symptômes peuvent comporter des courbatures, de la diarrhée, de la nausée, un état de nervosité, de l'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, la chair de poule, un secouement, des tremblements, des crampes d'estomac, une fréquence cardiaque rapide, une fièvre, de la sudation ou de la confusion. Votre médecin vous donnera des instructions sur la façon de cesser d'employer ce médicament en toute sécurité si vous n'avez plus besoin d'y recourir pour maîtriser la douleur.

Dépendance et sevrage : ce médicament, comme tout autre opiacé (des narcotiques), peut créer une dépendance s'il est employé pour une période prolongée. Quand l'oxycodone est employée d'une façon adéquate pour le soulagement de la douleur, il n'y a pas lieu de se préoccuper de la possibilité d'abus. La dépendance physique ou la tolérance (le besoin d'absorber des doses à intervalles réguliers pour prévenir les symptômes physiques) a été associée à la prise des analgésiques narcotiques comme l'oxycodone. Des symptômes de sevrage peuvent être ressentis si la dose est considérablement réduite ou suspendue brusquement. Une diminution progressive de la dose sous surveillance médicale peut aider à prévenir ou à diminuer ces symptômes de sevrage quand l'utilisation de ce médicament n'est plus nécessaire pour le traitement de la douleur.

Si l'emploi de l'oxycodone cesse soudainement, vous pourriez observer des symptômes de sevrage (par ex. des courbatures, de la diarrhée, de la nausée, un état de nervosité, d'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, la chair de poule, des tremblements, un grelottement, des crampes d'estomac, une fréquence cardiaque rapide, une fièvre, de la sudation). Si après avoir fait un usage prolongé de ce médicament vous n'en avez plus besoin pour prendre en charge la douleur, vous devriez suspendre son emploi graduellement selon les indications de votre médecin.

Hydromorphone



Sophidone^R LP

Agoniste opioïde des récepteurs μ .

C'est un dérivé semi synthétique de la morphine

Elle a une durée d'action de douze heures. Elle est utilisée lorsque la morphine ne suffit pas ou quand elle est mal tolérée.

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . Les effets pharmacologiques de l'hydromorphone et de la morphine ne diffèrent pas de façon notable.

Le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5. L'hydromorphone et les opioïdes qui lui sont reliés agissent principalement sur le système nerveux central et sur l'intestin. Les effets sont divers et incluent une analgésie, une somnolence, des changements de l'humeur, une dépression respiratoire, une diminution de la motilité gastro-intestinale,

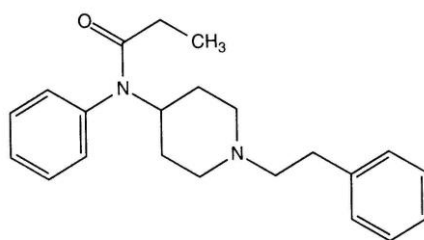
des nausées et vomissements, et une modification des systèmes endocrinien et neurovégétatif.

Dépendance : ce médicament, comme tout autre opiacé (des narcotiques), peut créer une dépendance s'il est employé pour une période prolongée. L'usage de l'hydromorphone ne devient habituellement pas abusif parmi les personnes qui en ont besoin pour le soulagement de leur douleur. L'interruption soudaine de la prise de l'hydromorphone peut entraîner des symptômes de sevrage (par ex. des courbatures, de la diarrhée, de la nausée, un état de nervosité, de l'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, la chair de poule, un secouement, des tremblements, des crampes d'estomac, une fréquence cardiaque rapide, une fièvre, de la sudation). Les personnes qui emploient ce médicament depuis longtemps et qui n'en ont plus besoin pour maîtriser la douleur, devraient se conformer aux instructions de leur médecin pour progressivement cesser d'utiliser le médicament.

Arrêt du médicament : ne suspendez pas soudainement l'emploi de ce médicament, car des symptômes de sevrage pourraient survenir. Ces symptômes comportent des courbatures, de la diarrhée, un état de nervosité, de l'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, la chair de poule, un secouement, des tremblements, de la nausée, des crampes d'estomac, une fréquence cardiaque rapide, une fièvre et de la sudation. Votre médecin vous donnera des instructions sur la façon de cesser d'employer ce médicament en toute sécurité si vous n'avez plus besoin d'y recourir pour maîtriser la douleur.

Tolérance : un usage prolongé de l'hydromorphone peut induire une tolérance. Quand votre corps acquiert une tolérance à un médicament vous devez en augmenter les doses pour continuer à obtenir le soulagement d'une douleur de la même intensité. Votre médecin recommandera la dose d'hydromorphone qui conviendra le mieux à votre cas. Ne modifiez pas cette dose de votre propre chef ni la façon dont vous employez ce médicament. Consultez votre médecin si vous avez des questions

Fentanyl



Propriétés :

Morphinique de synthèse ayant une action antalgique 100 fois plus puissante que la morphine.

Il existe plusieurs formes ; transdermique (Durogésic^R), transmuqueuse (Actiq^R, comprimé avec applicateur buccal), sublingual ou gingival (Abstral^R, Effentora^R) et par voie nasale (Instanyl^R).

La voie transmuqueuse a une très grande rapidité d'action, elle est utilisée dans le traitement des accès douloureux paroxystique chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques.

Contre-indications :

Allergie connue.

Dépression respiratoire sévère.

Effets secondaires :

Respiration : dyspnée.

Circulation : hypotension orthostatique.

Neurologie : sédation, confusion mentale, vertiges, hallucinations et excitations.

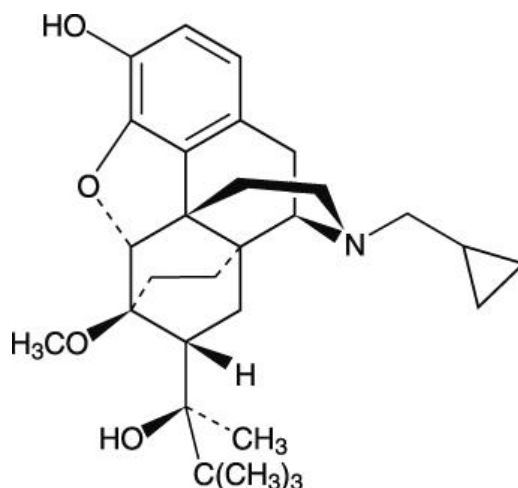
Digestif : constipation, nausées, vomissements.

Urinaire : rétention urinaire.

Signe de surdosage : dépression respiratoire, myosis, hypotension, hypothermie.

Agoniste antagoniste morphinique

Buprénorphine



Temgésic (Subutex^R)

(Injectable ou sublingual)

C'est un agoniste antagoniste morphinique.

Ils sont inefficaces par voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique trop important.

Il s'agit d'un dérivé synthétique du groupe des agonistes partiels morphiniques (agoniste μ partiel, et antagoniste κ), dont l'efficacité analgésique dans les douleurs post-opératoires, dans les douleurs aiguës et chroniques, est du même niveau que celui de la morphine ; sa durée d'action est plus longue que celle de la morphine.

Analgésique ayant une action antalgique qualitativement identique à celle de la morphine avec une durée d'action plus longue.

On n'observe généralement pas de syndrome de sevrage après un arrêt brutal.

Le Subutex^R est maintenant très largement employé dans les traitements de substitution des toxicomanies aux opiacés.

Effets indésirables :

Le risque d'hépatite aigue, ces atteintes sont de type cytologique.

Le mésusage (devenu fréquent avec ce produit) peut être rendu responsable de la survenue d'hépatites aigues graves. Une altération mitochondriale préexistante ou acquise (anorexie, éthyliste, infection virale en particulier hépatite C chronique) peut favoriser la survenue de ces atteintes hépatiques.

Le risque de dépression respiratoire avec apnée fatale. Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment en cas d'association avec des benzodiazépines généralement au cours d'utilisations détournées de la buprénorphine.

II-2 Médicaments spécifiques aux douleurs neurogènes

Les douleurs neuropathiques sont très fréquentes.

La codéine n'a pas d'intérêt.

Le tramadol est utilisé dans certains cas.

Les antidépresseurs et les antiépileptiques : ils agissent sur les douleurs neurologiques indépendamment de leur action antidépressive ou antiépileptique. Ces effets doivent être bien connus car les malades ont souvent l'impression que le médecin n'a pas bien cerné leur douleur lorsqu'on leur prescrit un antidépresseur (d'autant que la douleur est souvent associée à un élément dépressif). Certains antidépresseurs servent également à prévenir les crises de migraine. [5][13][20][23]

II-2-a Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont utilisés dans les douleurs neuropathiques (douleurs liées à une lésion du système nerveux périphérique ou central), les céphalées (migraines et céphalées de tension chroniques) et les algies faciales chroniques, les douleurs rhumatologiques, et pour soulager les douleurs cancéreuses.

Les antidépresseurs tricycliques sont beaucoup plus efficaces que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Tricycliques :

Ils représentent le fondement du traitement des douleurs neuropathiques.

Deux molécules ont l'AMM : Amitriptyline (Laroxyl[®]), Clomipramine (Anafranil[®])

Mode d'action :

Ces médicaments inhibent à des degrés variables la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine; ils possèdent également d'autres propriétés pouvant expliquer leurs effets indésirables p. ex. anticholinergiques, antihistaminiques, α_1 -bloquants. La plupart des antidépresseurs de ce groupe ont une structure tricyclique (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline). La maprotiline n'a pas de structure tricyclique mais ses propriétés sont proches de celles des antidépresseurs tricycliques.

Notre cerveau est composé de milliers de neurotransmetteurs qui sont chargés de réguler notre humeur. Pendant une dépression, le nombre de ces neurotransmetteurs se modifie et c'est ce qui peut provoquer un sentiment de déprime et de grande tristesse. Les antidépresseurs tricycliques vont donc agir pour réguler la quantité de neurotransmetteurs présents dans le cerveau et donc réduire

les effets de la déprime. Ces antidépresseurs agissent donc comme un régulateur d'humeur.

Malheureusement, même si ces antidépresseurs agissent pour augmenter le nombre de neurotransmetteurs qui permettent d'avoir une humeur positive (la sérotonine et la norépinéphrine), ils peuvent aussi modifier la quantité d'autres composés du cerveau et provoqués des effets secondaires qui seront plus ou moins lourds selon les individus.

Effets indésirables : Fréquente action anticholinergique ; Constipation, sécheresse buccale, asthénie

Nausée

Rétention urinaire (difficulté à uriner)

Constipation: manger davantage d'aliments à base de fibres (céréales complètes, fruits, légumes)

Rythme cardiaque plus élevé

Vertiges

Tremblements

Bouche sèche: boire en grande quantité

Maux de tête

Prise de poids

Hypersudation (transpiration accrue, mains moites)

Changement d'appétit

Fatigue

Problèmes d'érection pour les hommes

Troubles de la vision: il s'agit souvent d'un effet temporaire

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) :

Ils sont utilisés si les antidépresseurs tricycliques sont mal tolérés ou inefficaces.

Fluoxétine (Prozac^R)

Mode d'action :

Ils ont une action spécifique sur le transporteur qui permet la recapture de la sérotonine (5HT), il y a donc une augmentation de concentration de 5HT au niveau synaptique donc une augmentation de la fixation sur les récepteurs.

Effets indésirables :

Nausées, vomissement, anorexie, prise de poids

Les antidépresseurs possèdent une activité analgésique propre dans des douleurs chronique d'étiologies variées, mais c'est essentiellement dans les douleurs neuropathiques (diabète et douleurs post-zostériennes) et dans les céphalées, que leur utilisation est la mieux définie.

Leur efficacité est le plus souvent partielle et s'accompagne d'effets indésirables contraignant parfois à l'arrêt de traitement. C'est pourquoi l'utilisation de molécules ayant une sélectivité accrue sur les récepteurs noradrénergiques et/ou sérotoninergiques semble une bonne alternative.

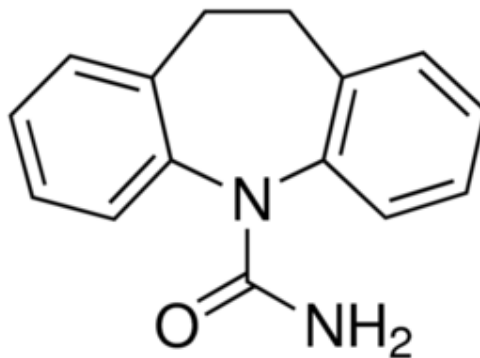
II-2-b Antiépileptiques

Ils sont indiqués dans les douleurs neuropathiques ; les neuropathies diabétiques ou infectieuses, les algies postzosteriennes et les douleurs centrales.

Les antiépileptiques préviennent les activités spontanées responsables des décharges ectopiques qui apparaissent le long des fibres nerveuses en bloquant certains canaux ioniques, notamment les canaux sodiques.

On augmente progressivement les doses pour déterminer la dose efficace pour chaque patient.

Carbamazépine (Tégretol[®])



Utilisé dans la névralgie du trijumeau.

Toxicité hématologique

Il mime l'action du GABA.

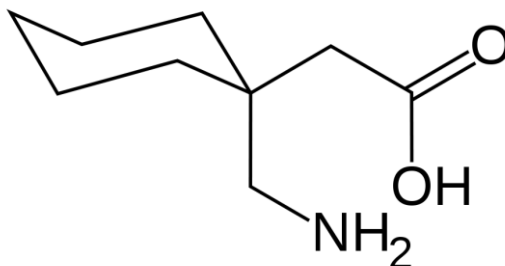
Il stabilise les canaux Na voltage dépendants.

Il a une action anticonvulsivante et thymorégulatrice.

La carbamazépine est efficace pour un type de douleur faciale appelée la « névralgie faciale »

Effets indésirables :
Thrombopénie, anémie.
Troubles du rythme
Nausées Sédatif

Gabapentine (Neurontin^R)



Mode d'action :

Il stimule la libération de GABA dans la fente synaptique et inhibe les canaux calciques.

Effets indésirables :

Somnolence
Sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre
Asthénie
Céphalées
Tremblements
Prise de poids
Elévation de la pression artérielle

La gabapentine peut aider à traiter certains problèmes de douleurs chroniques, y compris le zona, les douleurs neuropathiques du diabète et la fibromyalgie.

Bien que la gabapentine soit une molécule structurellement apparentée au neurotransmetteur GABA, elle ne possède pas d'activité agoniste ou antagoniste

gabaergique intrinsèque et son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Contrairement aux antiépileptiques de première génération comme la phénytoïne ou la carbamazépine employées dans le traitement de la douleur neuropathique, la gabapentine n'interfère pas en bloquant les canaux sodiques.

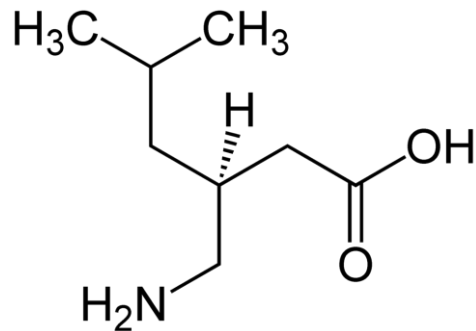
Sur des modèles expérimentaux de lésion neurologique périphérique chez l'animal, la gabapentine diminue le comportement et signaux douloureux et améliore la tolérance aux stimulus tactiles et thermoalgiques. Dans ce modèle, l'effet analgésique de la gabapentine est médié par la liaison à une sous-unité d'un canal calcique voltage-dépendant au niveau du système nerveux central (cortex et corne postérieure de la moelle épinière) :^{5,6} il en résulte une inhibition de la transmission médiée par les acides excitateurs (glutamate) et un renforcement de la transmission inhibitrice gabaergique.

La gabapentine a démontré son efficacité lors de douleurs neuropathiques périphériques comme la polyneuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne : elle constitue un traitement efficace et particulièrement sûr d'utilisation. La gabapentine a l'avantage d'avoir une marge thérapeutique large, de n'être pas métabolisée et de ne pas interférer avec le métabolisme d'autres médicaments, ce qui constitue un critère essentiel de sécurité chez le patient polymédiqué.

Une adaptation individuelle de la posologie s'impose jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité ou optimal qui est en général une diminution de 20-30% de la symptomatologie, ce qui doit être précisé au patient.

Ainsi, il est parfois nécessaire d'administrer la gabapentine à des posologies quotidiennes avoisinant 1600 mg/j en moyenne, après une augmentation progressive et pour autant que la fonction rénale soit préservée. Les effets indésirables les plus fréquents sont la sédation (~ 30%) et les vertiges (~ 25%) qui limitent son utilisation chez les patients vulnérables.

Prégabaline (Lyrica^R)



Mode d'action :

C'est un analogue du GABA.

Il agit sur le flux calcique, il se fixe sur les canaux calciques et diminue l'entrée de Ca.

La formule de la prégabaline [(S)-acide 3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque] est dérivée de la structure chimique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) par addition d'une chaîne aliphatique. Pourtant, ce composé et certains autres de structure similaire n'agissent pas sur les récepteurs GABA, n'inhibent pas la capture du GABA ni ne modifient ses concentrations dans le cerveau de rat. Le site de liaison pour lequel la prégabaline a une forte affinité a été identifié comme étant la sous-unité auxiliaire α_2 -delta (α_2 - δ) des canaux calciques voltage-dépendants. La prégabaline a déjà fait l'objet d'études cliniques, en tant qu'analgésique et anticonvulsivant, dans le traitement des troubles anxieux, et s'est avérée active sur les modèles animaux pour chacune de ces indications. La prégabaline freine in vitro la libération synaptique de nombreux neuromédiateurs en se fixant au site α_2 - δ , ce qui semble rendre compte de ses actions in vivo sur la réduction de l'excitabilité neuronale, de la douleur, des convulsions et des troubles du comportement liés à l'anxiété. De nombreuses études, et notamment des analyses structure-activité et pharmacologiques des composés chimiques apparentés à la prégabaline effectuées chez des souris mutantes présentant un déficit de liaison à la protéine α_2 - δ de type 1, impliquent que les modèles pharmacologiques animaux de la prégabaline requièrent une forte affinité de liaison au site α_2 - δ . Cette brève synthèse met en évidence les principales caractéristiques de ce nouvel antiépileptique et analgésique

Le plus fréquemment : vertiges et somnolence pouvant être responsables de chute, notamment chez la personne âgée.

D'autres effets ont été observés plus ou moins fréquemment : augmentation ou au contraire diminution de l'appétit, euphorie, confusion, état dépressif, troubles sexuels, irritabilité, troubles de la vision, essoufflement, nez bouché ou sec, bouche sèche, troubles digestifs, bouffées de chaleur, variation de la tension, sueurs, douleurs musculaires ou articulaires, fatigue, œdème, prise de poids.

L'utilisation de ce médicament nécessite une surveillance particulière en cas de diabète ainsi que chez les personnes âgées.

Effets indésirables :

Augmentation de l'appétit d'où une prise de poids

Vision trouble

Dyspnée, sécheresse nasale, bouche sèche, constipation, vomissements

Vertiges, euphorie

Contre-Indications :

Intolérance au galactose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase.

II-3 Les autres [13][23]

- Les **benzodiazépines** : elles font partie d'une grande famille comprenant des tranquillisants et des hypnotiques (aussi dits somnifères). Ces derniers ont un effet sédatif (la somnolence atténue les sensations douloureuses), un effet anxiolytique (ils réduisent l'anxiété) et un effet myorelaxant (ils détendent les muscles). Cette classe a un intérêt limité dans la douleur.
- Les **antispasmodiques** : ils diminuent les contractions des muscles entourant les organes creux comme l'intestin, les voies urinaires et l'utérus. On les

utilise pour calmer les coliques, les douleurs des règles ou les contractions de l'utérus au cours de la grossesse et lors de l'accouchement.

- Les **myorelaxants** : ils détendent les muscles et soulagent les douleurs musculaires lors des traumatismes (entorse, fracture) ou en cas de spasme musculaire important.
- Certains médicaments sont conçus spécifiquement contre la migraine. On les appelle les **triptans**. Le plus vieux est le sumatriptan. Les autres triptans sont le zolmitriptan (Zomig), le rizatriptan (Maxalt), l'élétriptan (Relpax).

Le mal de tête chronique quotidien peut être causé par une surconsommation de médicaments courants contre le mal de tête. La fréquence maximale de la prise de médicaments contre le mal de tête est de trois jours par semaine. Un usage continu, par exemple, prendre une pilule par jour contre le mal de tête peut entraîner un mal de tête chronique, que nous appelons le mal de tête induit par des médicaments.

II-4 Les approches non médicamenteuses

De nombreuses prises en charge non médicamenteuses sont aujourd'hui admises par le champ médical. Acupuncture, relaxation, sophrologie, placebo, ou encore hypnose, autant de méthodes qui ont prouvé leur efficacité, notamment via des techniques d'imagerie cérébrale. Elles **ont d'ailleurs pris une place importante dans les centres antidouleur** et permettent même parfois de diminuer les prises médicamenteuses de certains patients.

Cryothérapie, thermothérapie, acupuncture, mésothérapie... [3]

II-4-a Les stimulations cutanées

Ces procédés font partie des techniques de contre-stimulation expliquées par « la théorie de la porte ». Une sensation confortable peut masquer une douleur. Par exemple, je me cogne : je me frotte = j'ai moins mal. Stimuler la surface de la peau permet de soulager une douleur par l'application d'un nouveau stimulus qui provoque une sensation entrant en concurrence avec la douleur. L'effet de ces méthodes est immédiat mais limité dans le temps.

- Les stimulations thermiques par application de chaleur favorisent la détente musculaire et réduit la douleur. Ces méthodes ont de nombreuses indications : contractures musculaires, lombalgies, douleurs articulaires, etc.
 - En application superficielle : bouillotte, cataplasme, sèche-cheveux, lampe chauffante, serviette chaude, bain chaud, argile, thermalisme, thalassothérapie, etc.
 - Moyens profonds : ultrasons, lampe à infrarouges, ondes courtes, etc.
- Les stimulations thermiques par application de froid permettent de diminuer la température de la peau par vasoconstriction des vaisseaux sanguins et des muscles. En application locale, le froid provoque une sensation d'engourdissement et d'insensibilisation : compresses et gant froid, vessie de glace, douche tiède ou froide, massage à la glace, brumisation d'eau froide, etc.. Ces moyens sont indiqués dans les douleurs musculaires ou dentaires, les lombalgies, les céphalées, les douleurs inflammatoires.

Le moyen de diminuer l'intensité des douleurs neuropathiques est de fermer la porte aux influx nociceptifs à l'étage médullaire.

C'est le principe de la contre stimulation que certain nombre de personnes utilisent sans le savoir.

Le frottement vigoureux de la zone douloureuse vient stimuler les fibres sensibles de gros calibre, qui vont jouer leur rôle inhibiteur segmentaire au niveau de la corne dorsale de la moelle.

L'efficacité de ce frottement peut être optimisée par des techniques plus sophistiquées, comme par l'application de chaleur (Hotpack) ou de froid (Coldpack) [3]

II-4-b La stimulation électrique

L'électrostimulation transcutanée (encore appelée TENS) est un procédé de stimulation électrique à basse fréquence. On applique des électrodes reliées à un générateur sur certaines parties du corps dans le but de générer une stimulation de fibres nerveuses qui va masquer la douleur. La méthode est surtout intéressante pour les douleurs chroniques, car les appareils sont portables et compatibles avec le maintien d'activités. On trouve de nombreux appareils « antidouleur » basés sur une stimulation électrique. [3]

II-4-c Les stimulations mécaniques (le massage)

De nos jours, le massage fait partie des moyens techniques de kinésithérapie avec des indications précises.

Il régularise diverses fonctions et entraîne notamment une relaxation par relâchement musculaire. Le kinésithérapeute propose différents types de massages. L'important est de permettre à la personne de se remobiliser et non pas d'attendre passivement un soulagement. [3]

II-4-d L'acupuncture

L'acupuncture ne soigne pas tout, son efficacité est utile sur les douleurs transitoires. Elle peut soulager diverses douleurs. [3]

II-4-e L'hypnose

Chacun connaît le terme hypnose. Son action dans la douleur est connue de longue date. Comment la comprendre ? Il s'agit d'un état modifié de la conscience, intermédiaire entre l'état de veille et le sommeil, un peu comme si vous rêviez tout en sachant que vous rêvez. Le thérapeute vous suggère des pensées ou des solutions possibles que votre inconscient choisira d'intégrer. Par cette méthode, vous devenez un acteur gérant la douleur. [3]

II-4-f La relaxation

La relaxation est un relâchement de la tension musculaire destiné à provoquer une détente psychique. Utilisée de manière préventive face aux situations stressantes susceptibles d'augmenter la douleur, la relaxation va vous aider à mieux contrôler le stress.

La relaxation progressive de Jacobson utilise le contraste entre la contraction et la décontraction musculaire.

Avec le training autogène de Schultz, le sujet s'imprègne mentalement d'une formule fixant le but à atteindre, par exemple : « je suis détendu, tout à fait détendu, de plus en plus détendu ».

La relaxation est souvent couplée à des exercices respiratoires : une respiration calme, abdominale augmente la détente et diminue le stress.

La sophrologie est proche de l'hypnose et de la relaxation. Elle utilise des exercices respiratoires, le relâchement musculaire, le détournement de l'attention, l'imagerie mentale dirigée.

Ces procédés mentaux sont indiqués dans les douleurs chroniques et permettent de mieux gérer la douleur en combinant des stratégies pour détourner l'attention, obtenir un relâchement musculaire, prévenir certaines crises douloureuses, lutter contre le stress, reprendre des activités... [3]

II-5 Autres méthodes

L'application de froid

L'application de froid (cryothérapie) permet de limiter le gonflement (œdème) après un traumatisme des muscles (élongation, déchirure, claquage ou contusion) et des articulations (entorse ou luxation). Son efficacité repose sur le fait que le froid provoque un rétrécissement du diamètre des vaisseaux sanguins, une diminution de la douleur par ralentissement de la conduction nerveuse et une réduction de l'activité des cellules des zones refroidies. Tous ces effets contribuent à la prévention de l'inflammation, donc du gonflement, et à la prévention de la douleur.

Dans le cadre des accidents sportifs, les soins par le froid peuvent se présenter sous de nombreuses formes.

L'eau froide : immerger la main ou le pied blessé dans un seau d'eau froide est très efficace mais peut être douloureux si l'eau est glacée. Attention, si le membre est laissé trop longtemps dans de l'eau glacée, cette technique peut provoquer des gelures.

Les glaçons : pilés et placés avec un peu d'eau dans un sac plastique ou une poche, ils sont appliqués pendant moins de 20 minutes, en ayant pris soin d'interposer un

linge humide entre la poche et la peau. On peut également masser très légèrement la zone blessée pendant un quart d'heure avec un glaçon placé dans une serviette.

Les bombes de froid ou sprays réfrigérants : ce sont des vaporisateurs de produits réfrigérants. Ils doivent être utilisés avec précaution pour ne pas provoquer de brûlures : vaporiser à 15 cm de la peau en effectuant des mouvements de balayage, si possible au-dessus d'une compresse. Cette technique est peu efficace sur les gonflements (œdèmes).

Les packs de froid et les compresses refroidissantes : vendus en pharmacie, ces sachets doivent être comprimés très fort avec les mains. Une réaction chimique se produit et libère du froid. Ils sont maintenus en place 20 minutes avec une bande de type Velpeau. Les compresses refroidissantes sont des coussins thermiques réutilisables qui se rangent au réfrigérateur et se mettent en place comme les packs. Ne les placez pas au congélateur, ils seraient trop froids (risque de gelure) et trop rigides pour bien envelopper la zone lésée.

Les gels refroidissants : à base de menthol, ils permettent de rafraîchir la région blessée mais ne sont pas très efficaces sur les gonflements. Le froid ne doit jamais être appliqué sur les plaies ouvertes, les contractures musculaires, chez les personnes souffrant de troubles cardiaques ou chez celles qui souffrent du froid aux pieds ou aux mains à cause d'une maladie d'intolérance au froid (maladie de Raynaud).

Les thérapies par le toucher et le mouvement

Les thérapies du toucher sont nombreuses et se partagent entre massages et manipulations. Elles ont deux indications majeures : les douleurs aiguës ou chroniques, et les situations de rééducation ou de maintien de la capacité à bouger.

Les massages peuvent soulager les douleurs aiguës et chroniques : ce sont de véritables techniques de soins, qui doivent être effectuées par des professionnels

formés et compétents, après un bilan médical. De nombreuses variantes existent, qui prennent leur source dans les traditions médicales occidentales ou orientales.

Les techniques de manipulation sont utilisées pour limiter l'impact des douleurs chroniques sur les mouvements et permettre au patient de conserver sa mobilité et sa force musculaire. De nombreuses techniques existent, de la kinésithérapie à l'ostéopathie, en passant par la méthode Mézières ou les écoles d'éducation posturale, tels que la méthode Feldenkrais ou la technique Alexander. Le choix d'une approche spécifique dépend des indications médicales et des possibilités offertes dans l'environnement du patient. Certaines de ces techniques comportent une part de soutien psychologique qui a un impact positif sur la dimension émotionnelle de la douleur.

Les techniques fondées sur le mouvement, telles que le yoga thérapeutique, le qi gong et le tai chi chuan peuvent également être recommandées aux personnes dont la mobilité est réduite ou qui doivent faire de la rééducation. Il s'agit de méthodes douces qui préconisent une approche globale de l'individu, tant sur le plan physique que mental ou émotionnel. Elles sont indiquées à tout âge, et bénéficient particulièrement aux personnes âgées atteintes de troubles douloureux articulaires ou de maladies liées à l'âge et entraînant des douleurs lors des mouvements (maladie de Parkinson, par exemple). [3]

La sophrologie

La sophrologie permet un apprentissage de méthodes de relaxation dans diverses positions et situations, avec un objectif d'autonomie du patient. Elle peut mettre en place un véritable programme de gestion de la douleur qui amène à diminuer les sensations pénibles et leurs conséquences sur l'organisme. La sophrologie est par

exemple recommandée aux migraineux, chez qui elle permet de reconnaître et d'éviter les facteurs déclenchants, d'espacer les crises et de raccourcir leur durée.

L'hypnose

L'hypnose (ou hypnothérapie) nécessite la présence d'un thérapeute et utilise la capacité de suggestion accrue en état de conscience modifiée. Le thérapeute place son patient dans un état modifié de conscience, qui est différent du sommeil. Sa volonté est partiellement inhibée, mais elle est consciente de ce qui l'entoure. Le thérapeute invite d'abord le patient à se détendre (phase de pré-induction). Ensuite, il lui demande de se concentrer sur certaines parties de son corps (phase d'induction). L'attention du patient est tournée vers lui-même et une somnolence s'installe. Le thérapeute prononce alors des suggestions en rapport avec les sensations douloureuses du patient. À la fin de la séance, celui-ci est ramené à un état d'éveil et retrouve le contrôle de son corps sans impression de malaise. L'hypnose permet de contrôler des douleurs aiguës, en situation d'urgence ou après une intervention chirurgicale, mais aussi d'améliorer des douleurs chroniques dans le cadre d'un suivi pluridisciplinaire. De nombreuses personnes ressentent une appréhension à l'idée d'être hypnotisées. Il est important de préciser qu'une personne sous hypnose reste toujours maîtresse d'elle-même. L'état modifié de conscience n'est pas une perte de conscience ni de libre arbitre : le patient entend ce que lui dit le thérapeute et ne va pas lui délivrer, sans le vouloir, ses pensées les plus intimes. [3]

III- La dépendance aux antalgiques

II-1 Dépendance et tolérance

La **dépendance physique** est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de retrait si l'on cesse brusquement la prise de la substance, si l'on réduit les doses rapidement, si les taux sériques baissent rapidement et/ou si l'on administre un antagoniste.

Elle est attestée par les manifestations physiologiques liées à l'abstinence et comprenant, au cours d'une période aigue de 3 à 5 jours, une hypertension avec tachycardie, hypersudation, rhinorrhée, diarrhées, insomnie, agitation et douleurs diffuses. [18]

La **tolérance** est un état d'adaptation dans lequel l'exposition à une substance induit des changements qui mènent à une diminution d'un ou de plusieurs des effets de cette substance avec le temps.

Tolérance : état caractérisé par la perte d'efficacité d'une dose donnée d'opioïde quand administration au long cours et la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même effet.

Adaptation cellulaire. [18]

La **dépendance psychologique** (addiction) est un désordre neurobiologique primaire chronique dont l'apparition et les manifestations sont influencés par des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants : [14]

- perte de contrôle quant à l'utilisation de la substance
- utilisation compulsive
- utilisation continue, malgré des conséquences néfastes
- craving (désir irrésistible d'utiliser la substance)

La **pharmacodépendance** est la perte de liberté de s'abstenir, c'est la poursuite d'un comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives.

Le passage de l'usage simple à l'usage nocif, ou l'usage nocif à la dépendance, n'est souvent pas perçu par le consommateur qui pense maîtriser sa consommation. Cette impression « auto-contrôle » d'une consommation n'est bien souvent qu'une illusion : on peut devenir dépendant d'un produit sans s'en rendre compte.

Les deux phénomènes (dépendance physique et dépendance psychologique) peuvent coexister, la présence de la dépendance physique ou de la tolérance ne permet pas de prédire un problème de dépendance psychologique.

Les phénomènes de tolérance et de dépendance physique sont des réponses normales et prévisibles, qui peuvent survenir à la suite de l'usage régulier d'un opiacé. Tout patient qui prend des opiacés régulièrement depuis un certain temps peut devenir dépendant physiquement aux opiacés. Si on envisage de cesser la prise de ces médicaments, on devra donc en diminuer graduellement les doses de façon à éviter un syndrome de sevrage.

La tolérance est observée en clinique surtout sur le plan des effets indésirables des opiacés. En effet, après quelque jours d'usage régulier d'un opiacé, on peut remarquer que beaucoup de patients acquièrent une tolérance bénéfique à la plupart des effets indésirables (nausées, somnolence...), exception faite, malheureusement de la constipation.

A l'opposé, l'apparition d'un problème de dépendance psychologique (addiction) à la suite d'une exposition thérapeutique aux opiacées est considérée comme un phénomène rare qui, s'il survient, affecte généralement un individu préalablement vulnérable sur le plan biologique et/ou psychosocial.

La dépendance psychologique résulte d'une interaction entre facteurs génétiques, psychologiques et environnementaux (sociaux).

Certains individus présentent une prédisposition génétique favorisant l'apparition d'un problème de toxicomanie.

Plusieurs facteurs psychologiques et/ou environnementaux peuvent également contribuer à l'éclosion du problème de toxicomanie.

Des antécédents ou des problèmes actuels d'abus d'alcool ou de drogues représentent des facteurs de risque d'addiction aux opiacées.

La présence d'une douleur chronique mal soulagée est elle-même associée à un taux plus élevé de psychopathologies. [14]

La douleur chronique et l'addiction engendrent des symptômes et des problèmes similaires : [18]

- Troubles du sommeil
- Problèmes physiques
- Mésusage de substances psychoactives
- Troubles fonctionnels
- Dépression, anxiété
- Stress

Les opioïdes sont les substances les plus fréquemment à l'origine d'une consommation problématique après l'alcool.

Le potentiel d'abus du tramadol est plus faible que celui de la morphine.

Il existe une variabilité dans la tolérance face aux opioïdes qui peut être expliquée par des facteurs métaboliques et pharmacocinétiques (nature de l'opioïde, modalité d'administration continue ou discontinue, systémique ou centrale) et par la nature et le mécanisme de la douleur.

En 2010, 260 décès sont directement en relation avec des produits, 137 décès sont dus à des substances illicites, les médicaments opiacés sont retrouvés dans 32 cas ;

18 avec la morphine, 4 avec la pholcodine, 3 avec le tramadol et 2 avec la codéine.
[15]

En clinique, il n'est pas exceptionnel de constater une dépendance sans tolérance lors de l'utilisation à visée antalgique d'opioïdes au long cours.

On pose le diagnostic de dépendance par la présence d'au moins 3 critères parmi les 7 :

- Tolérance
- Syndrome de sevrage
- Quantité ou durée plus importante que prévue
- Désir ou effort pour diminuer ou contrôler
- Beaucoup de temps passé
- Abandon des activités professionnelles
- Critère de l'abus

Il ne suffit pas d'être exposé pour devenir dépendant. Tous les sujets ne deviennent pas dépendants. Il y a des facteurs de risque liés aux produits (substance psycho active, mode d'administration), des facteurs individuels (le sexe, l'âge, le vécu, les pathologies psychiatrique) et des facteurs environnementaux (le stress, la perte de repères...). [18]

Il y a dépendance ou addiction lorsqu'il y a la présence d'au moins trois des critères suivants. [15]

Critères physiques :

1-Tolérance

2-Sevrage

3-Usage supérieur à celui prévu

Critères comportementaux :

4-Tentative d'abandon ou de réduction de l'usage

5-Temps passé en rapport avec la substance

6-Répercussions sociales et professionnelles

7-Usage en dépit des conséquences néfastes

Problème de pharmacodépendance quand :

1-Escalade des doses (tolérance)

2-Symptômes physiques de sevrage

3-Difficulté à s'abstenir

4-Désir impérieux : demande insistante d'un médicament

5-Problèmes de santé causés par la consommation (constipation...) mais poursuite de la consommation

6-Comportement de transgression et indifférence aux risques : fraude (ordonnance suspecte ou volée, mésusage changement de la voie d'administration,...), nomadisme.

7-Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

L'addiction aux drogues est une maladie psychiatrique chronique qui conduit à d'importantes altérations adaptatives dans les circuits de récompense du cerveau.

Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués dans ces modifications.

Cependant, un des systèmes neurochimiques qui joue un rôle essentiel dans l'addiction est le système opioïde endogène. Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes sont très largement présents dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompense, en particulier le système mésolimbique.

Ces récepteurs et peptides opioïdes participent d'une manière sélective à plusieurs aspects des processus addictifs induits par les opiacés, les cannabinoïdes... [14]

L'addiction est une maladie psychiatrique chronique caractérisée par l'utilisation compulsive d'une drogue ; la perte de contrôle dans l'usage malgré ses conséquences négatives ; et la rechute, avec reprise de la consommation même après de longues périodes d'abstinence.

Plusieurs facteurs déterminent le risque de devenir dépendant aux drogues. La vulnérabilité à l'addiction est déterminée par la forme d'exposition aux différentes drogues et aussi par des facteurs génétiques et environnementaux. L'âge du début de la consommation de la drogue ainsi que la période existence d'autres pathologies

psychiatriques sont des facteurs majeurs pour déterminer le risque de devenir dépendant.

Le point commun pour l'initiation des processus addictifs induits par toutes les drogues réside dans leur capacité d'activer les circuits de récompense du cerveau.

Tous les psychotropes qui induisent un comportement addictif tels l'alcool, les opiacés... augmentent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et les niveaux extracellulaires de dopamine (DA) dans le noyau accumbens (NAc), ce qui est relié à leurs effets renforçants.

L'administration répétée de ces drogues produit des altérations importantes dans les circuits de récompense, ce qui entraîne des modifications progressives du comportement et finalement conduit au développement de l'addiction.

Ces altérations vont persister pendant de longues périodes même après l'arrêt de la consommation de ces drogues. [14]

III-2 Le Tramadol

Le tramadol administré par voie orale à la dose de 100 mg à des sujets consommateurs de substances psychoactives à des fins récréatives induit un myosis et une appétence, traduisant l'existence d'un potentiel d'abus pour le tramadol.

La plupart des sujets abuseurs de tramadol ont des antécédents d'abus et de dépendance à des substances psychoactives (exemple : alcool, opiacés).

En 2009, il a été noté une augmentation du nombre d'ordonnances suspectes contenant du tramadol.

De 1996 à 2009, la Banque Nationale de Pharmacovigilance a reçu 2691 dossiers concernant un effet indésirable impliquant le tramadol.

Dans 46 de ces cas, le tramadol a été considéré comme intervenant dans un trouble lié à une substance, correspondant à une dépendance dans 27 cas, un syndrome de sevrage dans 14 cas et un usage abusif dans 15 cas. [15]

Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des spécialités à base de tramadol ont transmis les cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage survenus en France. Entre janvier 2004 et juin 2009, 108 cas ont été analysés. 87 cas de syndrome de sevrage ont été recensés.

Les 108 cas d'abus et de dépendance analysés concernent majoritairement des femmes : 54% de femmes.

Les effets recherchés décrits sont un effet plaisant, un bien-être, un effet euphorisant, stimulant, antidépresseur ou une intoxication volontaire massive.

Dans 4 cas, il est rapporté des crises convulsives.

Les signes physiques de sevrage sont la cause de la poursuite de la consommation. Très peu de cas mentionnent que la dépendance est liée à une douleur non soulagée. [15]

La dépendance fait suite à une prescription initiale à des doses thérapeutiques à but antalgique. L'augmentation progressive des doses est parfois motivée par la recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant euphorisant ou stimulant. Les durées de consommation sont longues avec un sevrage difficile, même à dose thérapeutique.

Pour éviter la dépendance : [18]

- Nécessité de prendre en charge les signes de sevrage s'ils se manifestent lors de l'arrêt du traitement
- Eviter d'interrompre brutalement un traitement par le tramadol, même s'il est de courte durée
- Ne pas utiliser le tramadol comme traitement de substitution ou de sevrage aux opiacés

En 2009, 5 cas de décès mettant en cause le tramadol ont été signalés, dont 3 cas où c'est la seule substance identifiée.

III-3 La Codéine et la Morphine

Les dommages liés aux opioïdes pourraient être réduits en augmentant les restrictions sur le nombre d'ordonnance d'opioïdes. [15]

Un stimulus douloureux entraîne un message nerveux qui est véhiculé par des fibres nerveuses jusqu'à la moelle épinière.

Au niveau de la moelle épinière, deux mécanismes se mettent en place :

- Un mécanisme réflexe involontaire (contraction des muscles)
- Transmission de ce message nerveux au cerveau, ce qui entraîne la production d'enképhalines pour limiter la douleur.

Les opioïdes se fixent sur la moelle épinière au niveau des récepteurs aux enképhalines.

Lors d'une utilisation régulière de morphine et de codéine, l'organisme ne produit plus beaucoup ou plus du tout d'enképhalines. La moindre petite douleur devient insupportable. D'où la dépendance, la personne reprend des opioïdes pour une sensation de bien-être.

L'organisme remet un certain temps avant de reproduire des enképhalines, c'est le moment du sevrage lorsque la personne ne prend plus du tout d'opioïde. [17][14]

III-4 Mécanisme de dépendance

La perte réelle ou apparente d'efficacité de l'opioïde traduit la réalité des phénomènes d'adaptation à l'occupation prolongée des récepteurs.

Tous les récepteurs aux opioïdes quelle que soit leur localisation périphérique ou centrale s'adaptent à la présence prolongée d'un agoniste.

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.

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la super famille 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, de l'activité des canaux Ca^{2+} voltage dépendant et ouverture de canaux K^+ .

Les récepteurs opioïdes μ sont distribués préférentiellement dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire.

Les récepteurs delta sont trouvés surtout au niveau du cortex, le striatum et les noyaux du pont.

Les récepteurs Kappa dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire.

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde.

La bêta endorphine manifeste une affinité préférentielle pour les récepteurs μ , la met- et leu-enképhaline montrent une meilleure affinité pour les récepteurs delta, et les dynorphines et néoendorphines pour les récepteurs Kappa.

Les peptides opioïdes endogènes sont inactivés par un mécanisme de dégradation enzymatique. Deux enzymes sont impliquées dans la dégradation des enképhalines endogènes : l'endopeptidase neutre (néprilysine) qui coupe la liaison glycinephénylalanine ; et l'aminopeptidase N qui hydrolyse la liaison tyrosine kinase.

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'aire tegmentale

ventrale (ATV), le noyau accumbens (NAc), l'amygdale dans son extension la plus large et cortex préfrontal.

Les effets renforçants des drogues opiacées sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du NAc et de l'ATV.

Ainsi, les opiacés augmentent la libération de DA dans le système limbique par l'activation des récepteurs mu et delta dans le NAc et par l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs mu au niveau de l'ATV.

Dans l'ATV, les récepteurs *mu* sont surtout localisés au niveau présynaptique, sur les neurones GABA qui inhibent l'activité des neurones dopaminergiques.

Les récepteurs mu, delta et kappa jouent un rôle différent dans les effets renforçants des opiacées.

Ainsi, les agonistes *mu* sont ceux qui ont la plus forte efficacité pour induire des effets renforçants.

Les récepteurs *mu* sont aussi responsables des effets renforçants de la morphine.

Les agonistes *delta* peuvent également induire des effets renforçants par l'activation des récepteurs delta localisés dans le NAc.

Les agonistes *mu* et delta sont capables d'induire un comportement d'auto administration intracérébrale.

Cependant la puissance des agonistes *delta* pour induire ce comportement, est cent fois plus faible que celle des agonistes mu et mille fois plus faible pour augmenter la libération de DA au niveau du NAc. Les agonistes *mu* et delta sont aussi capables d'augmenter le seuil de renforcement dans le paradigme de l'auto stimulation intracérébrale, ce qui démontre une activation des circuits de récompense.

Les récepteurs opioïdes kappa semblent jouer un rôle opposé à celui des récepteurs mu et delta.

Ainsi, les agonistes kappa augmentent le seuil de renforcement dans le modèle d'auto stimulation intracérébrale et induisent une aversion de place conditionnée.

Les récepteurs kappa et leurs ligands endogènes, les dynorphines, sont fortement exprimés dans le NAc et contrôlent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques.

Le système dynorphine/récepteur opioïde kappa inhibe d'une façon tonique la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et diminue de cette façon les effets renforçants induits par les opiacés et par d'autres drogues.

Finalement les récepteurs mu sont les principaux responsables du développement de la dépendance physique induites par les opiacés classiques. Cependant, les récepteurs delta semblent jouer un rôle modulateur de cette réponse. [17]

Tramadol :

Les données expérimentales ont démontré l'importance du métabolite M1 du tramadol. En raison du polymorphisme génétique du CYP 2D6, responsable de la métabolisation du tramadol, il est probable qu'il y ait une susceptibilité génétique quant au risque de dépendance.

III-5 Mécanisme de tolérance [16][17]

Tolérance = Désensibilisation

La tolérance que l'on peut définir simplement comme la diminution des effets d'une substance chimique ou xénobiotique lors d'administrations répétées est néanmoins un phénomène complexe, aussi bien au niveau de ses composantes que dans les mécanismes qui sont à l'origine.

Pour les opiacés, il existe trois types de récepteurs : mu (μ), delta (δ), et kappa (κ) couplés principalement aux protéines $G_{i/o}$.

L'activation des récepteurs opioïdes entraîne la modulation de nombreux effecteurs comme l'adénylate cyclase (inhibition), les canaux K^+ (activation), la voie des kinases

activées par les mitogènes (MAPK) (activation), et les canaux Ca^{2+} (inhibition) ou la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire. Les agonistes opioïdes vont avoir un effet négatif sur la libération des neurotransmetteurs via les canaux K^+ , en provoquant une hyperpolarisation membranaire, et les canaux Ca^{2+} , en diminuant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire ce qui va empêcher l'exocytose des vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs. Les récepteurs opioïdes sont présents aussi bien au niveau périphérique que central et leur activation provoque de nombreuses réponses pharmacologiques telles l'analgésie, la dépression respiratoire...

Mécanismes moléculaires de la tolérance

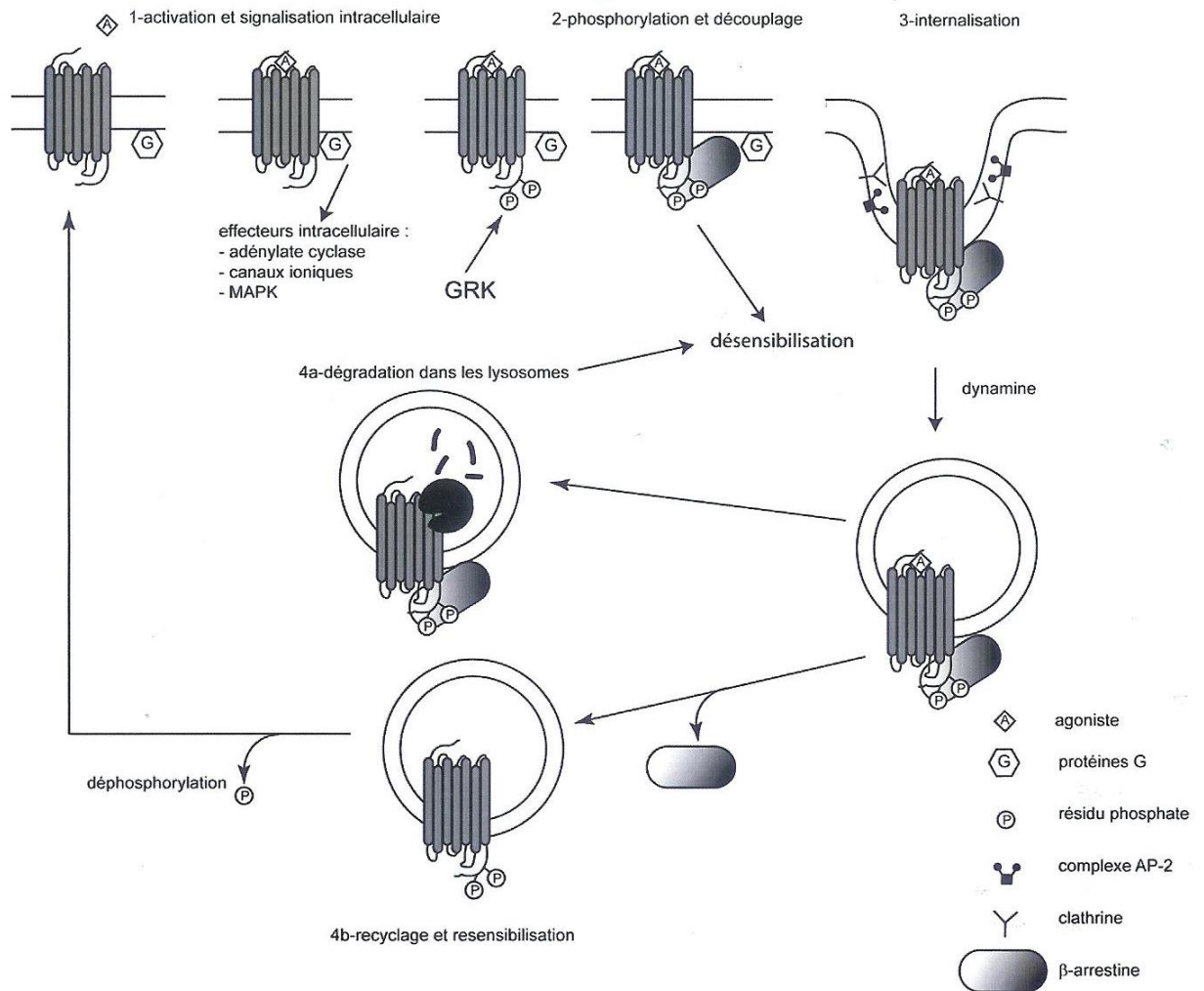
Les opiacés sont les analgésiques les plus puissants et les plus consommés dans le monde.

Mais leur utilisation rencontre un problème : le développement d'une tolérance lors d'une utilisation prolongée.

Au niveau cellulaire, la désensibilisation se caractérise par la diminution de réponse d'un récepteur suite à une stimulation prolongée.

Un traitement prolongé par différents agonistes induisait une désensibilisation de ces récepteurs, observée sur l'inhibition de l'adénylate cyclase.

Une stimulation prolongée des récepteurs μ et κ provoquait une désensibilisation de ces récepteurs, observée sur l'adénylate cyclase mais également sur d'autres effecteurs comme les canaux ioniques.



Régulation des récepteurs couplés aux protéines G.

La fixation de l'agoniste sur son récepteur entraîne un changement de conformation qui permet l'activation des protéines G qui vont aller moduler différents effecteurs intracellulaires (étape 1). Le récepteur activé par son agoniste est ensuite phosphorylé par une kinase spécifique des RCPG (GRK) et devient substrat pour la β-arrestine. La fixation de cette protéine au récepteur va non seulement provoquer un découplage fonctionnel récepteur/protéine G permettant la désensibilisation (étape 2), mais aussi l'internalisation du récepteur en assurant le recrutement de protéines comme la clathrine et le complexe AP-2 (étape 3). L'endocytose nécessite l'intervention de la dynamine qui grâce à son activité GTPasique va permettre la fermeture du puits de clathrine. Une fois internalisés, les récepteurs sont, soit dirigés dans les lysosomes où ils seront dégradés (étape 4a), soit dirigés dans les endosomes pour y être déphosphorylés puis recyclés dans un état actif à la membrane plasmique (étape 4b). En plus des facteurs mentionnés dans le texte, l'affinité récepteur/β-arrestine jouerait un rôle dans la destinée post-internalisation

Figure 17 : Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés [16]

Deux grands types de kinases jouent un rôle dans la désensibilisation des récepteurs G (RCP β2 adrénergique) , d'une part, qui ont un rôle prépondérant et les autres kinases, d'autre part, comme la protéine kinase A (PKA= protéine kinase dépendante

de l'adénosine monophosphate cyclique), la protéine kinase C (PKC), les CaM kinases et les tyrosines kinases.

Lors d'un traitement chronique, la morphine est capable d'induire une augmentation de la production d'AMPc qui pourrait activer la PKA.

Cette kinase peut être impliquée dans la tolérance aux opiacés mais pas dans la désensibilisation des récepteurs opioïdes.

Les protéines kinases C regroupent une famille de serine/thréonine kinases comprenant plus d'une dizaine de membres et dont certains peuvent être activés par le calcium. Les opioïdes étant capables d'augmenter le calcium intracellulaire. Cette enzyme est impliquée dans la désensibilisation, la phosphorylation et la tolérance induits par les opiacés.

Les kinases qui jouent le rôle le plus important dans la phosphorylation et la désensibilisation des RCPG sont les GRK et en particulier les GRK2 et GRK3.

Ces enzymes sont des serine/thréonine kinases capables de phosphoryler le récepteur activé par son agoniste. L'héparine, un inhibiteur non spécifique des GRK, est capable d'inhiber la phosphorylation et la désensibilisation du récepteur opioïdes δ humain.

La phosphorylation n'est pas le seul événement responsable de la désensibilisation.

L'intervention d'une protéine de la famille des arrestines est nécessaire à l'inactivation du récepteur activé et phosphorylé. Cette famille de protéines est composée de quatre membres dont les β -arrestines 1 et 2 sont impliquées dans la régulation des RCPG et ce dans 3 événements en particulier :

- La désensibilisation puisqu'en se fixant au récepteur phosphorylé par la GRK, la β -arrestine va provoquer le découplage fonctionnel entre le récepteur et ses protéines G
- L'internalisation, grâce au recrutement de protéines accessoires comme la clathrine et le complexe AP-2
- Le devenir post internalisation du récepteur, qui peut être une dégradation dans les lysosomes ou un recyclage à la membrane plasmique dans un état actif.

III-6 En conclusion

Un neurone doté de récepteurs aux opioïdes réagit et s'adapte à la présence d'un agoniste et cette réponse dépend à la fois du type cellulaire, de la variété de récepteurs, de la nature et de la puissance de l'agoniste. Sur un organisme entier, d'autres facteurs conditionnent la réponse neuronale, comme la région concernée du système nerveux et les afférences qui aboutissent et qui régissent des adaptations extrinsèques. La douleur elle-même vient compliquer la situation puisqu'elle provoque aussi des phénomènes adaptatifs propres au mécanisme sous-jacent, et présentant des parentés avec ceux induits par les opioïdes. Ceci explique que, partant du plus simple, un neurone isolé, où les adaptations sont reproductibles, on puisse arriver, chez les douloureux chroniques, à une extrême variabilité individuelle quant à la survenue d'une tolérance et d'une dépendance, et à aussi sur la légitimité ou non d'un traitement morphinique au long cours. C'est la personnalité du patient qui doit constituer l'élément déterminant.

Conclusion

La douleur, en fonction de sa durée dans le temps et du profil du patient, ne va pas être vécue de la même manière, c'est un phénomène complexe.

Une bonne utilisation des différents antalgiques est important dans la prise en charge de la douleur.

Tous les antalgiques n'entraînent pas un risque de dépendance.

Mais, il existe bien un risque de dépendance pour certains antalgiques, en particulier à la codéine, au tramadol et aux dérivés de morphine. Il est important de s'informer et d'informer pour mieux faire face, parce que les consommations de drogues sont le reflet des maux de la société, les comportements en matière de toxicomanie ne cessent d'évoluer.

Il faut connaître ce problème, ne pas le sous-estimer, et faire attention avant d'instaurer ou de délivrer ces médicaments, l'évaluation du profil des patients est primordial.

L'explication des effets, des posologies, est indispensable à la délivrance, surtout chez les personnes à risque.

Notre rôle est de faire comprendre aux patients des dangers et d'essayer de les orienter vers d'autres solutions si cela n'a pas déjà été fait (centre anti douleur).

Ces anti douleurs font parti des médicaments les plus délivrés en France, et il est fréquent que l'on sous-estime leur effet de dépendance.

C'est un problème rencontré quotidiennement en officine.

La dépendance et la surconsommation de ces produits est une réalité.

Bibliographie

1. MOREL V, JOURNEAU S, LEVEILLER G, CORRE R, LENA H ; Prise en charge de la douleur, soyons simple mais efficace, Revue de Pneumologie clinique, ELSEVIER MASSON, 2008
2. GUY-COICHARD C, ROSTAING RIGATTIERE S, DOUBRERE JF, BOUREAU F ; Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique, EMC Anesthésie Réanimation, ELSEVIER, 2005
3. Groupe référent Médecins généralistes de l'AFSSAPS, Prise en charges des douleurs modérées à intenses 2011 (Modification de cette Mise au point Mai 2011)
4. MOULIN M, COQUEREL A ; Pharmacologie, MASSON, 2eme édition, 845
5. DALLEL R, Neurobiologie de la douleur trigéminal, Inserm V929
6. Le moniteur des Pharmacies formation ; Antalgiques 13 cas pratiques, 2008
7. MONTASTRUC, Jean Louis, Les antalgiques de palier 2 en pratique, Votre Pratique, 2005
8. ARDID Denis, Usage et mésusage des antalgiques, Revue du rhumatisme, ELSEVIER MASSON, 2009
9. BANNWARTH, Bernard, Traitements anti inflammatoires, Place des AINS classiques et des coxibs, EMC-Médecine 2, ELSEVIER, 2005
10. BANNWARTH Bernard, Les antalgiques et anti inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé, Revue du rhumatisme, ELSEVIER, 2004
11. FAURE Sébastien, Analgésiques morphiniques, Actualités pharmaceutiques n°491, décembre 2009
12. AFSSAPS, Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, compte rendu de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, octobre 2010
13. WATSON Peter, WATT-WATSON Judy ; Autres médicaments contre la douleur, 2008

14. LAQUEILLE X, Addiction aux substances et traitements pharmacologiques, Annales Médicopsychologiques, ELSEVIER MASSON, 2009
15. ROUSSIN Anne, Dépendance aux analgésiques opioïdes, Centre d'Evaluation et d'information Pharmacodépendance (CEIP), Centre d'addictovigilance CHU Toulouse
16. MARIE Nicolas, Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes, Réanimation 18, ELSEVIER MASSON, 2009
17. MULLER A, KOCH B, RENE F, BOUTILLIER AL, SEE V, LOEFFLER JP, Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes, Revue générale, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2010
18. JAYLE D, LAMOUREUX P, Drogues et dépendances le livre d'information, INPES, 2006
19. FERREY D, Conseils en pharmacie, 2^e édition, MALOINE, 2013
20. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C, Dorosz : Guide pratique des Médicaments, 33^e édition, MALOINE, 2014
21. www.maloine.fr le 03/12/2015 et le 04/12/2015
22. HERVE N, LORIOL M, 100 conseils de comptoir 3^e édition, collection porphyre, 2006
23. VIDAL Le dictionnaire 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom : BENSALAH

Prénom : Sarah

Titre de la thèse : L'utilisation des Antalgiques et risque de dépendance

Mots-clés : Douleur, antalgiques, bonne utilisation, dépendance, tolérance, opioïdes et dérivés

Résumé :

La douleur est une sensation complexe, sensorielle et émotionnelle. Elle associe un phénomène neurophysiologique à des réactions comportementales, cognitives, émotionnelles et environnementales.

La douleur est le principal motif de consultation en France et les antalgiques sont les médicaments les plus délivrés. On pense trop souvent et à tort que la prise de ces substance est anodine. Il est pourtant important de connaitre la bonne utilisation de ces antalgiques. Le risque de dépendance quoi que très peu étudié existe pour les opioïdes et dérivés, et pour le tramadol. Ce risque existe principalement chez les personnes à risque, plus fragile.

Membres du jury :

Président : Bernard GRESSIER
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique
Praticien Hospitalier, Université de Lille II

Assesseur(s) : Thierry DINE
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique
Praticien hospitalier, Université de Lille II

Membre(s) extérieur(s) : Pascal POUILLE
Docteur en pharmacie
Valenciennes

