

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Partie 1 : Etat des lieux des traitements antalgiques morphiniques forts en France.....	2
1 La douleur.....	2
2 La morphine.....	4
2.1 Mécanismes d'action des morphiniques	6
2.2 Effets biologiques de la morphine	9
3 Place des morphiniques dans le traitement de la douleur	10
4 Morphiniques par voie orale.....	13
4.1 Aspect réglementaire.....	13
4.2 Sulfate de morphine	14
4.3 Chlorhydrate de morphine	17
4.4 Oxycodone	17
4.5 Hydromorphone.....	21
4.6 Cas de la méthadone	24
5 Morphiniques par voie sous-cutanée et intraveineuse	25
5.1 Sulfate de morphine	26
5.2 Chlorhydrate de morphine	26
5.3 Oxycodone	27
5.4 Fentanyl.....	28
5.5 Buprénorphine	28
5.6 Etude sur l'hydromorphone par voie intraveineuse.....	30
6 Morphiniques par voie intramusculaire : exemple de la péthidine.....	31
6.1 Pharmacodynamie	31
6.2 Pharmacocinétique	32
7 Morphiniques par voie transdermique	33

7.1	Fentanyl.....	33
8	Morphiniques par voie transmuqueuse.....	39
8.1	Fentanyl.....	39
8.2	Buprénorphine	45
9	Voie intrathécale et autres voies centrales.....	46
10	La rotation des opioïdes	47
11	Antidote	49
11.1	Naloxone	49
11.2	Naltrexone.....	50
12	Stimulation magnétique transcrânienne.....	52
12.1	Principe.....	52
12.2	Place dans la stratégie thérapeutique	54
Partie 2 : Utilisation des morphiniques aux États-Unis et en Allemagne		55
1	États-Unis	55
1.1	Sulfate de morphine	55
1.2	Oxycodone	57
1.3	Hydromorphone.....	58
1.4	Fentanyl.....	59
1.5	Méthadone.....	59
1.6	Tapentadol	63
1.7	Buprénorphine	64
1.8	Conclusion.....	64
2	Allemagne.....	65
2.1	Targin®	65
2.2	Morphine	67
2.3	Buprénorphine	68

2.4	Hydromorphone.....	68
2.5	Oxycodone (88).....	68
2.6	Fentanyl.....	69
2.7	Tapentadol	69
2.8	Méthadone.....	69
3	Tableau récapitulatif des principales formes qui existent dans les 3 pays étudiés	70
4	Prescription et utilisation des opioïdes : comparaison de l'Allemagne et des Etats-Unis avec la France	71
4.1	Règles de prescription.....	71
4.2	Utilisation des opioïdes.....	73
Partie 3 : Eléments d'explications de cette disparité entre la France et les autres pays		78
1	Différences culturelles.....	78
1.1	Les études Delorme et EPIC : Un constat.....	78
1.2	Lourdeur administrative de la France.....	80
1.3	Méconnaissance des différents morphiniques par les prescripteurs, et a priori sur la morphine.	83
1.4	La France, et le principe de précaution	84
1.5	L'Evidence based-medicine.....	86
2	La culture religieuse	87
2.1	La France et son héritage de la religion catholique	87
2.2	L'Allemagne et les Etats-Unis, un héritage protestant	89
3	Différences économiques.....	91
3.1	France (115) (116).....	91
3.2	Allemagne	93
3.3	Etats-Unis	94
4	La législation en avance sur la pratique	95

CONCLUSION	97
Bibliographie	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Le pavot (Papaver Somniferum) (129)	4
Figure 2 : Structure chimique de la morphine (3)	5
Figure 3 : La structure en T de la morphine (4)	5
Figure 4 : Schéma d'un récepteur transmembranaire aux opioïdes de type mu (5)	6
Figure 5 : mécanisme d'action de la morphine sur le trajet de la douleur (10)	8
Figure 6 : Schéma des paliers antalgiques selon l'OMS (11)	11
Figure 7 : Structure chimique du sulfate de morphine (13)	14
Figure 8 : Glucuronidation de la morphine (15)	15
Figure 9 : Structure chimique de la normorphine (16)	15
Figure 10 : Structure chimique de l'oxycodone (19)	18
Figure 11 : structure chimique de la morphine et de l'oxycodone	18
Figure 12 : Structure chimique de l'hydromorphone (22)	21
Figure 13 : Structure chimique de la morphine et de l'hydromorphone	22
Figure 14 : la technique PCA (26)	26
Figure 15 : Structure chimique de la buprénorphine (27)	28
Figure 16 : Structure chimique de la péthidine (35)	31
Figure 17 : Structure chimique du fentanyl (36)	33
Figure 18 : Schémas des différents systèmes transdermiques (41)	36
Figure 19 : Ionsys [®] , principe de diffusion du fentanyl (44) (45)	38
Figure 20 : L'Actiq [®] (49)	40
Figure 21 : L'Abstral [®] (126)	40
Figure 22 : comprimé d'Effentora [®] (50)	41
Figure 23 : Breakyl [®] (53)	42
Figure 24 : Instanyl [®] (54)	42
Figure 25 : Pecfent [®] (128)	42
Figure 26 : Les différents sites d'injections centrales (62)	47

Figure 27 : Représentation schématique de la rotation des opioïdes	49
Figure 28 : Structure chimique de la naloxone (27)	50
Figure 29 : Structure chimique du naltrexone (22)	50
Figure 30 : Représentation Schématique de la rTMS (64)	53
Figure 31 : Structure chimique de la méthadone (22)	59
Figure 32 : Représentation de la liaison hydrogène intramoléculaire possible dans la molécule de méthadone (37)	60
Figure 33 : Structure chimique du tapentadol (74).....	63
Figure 34 : Le Targin® (82).....	65
Figure 35 : Structure chimique de la naloxone et de l'oxycodone (27) (21).....	65
Figure 36 : Répartition de la consommation de morphine en 2012, rapport de l'International Narcotics Control Board (93).....	74
Figure 37 : Répartition de la consommation mondiale de Fentanyl en 2012, rapport de l'International Narcotics Control Board (93).....	75
Figure 38 : Réglette de mesure de l'EVA (26).....	79

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité de la morphine et ses dérivés sur les récepteurs μ , κ , et δ aux opiacés....	8
Tableau 2 : Médicaments à base d'oxycodone per os commercialisés en France	19
Tableau 3 : Tableau comparatif des prix des médicaments per os à libération prolongée.....	20
Tableau 4 : Tableau comparatif des prix de revient des médicaments per os à libération immédiate	21
Tableau 5 : Tableau comparatif des différentes formes médicamenteuses contenant du fentanyl à libération immédiate (58)	44
Tableau 6 : formes galéniques disponibles pour les morphiniques de palier 3 en France.....	51
Tableau 7 : Récapitulatif des différentes formes galéniques à base de morphine aux Etats-Unis.....	57
Tableau 8 : Spécialités à base de méthadone commercialisées aux Etats-Unis	62
Tableau 9 : Tableau comparatif des différentes formes médicamenteuses présentes en France, aux Etats-Unis et en Allemagne.....	70
Tableau 10 : Modalités de prescription des morphiniques forts.....	72
Tableau 11 : Tableau comparatif de la consommation en dose quotidienne par milliers d'habitants et par jour des différents antalgiques morphiniques de palier III aux Etats-Unis en Allemagne et en France (93)	75
Tableau 12 : Le service médical rendu (SMR)	92
Tableau 13 : l'amélioration du service médical rendu (ASMR)	92

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adreno Cortico Trophin Hormone

ADF : Abus Deterrent Formulations

ADP : Accès Dououreux Paroxystique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BFI : Bowel Function Index

CRF : Corticotropin-Releasing Factor

CTZ : Chemo-receptive Trigger Zone

DOP : Delta Opiöide Peptide

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FDA : US Food and Drug Administration

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

INCa : Institut National du Cancer

KOP : Kapa Opiöide Peptide

LH : Luteinizing Hormone

MOP : Mu Opiöide Peptide

NOP : Nociceptine Opiöide peptide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCA : Patient Control Analgesia

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

INTRODUCTION

La douleur est une expérience universelle : toute personne humaine l'a déjà expérimentée, mais c'est aussi une expérience très personnelle et très relative d'un individu à l'autre. Elle est donc complexe à évaluer et son traitement demande une grande attention et une adaptation individuelle.

Or il est fréquent, lors de la délivrance d'ordonnance à la pharmacie, de recevoir une plainte du patient concernant l'absence d'antidouleur sur sa prescription ou l'inefficacité de l'antidouleur prescrit. Cela peut être lors d'une sortie d'hospitalisation, ou simplement lors d'une visite médicale chez le médecin traitant. Ce constat amène à se poser la question suivante : Où en est la France dans la prise en charge de la douleur ?

Le sujet sera abordé ici à travers l'analyse de l'utilisation des traitements antalgiques morphiniques forts. Ces traitements sont particuliers car les effets indésirables sont nombreux. Leur utilisation demande beaucoup de précaution et une bonne connaissance de leurs caractéristiques pharmacologiques. Cependant ils ont une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la douleur intense.

La France sera comparée à deux pays : l'Allemagne et les Etats-Unis, qui sont deux pays plutôt en avance dans la prise en charge de la douleur.

La première partie détaille tous les traitements morphiniques forts disponibles en France et leurs indications.

La deuxième partie répertorie les traitements morphiniques forts disponibles en Allemagne et aux Etats-Unis, en détaillant plus particulièrement ceux qui sont absents en France.

La troisième partie tente d'étudier et de trouver les causes de ces disparités dans les traitements antalgiques morphiniques forts.

Partie 1 : Etat des lieux des traitements antalgiques morphiniques forts en France

1 La douleur

Selon l'International Association for the study of pain (IASP), la définition de la douleur est : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrites dans des termes évoquant une telle lésion ».

Il y a donc dans la douleur une part physiologique, physiquement explicable et liée à une stimulation nociceptive : « associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ». Il y a aussi une part plus subjective : « expérience sensorielle et émotionnelle », qui dépend du vécu de chacun et peut être liée à l'état d'esprit de la personne au moment où la douleur apparaît. Cela veut dire qu'il y a une variabilité de perception de la douleur entre les personnes pour une même lésion. En d'autres termes, l'intensité de la douleur n'est pas proportionnelle à l'intensité de la stimulation nociceptive. La douleur est donc très difficilement quantifiable. Ce caractère pluridimensionnel de la douleur est décrit par Jean Vibes (1). Il considère deux composantes principales de la douleur :

- La composante sensorielle
- La composante psychologique qui comprend l'aspect émotionnel et l'aspect cognitif

D'autre part, la douleur peut être classée en plusieurs catégories et les traitements seront différents selon l'origine de la douleur (2).

Il y a notamment:

Douleur nociceptive : C'est une douleur consécutive à une stimulation des nocicepteurs, stimulation entraînée par une lésion quelconque (brûlure, coupure, fracture, déchirure...). La douleur nociceptive a ici un rôle d'alarme pour l'organisme pour le prévenir d'un danger. Les dérivés morphiniques sont utilisés en première intention en cas de douleurs nociceptives intenses ne répondant pas aux traitements de palier I et II. Les paliers de traitement seront définis ultérieurement.

Douleur neuropathique : elle se définit comme toute douleur ayant pour origine la dégradation ou la destruction partielle d'un nerf sensitif. Cette dégradation entraîne un fonctionnement anormal du nerf sensitif qui envoie une information douloureuse au cerveau sans raison valable. Il y a une douleur sans stimulus douloureux réel. Pour ce type de douleur, les morphiniques ne sont pas recommandés en première intention à cause de leurs nombreux effets indésirables et de leur efficacité limitée. Les traitements de première intention sont certains antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques (ex : amitriptyline), les antiépileptiques (ex : gabapentine, prégabaline), et les traitements loco régionaux (ex : Versatis[®], un emplâtre de lidocaïne). Les morphiniques ne sont utilisés qu'en cas d'échec des autres traitements.

Le terme « douleurs mixtes » est utilisé pour définir les douleurs ayant une composante nociceptive et une composante neuropathique. C'est souvent le cas des douleurs cancéreuses.

Il y a d'autres types de douleurs comme les douleurs psychogènes et idiopathiques. Ce sont des douleurs qui n'ont pas de mécanismes physiologiques connus. Elles seront très peu évoquées car elles ne sont pas concernées par les traitements morphiniques.

2 La morphine



Fruit : capsule

Figure 1 : Le pavot (*Papaver Somniferum*) (129)

La morphine dont le nom vient du dieu des rêves MORPHEE, est issue du pavot (*Papaver Somniferum*). Elle est connue et utilisée depuis des millénaires. En effet, la morphine est un des composants de l'opium (latex des fruits contenant un ensemble d'alcaloïdes dont la morphine). C'est en 1804 que la morphine à proprement parler est extraite et isolée par Seguin, Courtois et Charles Derosne.

La morphine fait partie de la famille des alcaloïdes. Les alcaloïdes sont des molécules à structure complexe, azotées, basiques, et presque toujours hétérocycliques (présence d'un azote dans le cycle).

C'est un alcaloïde iso quinoléique (elle contient un noyau iso quinoléique) qui dérive de 2 acides aminés, la tyrosine et la phénylalanine.

Relation structure activité :

La morphine est composée d'une fonction phénolique libre qui donne la possibilité de liaisons hydrogènes avec le OH ou de liaison de Van der Waals avec le cycle aromatique. Le noyau aromatique et l'hydroxyle sont indispensables à l'activité analgésique de la morphine ; Ils sont d'ailleurs retrouvés dans la plupart des structures des dérivés morphiniques.

L'amine tertiaire est chargée positivement au pH physiologique, ce qui permet la formation de liaisons ioniques, elle est aussi indispensable à l'activité analgésique de la morphine.

La morphine est une molécule chirale, dont seul l'énantiomère naturel, lévogyre, a une action antalgique.

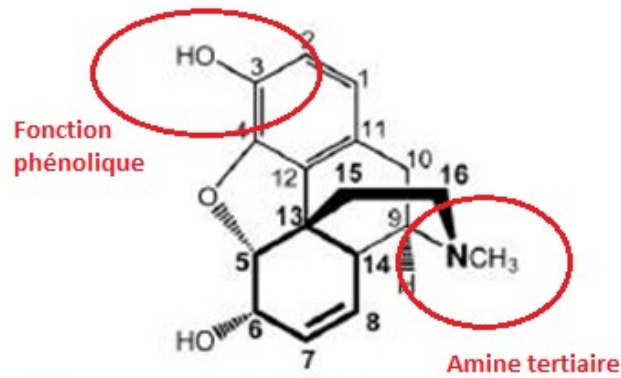


Figure 2 : Structure chimique de la morphine (3)

La morphine a une configuration tri dimensionnelle en forme de T, qui est en partie responsable de son affinité pour les récepteurs aux opioïdes. (4)

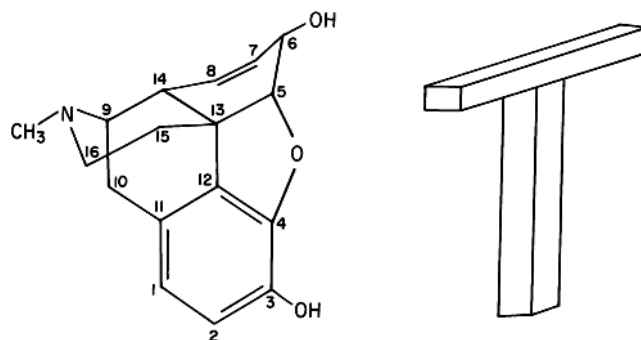


Figure 3 : La structure en T de la morphine (4)

2.1 Mécanismes d'action des morphiniques

Dans le traitement de la douleur, la morphine agit au niveau central (spinal et supra spinal). Sa structure chimique est proche de substances opioïdes dites endogènes : les enképhalines, les endorphines, et les dynorphines. Elle se fixe donc à la place de ces substances sur des récepteurs spécifiques de régulation de la douleur.

2.1.1 Les récepteurs

Ces récepteurs sont transmembranaires et couplés aux protéines G, et ils sont présents dans pratiquement tout le corps et notamment dans le système nerveux central (SNC), au niveau des terminaisons post synaptiques.

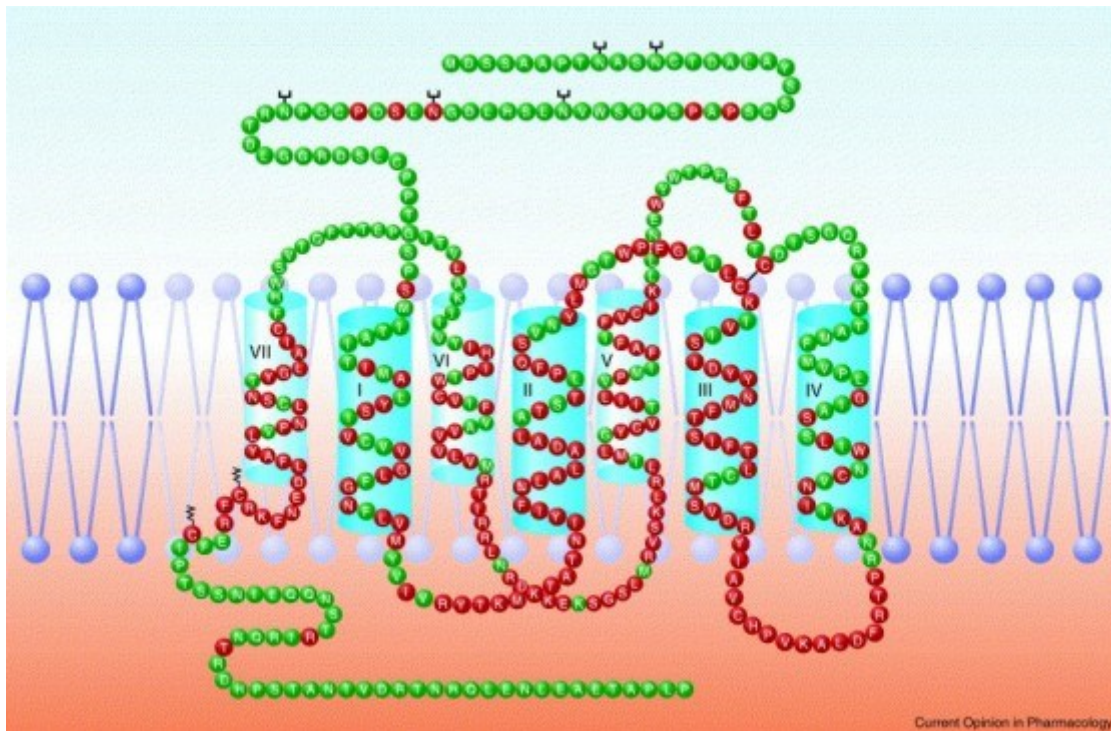


Figure 4 : Schéma d'un récepteur transmembranaire aux opioïdes de type mu (5)

Il existe 4 types de récepteurs connus auxquels peuvent se lier la morphine et ses dérivés, les récepteurs MOP, DOP, KOP et les récepteurs NOP

2.1.1.1 Les récepteurs MOP (Mu Opiöide Peptide)

Aussi appelés récepteurs μ , ce sont les principaux récepteurs impliqués dans la douleur. Ils lient de manière très forte la morphine, et ce sont les plus importants, en termes d'efficacité, concernant l'activité antalgique en particulier supra spinale. Ils sont aussi responsables des effets indésirables de la morphine, tels que la constipation, l'euphorie, la dépression respiratoire, le myosis, l'hypothermie et la bradycardie. En outre ils sont à l'origine de la tolérance et de la dépendance induite par les morphiniques.

2.1.1.2 Les récepteurs DOP (Delta Opiöide Peptide)

Aussi appelés récepteurs δ , ils se lient de manière moins forte à la morphine, ont une activité analgésique et dépressive respiratoire. Ces récepteurs agissent aussi en modulant les récepteurs μ , il y a donc une action indirecte sur la tolérance et la dépendance. Il a été découvert récemment qu'ils jouaient un rôle dans les douleurs neuropathiques et inflammatoires (6), et qu'ils étaient impliqués dans l'efficacité de certains antidépresseurs sur la douleur neuropathique. (7) D'autres études ont montré une diminution de l'anxiété lors de l'activation de ce récepteur (8) (9)

2.1.1.3 Les récepteurs KOP (Kapa Opiöide Peptide)

Aussi appelés récepteurs κ , ils se lient de manière moins forte à la morphine, ont une activité analgésique spinale, sédatrice, et entraînent une dépression respiratoire et un myosis.

2.1.1.4 Les récepteurs NOP (Nociceptine Opiöide peptide)

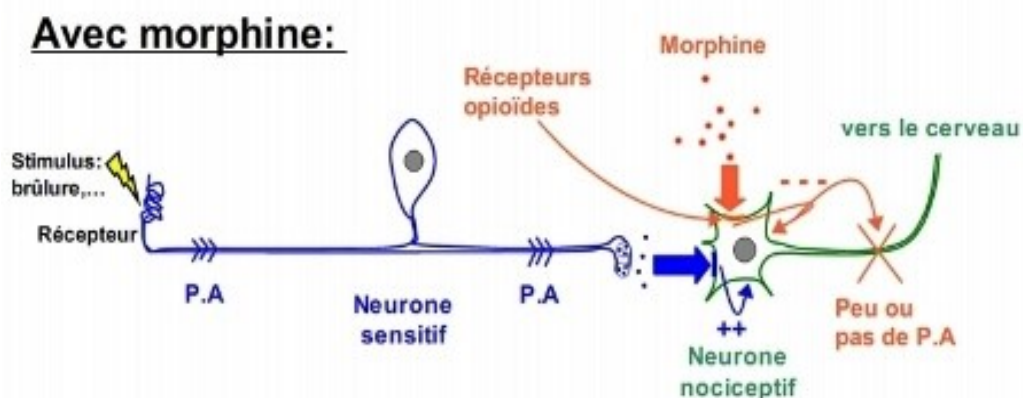
Anciennement appelé ORL 1 (Opiöid Receptor Like), c'est le quatrième type de récepteurs aux opiacés. Ils ont un rôle encore mal connu, mais ils ont un lien certain avec l'activité analgésique des opiacés.

Le tableau ci-dessous récapitule l'affinité des différentes molécules pour les différents récepteurs aux opiacés

	Récepteur MOP	Récepteur DOP	Récepteur KOP
morphine	++	+	+
oxycodone	+++	+	+
hydromorphone	+++	+	+
Fentanyl	+++	+	0
péthidine	++	+	+
buprénorphine	++++	0	-

Tableau 1 : Activité de la morphine et ses dérivés sur les récepteurs μ , κ , et δ aux opiacés

2.1.2 Mécanisme d'action des récepteurs (exemple du récepteur μ) :



P.A : Potentiel d'action

Figure 5 : mécanisme d'action de la morphine sur le trajet de la douleur (10)

Ces récepteurs sont situés notamment sur les neurones au niveau spinal et supra spinal, lieux privilégiés de l'action analgésique.

La morphine se fixe sur le récepteur μ . Elle a une action agoniste.

Cette fixation sur le récepteur μ , lui-même couplé à la protéine G, va tout d'abord entrainer la fermeture des canaux calciques, ce qui va bloquer la libération de substance P ; Or la

substance P est le neurotransmetteur excitateur de la douleur, qui permet à l'influx nerveux (ou potentiel d'action), d'être relayé jusqu'à l'aire somesthésique du cerveau et d'être perçu comme une sensation douloureuse.

La fixation de la morphine au récepteur μ , entraîne par ailleurs une ouverture des canaux potassiques ce qui entraîne une hyperpolarisation et donc une inhibition des neurones et de leur potentiel d'action.

Les différentes molécules (morphine et ses dérivés) ont une action, lors de leur fixation aux récepteurs, qui varie en fonction :

- De leur affinité plus ou moins grande au récepteur. C'est-à-dire que plus l'affinité est grande, plus il y aura de récepteurs occupés par la substance.
- De la puissance de la molécule : après fixation sur le récepteur, l'effet biologique antalgique varie d'une substance à l'autre.
- De la pharmacocinétique de la molécule : absorption, passage des membranes, fixation aux protéines, métabolisation, élimination...

2.2 Effets biologiques de la morphine

La morphine entraîne les effets biologiques suivants (2) :

- analgésie centrale
- diminution de la température corporelle, baisse de la sécrétion de certaines hormones (GnRH, CRF, LH, FSH, ACTH, testostérone, 17β œstradiol...),
- sédation, dépression respiratoire, bronchoconstriction
- dépression de la toux
- convulsions (par inhibition de la libération d'acide gamma-aminobutyrique : GABA),
- nausées, vomissement, par activation du centre de vomissement ou CTZ (Chemo-receptive Trigger Zone)
- vasodilatation par libération d'histamine
- myosis

- ralentissement du péristaltisme et contraction des muscles lisses (sphincters notamment) entraînant une constipation.
- rétention urinaire

La sédation, les nausées et les vomissements sont des effets principalement observés en début de traitement. Ils diminuent souvent avec le temps, contrairement à la constipation et la dépression respiratoire qui sont doses dépendantes et ne diminuent pas au fil du temps.

La morphine et la plupart de ses dérivés ont la particularité de ne pas avoir de dose maximale fixée. En effet l'augmentation de la dose est possible pour soulager la douleur tant que les effets indésirables sont maîtrisés.

La morphine ainsi que tous ses dérivés ont un effet excitateur sur les neurones dopaminergiques, ce qui entraîne la libération de dopamine. La dopamine est le neuromédiateur du plaisir et de la récompense, elle peut donc entraîner une dépendance. La dépendance physique existe dans le traitement de la douleur ; Ainsi il est nécessaire de diminuer les doses progressivement avant d'arrêter un traitement, pour éviter un syndrome de sevrage. En revanche, la dépendance psychologique est très rare quand la morphine est utilisée comme antalgique chez un sujet douloureux (1/12000). (2)

En effet la dépendance psychologique vient de la recherche du plaisir, ce qui n'est pas le cas dans le traitement antalgique. La douleur doit cependant être réévaluée fréquemment pour éviter les mésusages. Par contre elle peut entraîner une accoutumance et tolérance, ainsi il peut être nécessaire d'augmenter régulièrement les doses pour garder le même effet antalgique.

3 Place des morphiniques dans le traitement de la douleur

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édité en 1986 une échelle de traitement de la douleur pour faciliter le choix des antalgiques par les médecins. Elle se compose de 3 paliers. Le palier 1 comprend les traitements les moins forts, non opioïdes, comme le paracétamol et l'ibuprofène, le palier 2 comprend les opioïdes faibles (codéine, tramadol) qui sont plus puissants que le paracétamol, et le palier 3 comprend les opioïdes dits « fort » (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone...). Cette échelle a permis une harmonisation mondiale de l'utilisation des antalgiques en fonction de la douleur évaluée. Elle ne concerne

selon l'OMS que les « douleurs chroniques stable d'origine cancéreuse. Selon ses recommandations, le traitement commence par l'utilisation des antalgiques du palier 1, si cela ne suffit pas à soulager la douleur, les antalgiques de palier 2 puis 3 sont utilisés jusqu'à obtenir un soulagement le plus complet possible de la douleur.

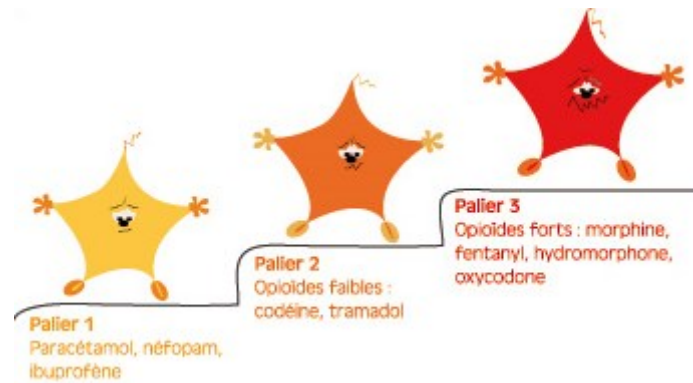


Figure 6 : Schéma des paliers antalgiques selon l'OMS (11)

Les opioïdes forts se situent donc au palier III de la douleur. Selon l'OMS, ils sont utilisés lorsque les autres antalgiques ne suffisent plus pour soulager la douleur. Il est cependant recommandé d'y associer un antalgique de palier I qui a un mécanisme d'action tout à fait différent et donc complémentaire.

Quelques remarques (12) sur cette échelle sont intéressantes à faire, Ces recommandations questionnent sur le fait de toujours commencer au palier 1 même lors de douleurs très intenses dont il est connu qu'elles ne seront pas soulagées par un palier 1 ou 2. De plus il n'est pas prévu avec cette échelle de redescendre d'un palier si la douleur diminuait d'intensité.

Ensuite, cette échelle ne concerne que les douleurs chroniques (qui durent depuis 3 à 6 mois) stables et d'origine cancéreuse. La notion de stabilité dans le cas d'un cancer est difficile à retrouver étant donné le caractère imprévisible et évolutif de ce type de pathologie. Le terme même de cancer, qui vient de « crabe » en référence au déplacement aléatoire et imprévisible du crustacé, montre bien cette absence de stabilité. De plus, cette échelle exclut toutes les douleurs aiguës et les 3 à 6 premiers mois de la douleur chronique. Il faut se demander s'il est justifié d'attendre que la douleur dure depuis 3 à 6 mois avant de pouvoir utiliser cette échelle ?

Cette échelle qui a maintenant près d'une trentaine d'années peut être remise en cause par les avancées de la médecine dans le traitement de la douleur. En effet, il existe aujourd'hui de nouvelles techniques antalgiques. Les techniques dites interventionnelles se sont beaucoup développées (traitement par pompes implantables, voies centrales diverses). Il existe aussi des techniques innovantes non invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne qui sera développée plus loin.

Enfin cette échelle ne concerne que les douleurs de type nociceptives, les douleurs neuropathiques pures ne sont pas concernées par les paliers de l'OMS. Les morphiniques ne représentent pas le traitement de référence même en cas de fortes douleurs comme vu précédemment.

La suite de cette partie détaille l'ensemble des opioïdes fort commercialisés en France, leur(s) indication(s), leur(s) avantage(s) et leur(s) inconvénient(s). Il s'agit là d'un état des lieux de l'arsenal thérapeutique morphinique disponible en France à l'heure actuelle pour traiter la douleur intense. L'intérêt est aussi de comparer les traitements disponibles en France avec ceux disponibles en Allemagne et aux Etats-Unis.

La morphine et ses dérivés sont classés ci-après suivant leur voie d'administration. Selon la voie d'administration d'un même composé, la biodisponibilité est différente, et par conséquent l'indication aussi. Ce choix de plan permet donc une comparaison plus facile des molécules selon leur indication, leur biodisponibilité, les avantages et les inconvénients de chacune.

4 Morphiniques par voie orale

La voie orale est la voie de référence en France pour les morphiniques. En effet, c'est la voie la moins invasive et la plus simple d'utilisation. Il convient donc de l'utiliser en première intention tant qu'elle est suffisante pour contrôler la douleur et limiter les effets indésirables.

4.1 Aspect réglementaire

Tous les morphiniques de palier 3 de cette voie, ayant comme indication l'antalgie, sont classés dans la liste des stupéfiants. Ils ont une durée de prescription limitée à 28 jours sans renouvellement possible et sans obligation de fractionnement. Les modalités de prescription sont indiquées sur le site de l'ordre des pharmaciens : MEDDISPAR (www.meddispar.fr/). La prescription se fait sur une ordonnance sécurisée, avec les dosages et posologies écrits en toutes lettres ainsi que le nombre de spécialités prescrites.

4.2 Sulfate de morphine

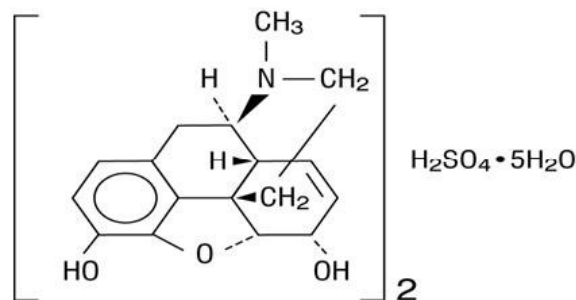


Figure 7 : Structure chimique du sulfate de morphine (13)

Il s'agit de la morphine, sous forme d'un sel : le sulfate. Il est agoniste pur des récepteurs μ (forte affinité), κ (affinité moyenne) et δ (affinité moyenne). La forme sel augmente énormément la solubilité dans l'eau de la morphine.

4.2.1 Pharmacocinétique

Le passage des opioïdes à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) se fait de manière passive par gradient de concentration transmembranaire. Les molécules lipophiles passent mieux la BHE, ainsi la liposolubilité détermine en partie la biodisponibilité. Cependant la protéine G, présente au niveau de la BHE, est responsable d'un efflux de la morphine en dehors du cerveau, ce qui module aussi la biodisponibilité de la morphine dans le cerveau. (14)

L'absorption intestinale est rapide, mais la biodisponibilité est faible (environ 20 à 30%) par voie orale. Ce faible chiffre est dû à sa faible liposolubilité, à sa liaison aux protéines plasmatiques (environ 30%), et à sa forme ionisée au PH physiologique. Ces 3 critères sont responsables du faible passage de la BHE.

Le métabolisme est essentiellement hépatique, la morphine se transforme dans une grande proportion en morphine-3-glucuronide (MG3) et en morphine-6-glucuronide (MG6). Le MG3 est un métabolite inactif sur les récepteurs aux opioïdes, tandis que le MG6 est un métabolite actif 50 fois plus puissant que la morphine.

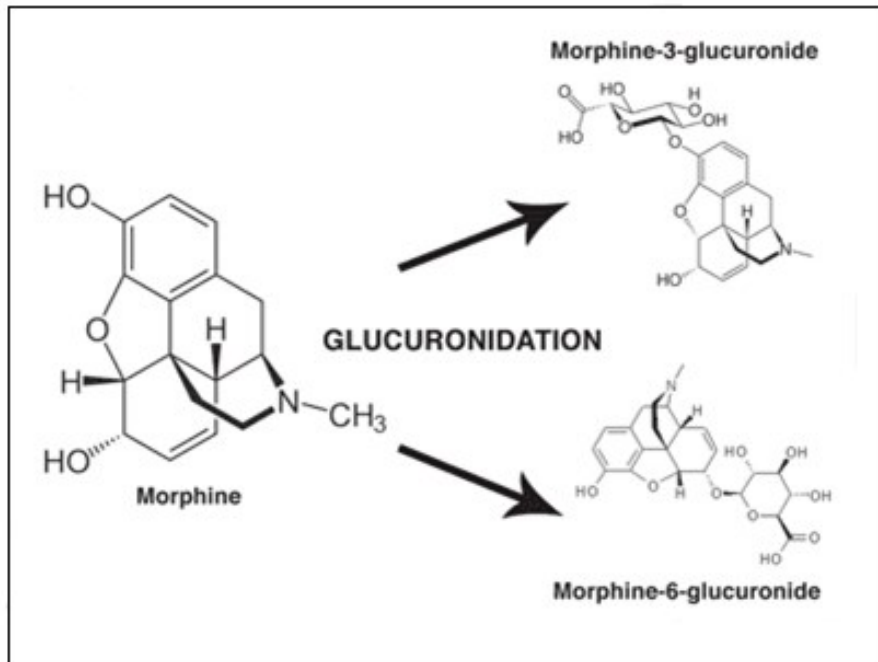


Figure 8 : Glucuronidation de la morphine (15)

La morphine se transforme en moindre proportion en un autre métabolite actif par déméthylation de l'azote. Ce métabolite est la normorphine.

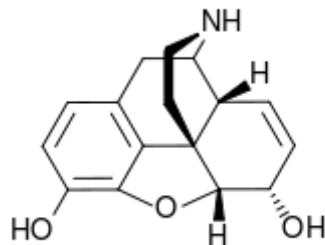


Figure 9 : Structure chimique de la normorphine (16)

L'élimination se fait principalement par voie rénale. Elle se fait par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. L'élimination par voie fécale concerne moins de 10% du produit.

4.2.2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Somnolence /confusion
- Nausées/vomissements

- Excitation/cauchemars
- Dépression respiratoire/apnée
- Constipation
- Dysurie/rétention urinaire
- Prurit et rougeurs

4.2.3 Avantages

L'avantage du sulfate de morphine est sans aucun doute son prix peu élevé, ainsi que le recul important existant concernant l'innocuité de cette molécule.

4.2.4 Inconvénients

Les effets indésirables sont importants, la morphine est souvent mal tolérée. De plus il y a un risque d'intoxication par surdosage chez l'insuffisant rénal imputable à l'accumulation des métabolites actifs de la morphine (la morphine – 6- glucuronide et la normorphine) dans l'organisme. (17)

4.2.5 Médicaments commercialisés en France

Le sulfate de morphine par voie orale existe en France sous plusieurs formes galéniques :

- La forme à libération prolongée permet une libération ralentie du principe actif sur une longue durée. Le délai d'action est de 1 à 3 heures et la durée d'action est de 12 à 14 heures. Cette forme est indiquée pour le traitement de fond de la douleur chronique. Exemple de formes à libération prolongée : Skenan LP[®], Moscontin LP[®], Kapanol LP[®].
- La forme à libération immédiate libère le principe actif de manière rapide (en 30 à 90 minutes) (18) sur une durée plus courte (2 à 7 heures). elle permet de traiter ponctuellement des douleurs intenses. Cette forme est souvent prescrite en plus de la forme LP pour traiter les pics de douleurs. Exemple de formes à libération immédiate : Actiskenan[®], Moscontin[®], Sevredol[®], Oramorph[®].

4.2.6 Indications de l'AMM

« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

Le sulfate de morphine par voie orale est l'antalgique utilisé en première intention en France dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse ou non.

Il faut noter que les sels de morphine sont parmi les rares antalgiques *per os*, à être remboursables dans le cadre de douleurs non cancéreuses.

4.3 Chlorhydrate de morphine

Il s'agit de la morphine sous forme d'un autre sel : le chlorhydrate

Il a les mêmes propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques que le sulfate de morphine. Il est cependant moins utilisé *per os* que le sulfate de morphine.

4.3.1 Médicament commercialisés en France

MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER : solution buvable dosée à 10mg/10ml et à 20mg/10ml

4.3.2 Indications de l'AMM

« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

4.4 Oxycodone

L'oxycodone est un opioïde fort hémi-synthétique dérivé de la thébaine, un alcaloïde entrant dans la composition de l'opium.

Il diffère de la thébaine par l'ajout d'un groupement hydroxyle en position 14 et par la transformation du groupement éther en groupement cétone en position 6.

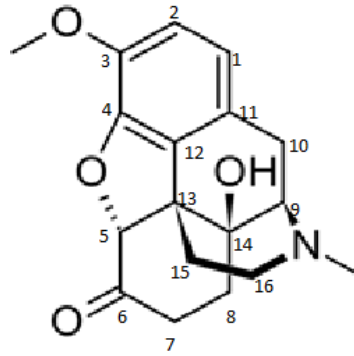


Figure 10 : Structure chimique de l'oxycodone (19)

4.4.1 Pharmacodynamie

Relation structure activité : L'oxycodone diffère de la morphine par son groupe hydroxyle sur le carbone 14, par l'ajout d'un méthyle sur le groupement OH, par l'hydrogénation de la double liaison en position 7 et 8 et par l'oxydation de l'alcool en cétone.

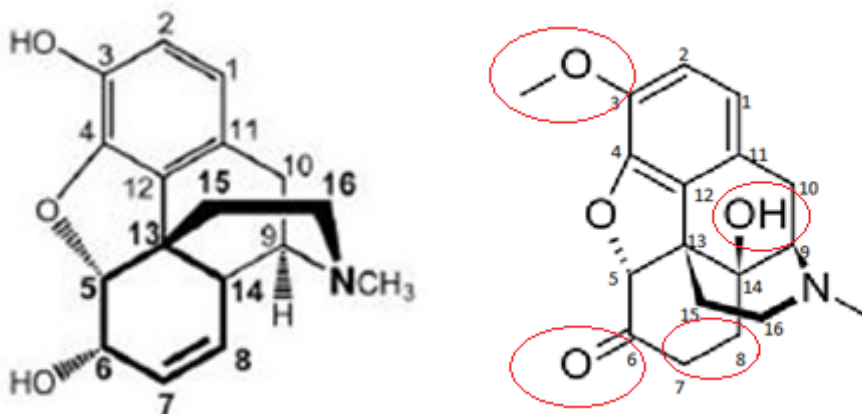


Figure 11 : structure chimique de la morphine et de l'oxycodone

Ces modifications confèrent à l'oxycodone une plus grande lipophilie, ce qui facilite le passage de la BHE.

L'ajout du groupement méthyle diminue la puissance par rapport à la morphine, mais les 3 autres modifications augmentent fortement la puissance de l'oxycodone. L'oxycodone a donc une activité supérieure à la morphine à dose égale (activité 1 à 2 fois supérieure)

L'oxycodone présente une affinité pour les récepteurs μ , δ , et κ semblables à la morphine.

4.4.2 Pharmacocinétique

L'oxycodone par voie orale a une biodisponibilité de l'ordre de 87%, ce qui est relativement élevé comparé à la morphine par voie orale (20 à 30%). Sa liaison aux protéines est de 45%

Le métabolisme de l'oxycodone est principalement intestinal et hépatique. Ses métabolites sont la noroxycodone, l'oxymorphone, la noroxymorphone ainsi que plusieurs glucuronides.

L'oxycodone est transformé au niveau du cytochrome p450 en noroxycodone et oxymorphone. Ces derniers sont ensuite transformés en noroxymorphone.

La noroxymorphone passe très peu la barrière hématoencéphalique ce qui lui confère une activité antalgique centrale quasiment nulle. Cela signifie que le risque d'intoxication en cas d'accumulation de ce métabolite est très faible.

4.4.3 Médicaments commercialisés en France

Formes à libération prolongée	Formes à libération immédiate
<u>Oxycontin</u> ® LP comprimé pelliculé 5/10/15/20/30/40/60/80/120 mg	<u>Oxynorm</u> ® gélules 5/10/20 mg <u>Oxynormoro</u> ® cp orodispersible 5/10/20 mg <u>Oxynorm</u> ® solution buvable 10 mg/ml (rétrocession hospitalière seulement)

Tableau 2 : Médicaments à base d'oxycodone per os commercialisés en France

4.4.4 Indications de l'AMM

L'indication a été modifiée en 2012. Elle ne concernait auparavant que les « douleurs chroniques d'origine cancéreuse » pour l'Oxycontin® LP et les « douleurs d'origine cancéreuse » pour Oxynorm® et Oxynormoro®.

Le libellé de l'AMM de toutes les spécialités a été modifié: « Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse ». L'indication de l'AMM de l'oxycodone par voie orale ne précise pas qu'il doit être utilisé seulement en 2^{ème} intention. Il peut donc être utilisé en première intention dans le traitement de la douleur.

La nouvelle AMM a fait l'objet d'une nouvelle demande de remboursement étendue aux douleurs non cancéreuses. Après avis de l'HAS (20), le remboursement a été étendu aux douleurs aiguës post-opératoires et aux douleurs chroniques sévères neuropathiques. Cependant le Service Médical Rendu est considéré insuffisant par l'HAS pour les douleurs chroniques non cancéreuses, ainsi l'oxycodone n'est remboursé par la Sécurité Sociale que dans les indications suivantes :

- douleurs cancéreuses aiguës ou chroniques
- douleurs chroniques neuropathiques
- douleurs aiguës post-opératoires.

4.4.5 *Avantage*

L'oxycodone est une alternative intéressante dans la « rotation des opioïdes ». Cette dernière sera détaillée plus loin. Contrairement à la morphine, ses métabolites sont inactifs. Il y a donc moins de risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale et moins de risque d'effets indésirables graves (dépression respiratoire...) en cas de surdosage. De plus l'oxycodone entraînerait moins de nausées et de prurit que la morphine. (21)

4.4.6 *Inconvénients*

Son prix est légèrement plus élevé que la morphine à dose équianalgésique pour les formes LP. Cependant le prix est pratiquement identique à dose équianalgésique pour la forme à libération immédiate.

	Prix de revient de 28 unités en forme à libération prolongé
Sulfate de morphine LP 60mg (Skenan®)	36€30
Oxycodone LP 30mg (Oxycontin®)	42€33
Hydromorphone LP 8mg (Sophidone®)	49€42

Tableau 3 : Tableau comparatif des prix des médicaments per os à libération prolongée

	Prix de revient de 14 unités en forme à libération immédiate
Sulfate de morphine	Sevredol® 10mg : 3€31 Actiskenan® 10mg : 3€09
Oxycodone	Oxynorm® 5mg : 3€55
Hydromorphone	Pas de forme à libération immédiate en France

Tableau 4 : Tableau comparatif des prix de revient des médicaments per os à libération immédiate

L'état des connaissances et le recul sur l'utilisation de la molécule sont moins importants que pour la morphine. Cependant l'Oxycontin® a eu sa première AMM en France en 2000, ce qui lui confère tout de même un recul d'une quinzaine d'années. Les inconvénients de l'oxycodone par rapport à la morphine sont donc assez relatifs.

4.5 Hydromorphone

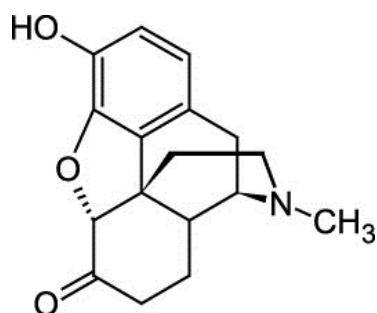


Figure 12 : Structure chimique de l'hydromorphone (22)

4.5.1 Pharmacodynamie

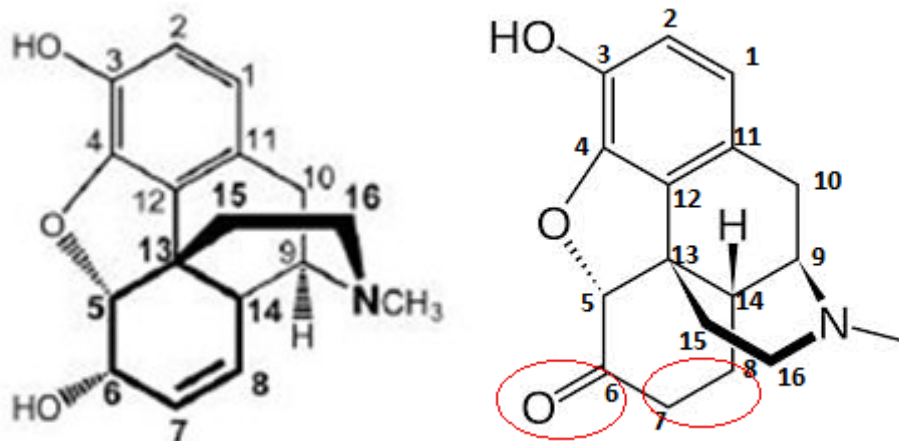


Figure 13 : Structure chimique de la morphine et de l'hydromorphone

L'hydromorphone, commercialisé sous forme de chlorhydrate d'hydromorphone, est un dérivé de la morphine ayant subi une hydrogénation de la double liaison en position 7 et 8 et une oxydation de l'alcool en cétone.

Sa puissance est 7,5 fois supérieure à la morphine. Ses effets pharmacologiques sont sensiblement les mêmes que ceux de la morphine. Elle est agoniste pur des récepteurs μ , κ , et δ .

4.5.2 Pharmacocinétique

Par voie orale, l'hydromorphone a une absorption de 60%, une liaison aux protéines plasmatiques de 8 à 19%. Sa biodisponibilité orale est de 35 à 60% (plus que la morphine).

Le délai d'action est de 15 à 30 minutes pour une forme à libération immédiate et 30 à 60 minutes pour une forme à libération prolongée. Le délai d'action de l'hydromorphone est plus court que celui de la morphine, et sa durée d'action (2,5h) est beaucoup plus courte que celle de la morphine.

L'hydromorphone est éliminée après métabolisation par glucuro-conjugaison, le métabolite principal étant l'hydromorphone-3-glucuronide, qui est inactif. D'après une étude rétrospective menée en 2001 par une unité de soins palliatifs au Royaume Uni, l'hydromorphone serait mieux tolérée et le risque de surdosage serait moins grand que la

morphine en cas d'insuffisance rénale. (23) Elle est excrétée dans les urines sous forme glucuronidée (30%) et sous forme inchangée (6%)

4.5.3 Avantages

L'hydromorphone est une molécule de premier ordre dans la rotation des opioïdes, notamment en cas d'insuffisance rénale comme nous l'avons vu dans le paragraphe ci-dessus.

4.5.4 Inconvénients

Le prix du traitement est un peu plus élevé que la morphine par voie orale (Tableaux n°3 et 4). Pour exemple, en 2014, à doses équivalents, 14 gélules de Skénan® LP 60mg coutent 18,15€ contre 24,71€ pour 14 gélules de Sophidone® LP 8mg. Cette différence de prix, quoi que faible, est à prendre en compte dans le choix du traitement. Cependant, la différence de prix n'est pas rédhibitoire à l'utilisation de l'hydromorphone vu son intérêt chez l'insuffisant rénale.

L'hydromorphone n'est pas commercialisée en France sous forme à libération immédiate à cause de sa très courte durée d'action. Elle ne peut donc être utilisée qu'en traitement de fond.

4.5.5 Médicaments commercialisés en France

Seule la forme à libération prolongée existe en France depuis 1998 sous la forme Sophidone® LP en boîtes de 14 gélules et dosées à 4mg, 8mg, 16mg, et 24mg.

4.5.6 Indication de l'AMM

« Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts. Il se place en traitement de 2^{ème} intention dans l'arsenal thérapeutique. »

4.6 Cas de la méthadone

La méthadone, par voie orale, a l'AMM en France pour le traitement substitutif de la dépendance aux opiacées, mais pas pour le traitement de la douleur.

Il faut cependant noter qu'elle est utilisée par voie orale, hors AMM, en dernier recours après échec des autres opioïdes, dans les « douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte », selon les recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé). (24) (25)

Elle sera détaillée dans le chapitre ETATS-UNIS où elle est plus largement utilisée comme antalgique.

5 Morphiniques par voie sous-cutanée et intraveineuse

L'injection, qu'elle soit sous-cutanée ou intraveineuse, consiste en une effraction à travers la peau, voir les veines. C'est une méthode invasive, elle est plus contraignante que la voie orale (difficulté de faire de l'ambulatoire), il y a un risque de réaction au site d'injection, et le risque d'infection est important. C'est pourquoi elle n'est pas utilisée quand les autres voies sont possibles et suffisantes.

Cependant la voie injectable présente plusieurs avantages par rapport à la voie orale. Tout d'abord le délai d'action est très court, notamment lors d'injections intraveineuses, ce qui permet un soulagement rapide de la douleur. Ensuite la biodisponibilité est supérieure car on évite l'effet de premier passage hépatique qui entraîne la métabolisation d'une plus ou moins grande partie du médicament. Par exemple la dose de morphine à administrer en sous-cutanée équivaut à la moitié de la dose de morphine par voie orale et la dose de morphine à administrer en intraveineuse équivaut à un tiers de la dose de morphine par voie orale. De plus, la voie injectable est très utile quand la voie orale ne peut être utilisée (personne inconsciente, incapacité à déglutir, molécules subissant un important premier passage hépatique). Enfin la voie injectable permet un soulagement rapide de la douleur.

L'injection intraveineuse doit se faire avec un débit très lent, par pompe ou en perfusion. En effet une injection trop rapide de morphine (ou d'oxycodone) en IV risque de provoquer une dépression respiratoire.

L'injection sous-cutanée se fait soit en bolus toutes les 4 heures soit en perfusion sur site injectable. Pour l'injection sous-cutanée, il y a un délai d'action d'une heure pour avoir l'effet maximal.

La PCA (Patient Control Analgesia) est une technique d'injection intraveineuse qui consiste en une pompe à morphine contrôlée par le patient. C'est le patient qui décide de l'injection à l'aide d'un bouton pression relié à la pompe. C'est une bonne alternative qui permet au patient de maîtriser lui-même la douleur en choisissant la quantité et la fréquence d'injection de la morphine. Le fait que le patient ait directement accès à la pompe sans devoir attendre un soignant raccourcit fortement le délai avant le soulagement. De plus cela évite une injection inutile à certains moments où la douleur n'est pas ou peu présente. Avec

cette technique le patient est moins somnolent et la qualité de vie est améliorée. Cette technique est utilisée dans les douleurs post opératoires et dans les douleurs cancéreuses.

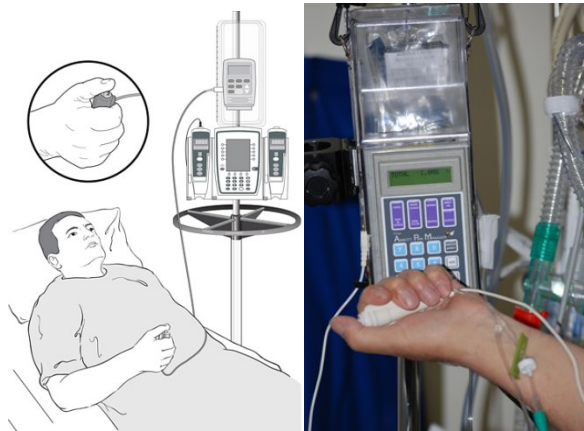


Figure 14 : la technique PCA (26)

5.1 Sulfate de morphine

Il est décrit plus haut dans la partie « voie orale ».

5.1.1 Médicaments commercialisés en FRANCE

Sulfate de morphine LAVOISIER[®] en ampoules de 1 mg/ml et 50 mg/ml.

5.1.2 Indications de l'AMM

Ampoules de 1mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Ampoule de 50 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.

5.2 Chlorhydrate de morphine

Il est décrit plus haut dans la partie « voie orale ».

5.2.1 Médicaments commercialisés en FRANCE

Morphine Lavoisier® 10mg /ml (ampoules de 1ml) ; 20mg/ml (ampoules de 1 et 5ml)

Morphine Cooper ®10mg/ml (ampoules de 1 et 2 ml)

Morphine Aguettant® 10mg/ml (ampoules de 1, 5, et 10ml)

Morphine Aguettant® 20mg/ml (ampoules de 1 et 10ml)

Morphine Aguettant® 40mg/ml (ampoules de 10ml)

Morphine Renaudin® 1, 10, 20, et 40mg/ml (ampoules de 1et 10mL)

5.2.2 Indications de l'AMM

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

5.3 Oxycodone

Il est décrit plus haut dans la partie « voie orale ».

5.3.1 Médicaments commercialisés en FRANCE

Oxynorm® 10mg/ml (ampoules de 1,2 et 20ml)

Oxynorm® 50mg/ml (ampoules de 1ml)

Ces deux spécialités ne sont pas disponibles en pharmacie de ville et ne sont donc pas remboursées par la Sécurité Sociale.

5.3.2 Indication de l'AMM

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

5.4 Fentanyl

Il est principalement utilisé dans l'anesthésie de moyenne, courte ou longue durée ; Il peut cependant être utilisé hors AMM dans l'analgésie en dernier recours dans le cadre de la rotation des opioïdes. Il sera détaillé plus loin dans les voies transdermiques ou il est largement utilisé.

Le fentanyl injectable n'est pas disponible en pharmacie de ville. Il est seulement disponible à l'hôpital.

Fentanyl 100µg/ml JANSSEN® et Fentanyl 100µg/ml MYLAN®

Fentanyl 500µg/ml JANSSEN® et Fentanyl 500µg/ml MYLAN®

5.5 Buprénorphine

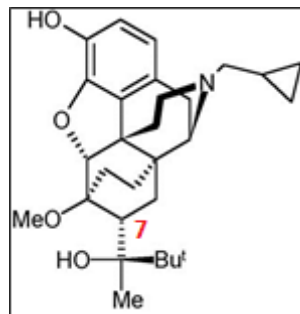


Figure 15 : Structure chimique de la buprénorphine (27)

5.5.1 Pharmacodynamie

La buprénorphine est une molécule héli synthétique issue d'un des alcaloïdes de l'opium, la thébaïne. C'est une molécule très lipophile de par ses groupements apolaires sur l'azote et sur le carbone 7. Elle passe donc très bien à travers les membranes.

La buprénorphine a une activité agoniste-antagoniste qui résulte sans doute de la chaîne alkyle qui substitue l'azote. La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu (μ). Elle se fixe aussi sur les récepteurs kappa mais est inactive sur ces derniers. C'est donc un antagoniste des récepteurs kappa.

La buprénorphine a un effet plafond, c'est-à-dire qu'au-dessus d'une certaine quantité (16 à 32 mg), l'efficacité antalgique n'augmente plus avec l'augmentation de la dose. En pratique ce plafond est rarement atteint car les effets indésirables limitent l'augmentation de la dose bien avant d'atteindre la dose plafond. (28)

Elle a une action 60 fois plus puissante à la morphine. (29)

5.5.2 Pharmacocinétique (30)

Le délai d'action est de 10 à 15 minutes par voie intra veineuse et 15 à 25 minutes par voie IM ou SC (31). Sa liaison aux protéines est de 96% (liaison à l'alpha et la beta globuline). Grace à sa forte lipophilie, le volume de distribution est important.

La buprénorphine a une très forte affinité pour les récepteurs μ . Sa dissociation des récepteurs est donc très lente, en conséquence sa durée d'action est supérieure à sa demi-vie d'élimination, et est de l'ordre de 37 heures.

De plus, en association avec d'autres morphiniques, son affinité pour les récepteurs est telle qu'elle n'est pas déplacée par les autres morphiniques. Par exemple, son affinité pour les récepteurs est 50 fois supérieure à l'affinité de la morphine pour les récepteurs. Cela explique pourquoi les morphiniques sont inactifs en présence de buprénorphine.

La buprénorphine est métabolisée par voie hépatique, elle subit une 14- N- désalkylation et une glycuconjugaison par le cytochrome P450 3A4. Elle est éliminée à 80 % par les fèces (excrétion biliaire). (32) (33)

5.5.3 Avantages

Elle est intéressante en cas d'insuffisance rénale du fait de son élimination essentiellement intestinale.

Il y a un faible niveau de dépendance physique qui s'expliquerait par un temps très long d'occupation des récepteurs par la buprénorphine.

5.5.4 Inconvénients

La sédation, les nausées et vomissements en début de traitement sont plus fréquemment retrouvés qu'avec la morphine. (31) La dépression respiratoire est égale à celle engendrée par la morphine et il y a un risque de prurit et de problèmes cutanés légèrement supérieur qu'avec avec la morphine. De plus, les antagonistes ne peuvent pas ou peu déloger la buprénorphine de ses récepteurs, En cas de surdosage, les antidotes seront donc peu efficaces.

5.5.5 Médicaments commercialisés en France

Temgesic® 0,3 mg/ml solution injectable (ampoules de 1ml) boite de 10

Ce médicament n'est pas disponible en pharmacie de ville, seulement en pharmacie hospitalière.

NB : La forme sublinguale de la buprénorphine est étudiée plus loin dans la voie transmuqueuse.

5.5.6 Indication de l'AMM

« Douleurs intenses nécessitant une antalgie rapide et efficace »

5.6 Etude sur l'hydromorphone par voie intraveineuse

L'hydromorphone en intraveineuse n'est pas commercialisée en France. Cependant, une étude a montré que l'hydromorphone pouvait être une bonne alternative à la morphine dans le traitement d'urgence, d'autant plus que l'hydromorphone entraîne peu de prurit par rapport à la morphine. (34)

6 Morphiniques par voie intramusculaire : exemple de la péthidine

La voie intramusculaire n'est pas la voie de référence des voies injectables, l'injection est souvent assez douloureuse, il y a un risque d'hématome au site d'injection, et le délai d'action est plus long que par voie intraveineuse.

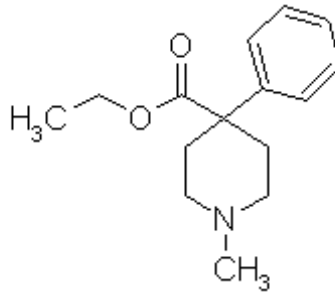


Figure 16 : Structure chimique de la péthidine (35)

6.1 Pharmacodynamie

La péthidine est un opioïde de synthèse dérivé de la pipéridine. Elle était très utilisée au 20^{ème} siècle ; elle était même l'antalgique référence avant la morphine parce que l'on pensait qu'elle entraînait moins de dépendance, ce qui fut démenti plus tard. Elle fut peu à peu remplacée par la morphine du fait notamment de la découverte de ses nombreux effets indésirables.

La péthidine a une activité morphinomimétique par sa fixation sur les récepteurs μ , κ , et δ . Elle a aussi une activité anticholinergique faible (muscarinique) et histaminique. L'activité histaminique explique sa mauvaise tolérance par injection (risque de réaction allergique au site d'injection).

Elle a aussi une action anesthésiante, antispasmodique et ionotrope négative.

6.2 Pharmacocinétique

La péthidine est métabolisée en norpéthidine (métabolite principale) qui est éliminée par les urines.

La péthidine est utilisée en France seulement en injection intramusculaire ou intraveineuse lente.

6.2.1 *Avantage*

Le risque de constipation est fortement diminué par rapport à la morphine.

6.2.2 *Inconvénients*

La péthidine présente beaucoup de contre-indications. Son utilisation prolongée est déconseillée en raison du risque d'accumulation de norpéthidine, qui est un métabolite aux propriétés convulsivantes.

6.2.3 *Médicaments commercialisés en France*

Péthidine RENAUDIN® solution injectable 100mg/2ml

6.2.4 *Indication de l'AMM*

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), le service médical rendu est considéré comme faible, ainsi depuis 2012 le remboursement de la péthidine par la Sécurité Sociale a été diminué à 15%. Sa durée maximale de prescription est de 7 jours.

7 Morphiniques par voie transdermique

7.1 Fentanyl

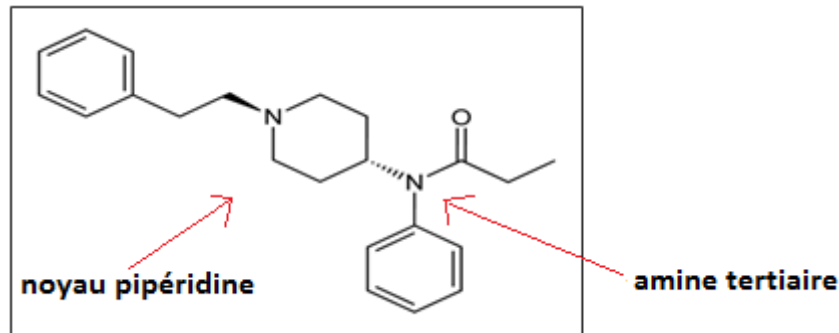


Figure 17 : Structure chimique du fentanyl (36)

7.1.1 Pharmacodynamie

Le fentanyl est une molécule contenant un noyau pipéridine. Il est, avec la péthidine, une exception de structure en comparaison avec les autres dérivés des opioïdes. Son action antalgique serait expliquée par une rigidité du cycle pipéridine grâce à la présence de l'amine tertiaire. Cette rigidité du cycle limiterait les changements de conformation et permettrait au cycle pipéridine d'avoir dans l'espace une disposition similaire à la morphine ; d'où son affinité pour les récepteurs morphiniques (37)

Il a une activité importante grâce à la substitution de l'azote, son effet analgésique est 100 fois supérieur à la morphine.

Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs μ et δ . Il a une très forte affinité pour les récepteurs μ . Sa constante d'affinité est de 1,6 alors que celle de la morphine est de 5,7. Or plus l'affinité pour le récepteur est grande, plus la constante d'affinité est petite. Le fentanyl est 3.5 fois plus affine que la morphine pour le récepteur μ . En revanche il ne se fixe pas sur les récepteurs κ

Le fentanyl a une structure très lipophile, ce qui lui permet un très bon passage des membranes (notamment la BHE) et donc une bonne répartition dans les différentes parties

du corps. En comparaison à la morphine, son potentiel de passage de la BHE est 156 fois plus élevé. (38)

Cependant, le fentanyl a une très mauvaise biodisponibilité par voie orale, il n'existe donc pas par voie orale.

7.1.2 Pharmacocinétique

Absorption : elle dépend de la voie d'administration. Du fait de son faible poids moléculaire et de sa haute lipophilie, il a une bonne diffusion à travers la peau et peut donc être utilisé par voie transdermique. Le fentanyl a aussi une très bonne absorption par voie transmuqueuse. La voie per os n'est pas idéale du fait de la destruction importante du produit lors du premier passage hépatique.

Distribution : Le fentanyl, après absorption est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 80%.

Métabolisation : Il existe une N- et O- désalkylation au niveau hépatique par le cytochrome P450 (iso enzyme 3A4). Le norfentanyl est son métabolite principal, et il est inactif.

Élimination : le fentanyl est essentiellement éliminé sous forme inactive (norfentanyl). Seul 10% de la dose est éliminée sous forme active (fentanyl). L'élimination est principalement rénale (75%) et un peu intestinale.

7.1.3 Avantages

Par rapport à la morphine par voie orale, le fentanyl étant éliminé principalement sous forme inactive, il y a moins de risque de surdosage chez les personnes insuffisantes rénales ou hépatiques.

De plus, la constipation avec le fentanyl par voie transdermique serait moins importante qu'avec la morphine. (39)

7.1.4 Inconvénients

Effets indésirables les plus fréquents : désorientation, dysgueusie, étourdissements, somnolence, céphalées, prurit, vertiges, rougeurs, bouffées de chaleur, nausées, vomissements et hyperhydrose. En plus de ces effets indésirables classiques, le fentanyl a l'inconvénient de se stocker dans les graisses, et ainsi d'entraîner un relargage tardif et imprévisible de principe actif. Cette caractéristique rend difficile l'utilisation du fentanyl chez les personnes obèses.

7.1.5 Forme transdermique

Les critères de lipophilie et de masse moléculaire du fentanyl, ainsi que sa puissance (faible quantité de principe actif nécessaire), en font un candidat idéal pour la forme transdermique.

La voie transdermique est une voie intéressante, il n'y a pas de destruction de principe actif par les enzymes intestinales et pas de premier passage hépatique. La biodisponibilité est donc très bonne (96%). De plus, elle permet l'utilisation de principes actifs qui ne passent pas la barrière intestinale. C'est le cas ici du fentanyl.

La voie transdermique présente quelques inconvénients. Tout d'abord, le délai d'action du dispositif transdermique, environ 12 heures, oblige le soignant à administrer un dérivé morphinique sous une autre forme en attendant que le dispositif transdermique agisse. La difficulté est de bien doser la prise relais d'antalgique pour éviter le surdosage lorsque le fentanyl contenu dans le dispositif transdermique va commencer à agir.

Ensuite, du fait de sa diffusion lente à travers la peau, si le patch est retiré, cela n'arrête pas pour autant la diffusion du principe actif. Cela peut être problématique en cas de surdosage ; De plus il y a une variabilité de diffusion du principe actif en fonction de la température corporelle, de l'épaisseur de la peau et de la sudation. Il peut aussi y avoir des réactions cutanées à l'endroit de la pose du patch (allergie à l'adhésif par exemple dans 3% des cas) et un décollement de ce dernier.

7.1.6 Dispositifs transdermiques classiques

Les dispositifs transdermiques permettent une diffusion passive lente à travers la peau du principe actif pendant 72 heures. Il existe deux types de dispositifs, les dispositifs transdermiques réservoirs et les dispositifs transdermiques matriciels. Le dispositif transdermique réservoir contient une membrane semi perméable séparant la peau du fentanyl, lui-même contenu dans un liquide ou un gel. Cette membrane permet une diffusion progressive et uniforme de principe actif (cinétique d'ordre zéro). Les dispositifs transdermiques matriciels sont plus élaborés, le principe actif est contenu dans une matrice de polymères, adhésive ou non. Dans ce cas c'est la peau qui contrôle la libération du principe actif et permet une diffusion uniforme de principe actif ; Ce dernier conditionnement est plus sûr, il évite la fuite de principe actif si le patch est coupé. De plus son détournement par les toxicomanes est plus difficile car le principe actif est mélangé à la matrice, il est donc difficile de l'extraire. Aujourd'hui la plupart des dispositifs transdermiques de fentanyl sont des formes matricielles. (Durogesic D-Trans® et ses génériques). Les dispositifs transdermiques de fentanyl ont une durée d'action de 72 heures, ils sont donc à changer tous les 3 jours. (40)

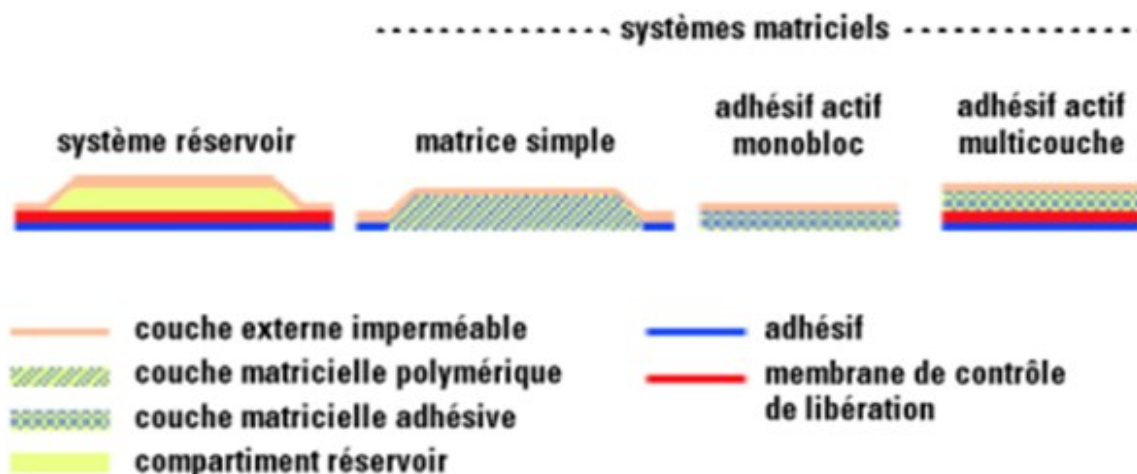


Figure 18 : Schémas des différents systèmes transdermiques (41)

7.1.7 Médicaments commercialisés en France

DUROGESIC® 12µg, 25µg, 50µg, 75µg, et 100µg, et ses génériques

MATRIFEN® 12µg, 25µg, 50µg, 75µg, et 100µg

7.1.8 Indications de l'AMM

L'AMM « Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables » a changé en mars 2008 et est devenue : « Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes »

Ainsi le fentanyl peut être utilisé dans les douleurs cancéreuses et non cancéreuses.

Il a été fait une demande d'extension de remboursement pour la nouvelle AMM en 2008. Cette dernière a été refusée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) à cause du manque d'études existantes sur l'utilisation du fentanyl patch dans la douleur non cancéreuse. Le Durogesic® n'est donc remboursé que dans l'indication « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ». (42)

7.1.9 Aspect réglementaire

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont obligatoirement prescrits sur une ordonnance sécurisée, rédigée en toutes lettres pour une durée maximum de 28 jours avec une délivrance fractionnée à 14 jours.

7.1.10 Cas du dispositif transdermique iontophorétique

En 2006, arrivait sur le marché un système de patch iontophorétique : Ionsys®. Le principe iontophorétique est la diffusion accélérée à travers la peau d'un principe actif chargé grâce à l'application d'un champ électrique. (29)

Ce dispositif transdermique, au contraire d'un dispositif transdermique classique qui diffuse de manière continue, libérait le fentanyl seulement à la demande du patient.

Il s'agissait d'un dispositif transdermique dont la libération de fentanyl (40µg/dose) se faisait par auto contrôle du patient en appuyant sur un bouton situé sur ce dispositif.

Il était principalement utilisé dans les douleurs aiguës post opératoires. Selon l'HAS il n'apportait pas d'ASMR par rapport à la morphine injectable autocontrôlée.

Ce dispositif a été retiré du marché en 2008 par le laboratoire qui l'a mis au point, Janssen-Cilag. Ce retrait a fait suite à la découverte de traces de corrosion sur un composant dans un lot d'Ionsys®. Le laboratoire n'a pas voulu prendre le risque que le fentanyl se libère tout seul du patch sans que le patient ne l'ait demandé. Il ne sera pas remis sur le marché tant que l'origine du problème de corrosion ne sera pas connue. (43)

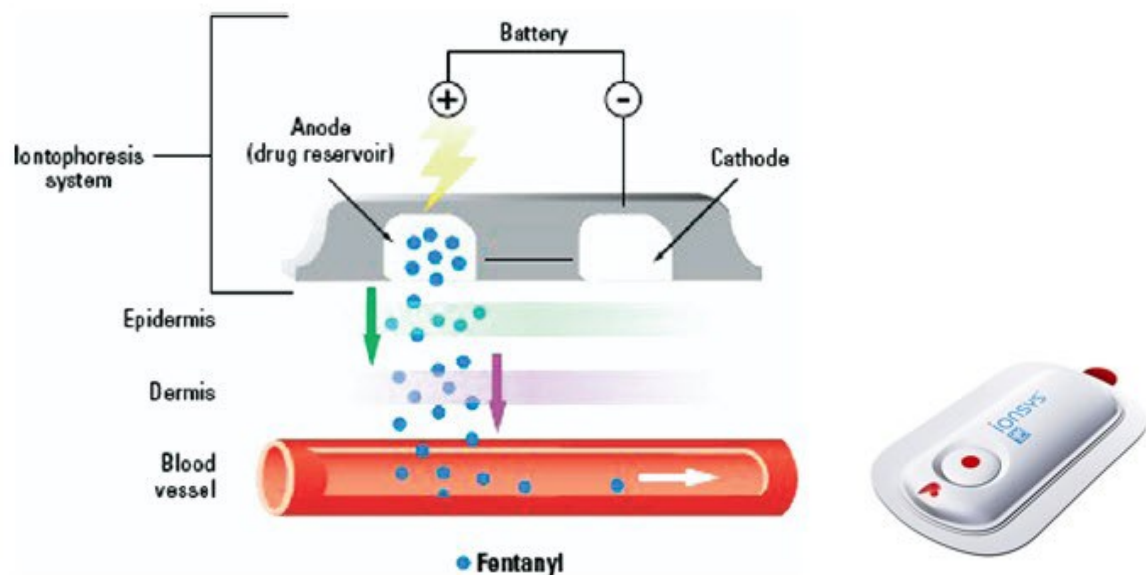


Figure 19 : Ionsys®, principe de diffusion du fentanyl (44),(45)

8 Morphiniques par voie transmuqueuse

8.1 Fentanyl

8.1.1 Utilisation dans le Traitement des Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)

Les accès douloureux paroxystiques n'ont pas encore de définition universelle stricte, celle-ci variant suivant les pays. Ils sont caractérisés par des pics de douleurs transitoires, d'installation soudaine (souvent moins de 3 minutes) et de courte durée (souvent moins de 30 minutes). Ils surviennent souvent plusieurs fois par jour, dans le cadre d'une douleur chronique déjà stabilisée par un traitement de fond. Ces douleurs sont d'intensité modérée à sévère. (46) (47)

L'HAS considère que cela concerne les patient traités au minimum par 60 mg par jour de morphine orale (ou 30 mg d'oxycodone, ou 8 mg d'hydromorphone, ou 25 µg de fentanyl transdermique) pendant au moins une semaine. (48)

Les douleurs de « fin de dose » ne sont pas considérées comme des ADP et justifient une modification du traitement de fond selon l'HAS. Les douleurs de fin de dose surviennent lorsque la dose de fond administrée est en partie éliminée et que la quantité active de principe actif restant n'est plus suffisante pour soulager la douleur. (33)

Pour le traitement des ADP, il existe donc des médicaments dont le délai d'action est très court et qui sont pris dès les premiers signes de douleur. Pour avoir le délai d'action le plus court possible, la voie transmuqueuse est idéale. En effet les muqueuses buccales et nasales étant très fortement vascularisées, le principe actif se retrouve très rapidement dans la circulation générale. Ces médicaments, tous à base de fentanyl, sont l'Abstral®, l'Effentora®, l'Actiq®, le Pecfent®, et l'Instanyl®.

Il faut faire une différence entre Abstral®, Effentora® et Actiq® d'une part et Pecfent® et Instanyl® d'autre part. Les premiers ont une voie d'administration mixte, à la fois transmuqueuse et *per os*. En effet bien que le but soit la voie transmuqueuse pour une action immédiate et un soulagement très rapide de la douleur, il y a toujours une partie qui passe au niveau intestinal.

D'autre part, il y a l'Instanyl® et le Pecfent® qui, eux, ont une diffusion transmuqueuse uniquement par les muqueuses nasales. Ces derniers sont intéressants lorsque la voie buccale est inutilisable.

8.1.2 Comprimés avec applicateurs buccaux : Actiq®

Actiq® est composé d'un bâtonnet au bout duquel est fixé le comprimé de citrate de fentanyl. Ce dernier se dissout et diffuse directement lorsqu'Actiq® est appliqué et frotté contre la joue.

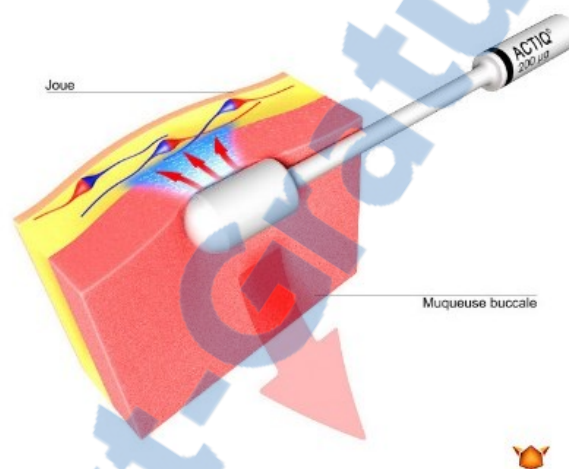


Figure 20 : L'Actiq® (49)

Lors de l'utilisation d'Actiq®, un quart du fentanyl passe par diffusion rapide à travers la muqueuse buccale, le reste est avalé avec la salive et passe lentement au niveau intestinal. Ce reste est détruit à 75% par le premier passage hépatique. Au total la biodisponibilité est d'environ 50%. La partie avalée avec la salive est donc responsable d'un pic de libération plus tardif de fentanyl.

8.1.3 Comprimés sublinguaux : Abstral®



Figure 21 : L'Abstral® (126)

Les comprimés sont placés sous la langue et le principe actif se dissout et passe directement au niveau des nombreux capillaires sanguins présents dans la bouche. Ils sont dosés de 100 à 800µg.

L'absorption du fentanyl à travers la muqueuse est d'environ 30 minutes, sa biodisponibilité est de 70%. Sa demi-vie est de 7 heures environ. L'excrétion se fait à 75% dans les urines.

8.1.4 Comprimés gingivaux : Effentora®



Figure 22 : comprimé d'Effentora® (50)

Les comprimés d'EFFENTORA® utilisent la technologie oravescent®. Lorsque le comprimé est appliqué contre la gencive humide, il se produit une effervescence qui libère le principe actif et entraîne des modifications ponctuelles du pH. L'augmentation du pH augmente la perméabilité de la muqueuse buccale au fentanyl et la diminution du pH permet une dissolution plus rapide du fentanyl. Tout ceci se traduit par une absorption très rapide du fentanyl et un délai d'action très court. (51) (52)

8.1.5 Film orodispersible : Breakyl®

Breakyl® est un film qui se positionne contre la joue afin que le produit soit dissout et diffuse directement à travers la muqueuse buccale. Ce film est composé de 2 faces, une face rose, contenant le fentanyl, qui est contre la muqueuse. Le fentanyl passe par diffusion passive au niveau de la muqueuse buccale. La face blanche est un film imperméable qui empêche que le fentanyl ne passe dans la salive et ne soit avalé. Sur la totalité du Breakyl®, 51% du fentanyl diffusent à travers la muqueuse buccale entraînant une action immédiate et 49% (dont un tiers seulement n'est pas détruit par le premier passage hépatique) passent au niveau intestinal et entraînent une action retardée. (52)

Pour l'utiliser, il convient de s'humidifier la joue avant de l'appliquer, le film doit rester contre la joue jusqu'à dissolution totale (15 à 30 min). Il est recommandé de ne pas boire dans les 5 premières minutes de l'application et de ne pas manger tant que le film n'est pas totalement dissout.

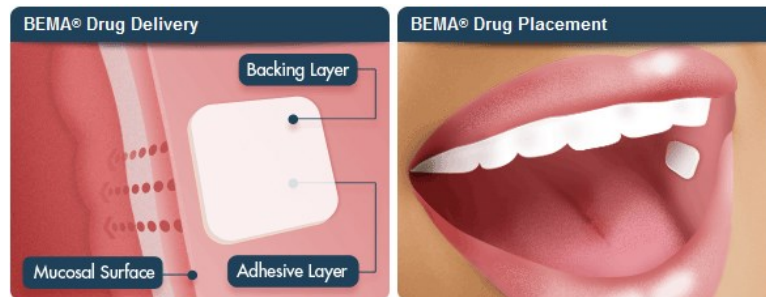


Figure 23 : Breakyl® (53)

8.1.6 Solution pour pulvérisation nasale : Instanyl®, Pecfent®

- Instanyl®

L'Instanyl® est un médicament qui agit par voie nasale, le produit est directement pulvérisé sur la muqueuse nasale et diffuse à travers celle-ci.



Figure 24 : Instanyl® (54)

- Pecfent®

La pulvérisation nasale de Pecfent® (pec pour pectine) se fait grâce à la technologie PecSys®. Il s'agit d'un système de gélification de la pectine contenue dans Pecfent® au contact des ions calcium de la muqueuse nasale.



Figure 25 : Pecfent® (128)

Lors de la pulvérisation, les fines gouttelettes se transforment en un gel qui tapisse les muqueuses du nez. Le gel contient le fentanyl qui diffuse de manière régulière et très rapide à travers la muqueuse. (55)

Les effets indésirables propres à cette forme sont l'épistaxis, la rhinorrhée, et l'inconfort nasal. (56) (57)

8.1.7 Recivit®

Depuis le 21/01/14, une autre spécialité est sortie sous le nom de Recivit®. C'est un comprimé sublingual dont la galénique est proche de l'Abstral®. Il existe sous cinq dosages différents : 67µg, 133µg, 267µg, 400µg, 533µg, et 800µg.

La biodisponibilité est environ 70%, la demi-vie est de 12 heures environ et l'élimination est principalement urinaire.

8.1.8 Indication de ces médicaments

Tous les médicaments à base de fentanyl, traitant les accès douloureux paroxystiques, ont la même indication d'AMM : « traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »

Cette indication limite donc largement l'utilisation de ces traitements d'action rapide. Cela empêche par exemple leur utilisation chez des personnes recevant des soins très douloureux (pansement d'escarres...) en l'absence de pathologie cancéreuse. De même, la condition que le patient reçoive déjà un traitement de fond pour avoir le droit d'utiliser ces médicaments, empêche toute utilisation dans la douleur aiguë en l'absence d'une douleur chronique.

8.1.9 Aspect réglementaire

Les médicaments à base de fentanyl traitant les ADP sont des stupéfiants prescrits sur une ordonnance sécurisée, et en toutes lettres. La durée maximale de prescription est de 28 jours avec un fractionnement à 7 jours, sauf mention contraire du prescripteur.

NOM	Actiq®	Effentora®	Abstral®	Instanyl®	Pecfent®	Breakyl®
Date AMM	2002	2008	2009	2009	2010	2011
ASMR SMR	3 Important	5 Important	5 Important	5 Important	5 Important	5 Important
FORME GALENIQUE	Comprimé avec applicateur buccal	Comprimé gingival	Comprimé sublingual	Solution pour pulvérisation nasale		Film oro dispersible
Dosages (par dose ou par comprimé)	200µg 400µg 600µg 800µg 1200µg 1600µg	100µg 200µg 400µg 600µg 800µg	100µg 200µg 300µg 400µg 600µg 800µg	50µg 100µg 200µg	100µg 400µg	200µg 400µg 600µg 800µg 1200µg
Délai d'action	5 à 15min	10 min	15min	10 min	10 min	5 min
Durée d'action	2 à 4 heures	2 heures	2 à 4 heures	1 heure	1 heure	Non connue
Prix d'une dose (remboursé à 60% par la Sécurité Sociale)	9,09€	7,13€	7,11€	7,67€	7,50€	6,99€

Tableau 5 : Tableau comparatif des différentes formes médicamenteuses contenant du fentanyl à libération immédiate (58)

8.2 Buprénorphine

La buprénorphine est commercialisée en France sous forme sublinguale. Le délai d'action est de 15 à 60 min. L'activité est maximale au bout de 2 à 3 heures et la durée d'analgésie est d'environ 8h. (33)

8.2.1 Médicament commercialisé en France

Temgesic® 0,2mg comprimé sublingual

Le Temgesic® a la particularité de ne pas faire partie des stupéfiants. Il est sur liste I et est assimilé stupéfiant. A la différence des stupéfiants, il peut être prescrit pour un an, et le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois.

8.2.2 Indication de l'AMM

« Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques »

NB : il existe d'autres spécialités contenant de la buprénorphine commercialisées en France, mais elles n'ont pas d'AMM dans le traitement de la douleur. Elles sont utilisées comme traitements substitutifs aux opiacés et sont plus fortement dosées que le Temgesic® (Subutex®, Suboxone® et leurs génériques dosés de 0,2 à 8mg).

9 Voie intrathécale et autres voies centrales

La voie intrathécale (=intrarachidienne, =spinale) consiste à injecter de la morphine directement au niveau du système nerveux central, dans le LCR (liquide céphalo rachidien), entre l'arachnoïde et la pie mère. On utilise le plus souvent une chambre implantable dans laquelle on injecte la morphine à l'aide d'un cathéter. La morphine arrive directement sur son site d'action, ainsi il n'y a ni premier passage hépatique ni perte de principe actif dans l'organisme. La morphine est donc beaucoup plus puissante par cette voie, c'est pourquoi la dose doit être fortement réduite.

Par exemple : une dose de 10 mg de morphine en intraveineuse équivaut en terme d'efficacité antalgique à 0,1 mg de morphine en intrathécale, d'après les recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (24)

Cette voie est à privilégier quand les opioïdes ne sont plus suffisamment efficaces par les autres voies, après rotation des opioïdes, et quand les effets indésirables des opioïdes ne sont plus contrôlés par les autres voies.

Une étude multicentrique a montré un meilleur soulagement de la douleur, une augmentation de la durée de vie, et une diminution des effets secondaires chez les patients ayant une douleur réfractaire, par pompe intrathécale, en comparaison de l'utilisation des morphiniques par voie classique. (59)

Les différentes molécules utilisées par cette voie sont : la morphine, la buprénorphine, et le fentanyl.

Il y a cependant des inconvénients à cette voie, en effet le risque de surdosage est important du fait de la faible quantité de principe actif à administrer. Elle nécessite donc une équipe spécialisée et une surveillance en continue. De plus, elle n'est pas pratique en traitement ambulatoire et il y a un risque de réaction au site d'injection et un risque d'infection.

Il existe d'autres voies permettant une injection de l'antalgique au plus proche de son site d'action :

La voie péridurale ou épidurale qui consiste en une injection dans l'espace péridural, c'est à dire entre le ligament jaune inter épineux et la dure-mère. Le fentanyl par voie péridurale est réservé aux anesthésistes et urgentistes et à certains cas de douleur ; Cette voie permet comme pour la voie veineuse de mettre en place une pompe contrôlée par le patient (PCEA : Analgésie Péridurale Contrôlée par le Patient). (60)

La voie intracérébroventriculaire par laquelle le produit est directement introduit au niveau de la corne antérieure du ventricule latéral cérébrale par un trou réalisé dans le crâne.

Il n'a pour l'instant pas été montré de différences significatives d'efficacité analgésique entre ces différentes voies. (61)

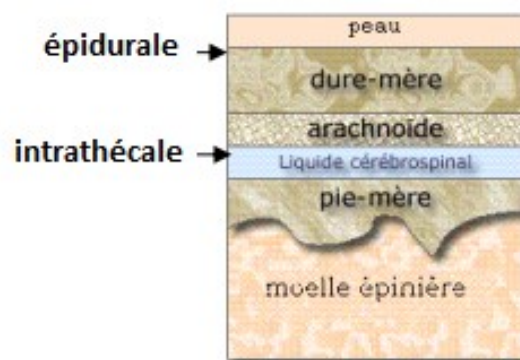


Figure 26 : Les différents sites d'injections centrales (62)

10 La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes est une pratique courante dans le traitement de la douleur intense, lorsque l'opioïde utilisé n'est plus en adéquation avec les besoins du patient.

La rotation des opioïdes consiste, pour une même personne, en un changement d'opioïde afin d'obtenir le meilleur rapport analgésie / effets indésirables, adapté à l'état physiopathologique du patient.

Comme il a été montré dans cette première partie, les différents opioïdes de palier III ont des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différents, ainsi que des effets indésirables variables. Ainsi, tel ou tel antalgique sera plus ou moins bien adapté à un

patient donné, en fonction des différentes caractéristiques de sa douleur et en fonction de son état général.

Par exemple, l'hydromorphone est plus indiquée chez le patient insuffisant rénal que le sulfate de morphine, car ce dernier est métabolisé en une molécule active qui risque de s'accumuler et de provoquer une dépression respiratoire s'il n'est pas éliminé. Un autre exemple : il est préférable, dans la mesure du possible de ne pas utiliser le fentanyl chez une personne obèse, car son accumulation dans les graisses rend son profil pharmacodynamique très difficile à apprécier. Il existe souvent de nombreux critères à prendre en compte par le médecin pour choisir l'antalgique ayant le meilleur profil pour le patient. (18)

Le phénomène de tolérance (diminution de l'efficacité du principe actif au fil du temps) peut être une autre raison de la rotation des opioïdes. En effet, il oblige à une augmentation de la dose et a, pour conséquence, une augmentation de certains effets indésirables dose dépendant (ex : la constipation, la somnolence...). Il s'agit ici de changer d'opioïde pour retrouver une analgésie correcte, avec des doses moins élevées de principe actif et donc des effets secondaires moins importants en théorie.

En conclusion, le choix d'un opioïde est aujourd'hui une décision qui doit être personnalisée en fonction de chaque patient, en prenant en compte tous les critères nécessaires à la meilleure analgésie possible.

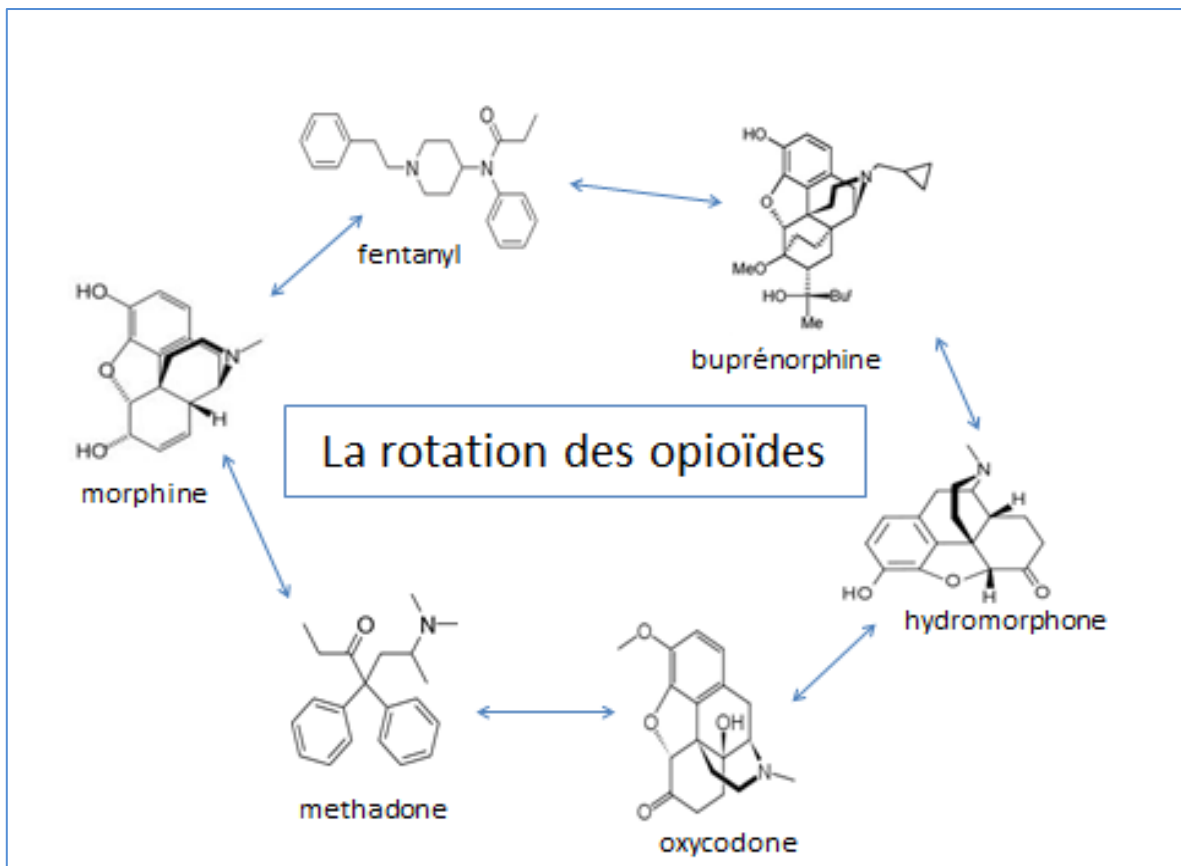


Figure 27 : Représentation schématique de la rotation des opioïdes

11 Antidote

11.1 Naloxone

La naloxone est un antagoniste pur compétitif des récepteurs μ , elle n'a pas d'activité pharmacologique. Son avantage est d'avoir une affinité plus grande que la plupart des morphiniques (excepté la buprénorphine) pour les récepteurs μ . Cela signifie que lorsque la naloxone et un autre dérivé morphinique sont présents en même temps au niveau des récepteurs, c'est principalement la naloxone qui se fixe aux récepteurs.

Cela permet à la naloxone, en cas d'intoxication aux opiacés, de se fixer à la place des opiacés sur les récepteurs. Cela entraîne une diminution des effets déresseurs respiratoires des opiacés (myosis, dépression respiratoire, coma). Elle agit donc comme un antidote. En thérapeutique elle est utilisée en cas de dépression respiratoire due à un surdosage accidentel ou non aux opiacés.

Son délai d'action est d'environ 30 secondes à 2 minutes par voie intraveineuse et 3 minutes par voie Intramusculaire ; sa durée d'action est de 15 à 45 minutes par voie intraveineuse et de 2 à 3 heures en intramusculaire.

Elle doit être utilisée seulement en cas d'urgence car son utilisation va inhiber immédiatement l'effet antalgique, et la douleur va réapparaître de manière brusque et intense. Elle va alors provoquer un syndrome de sevrage. (30)

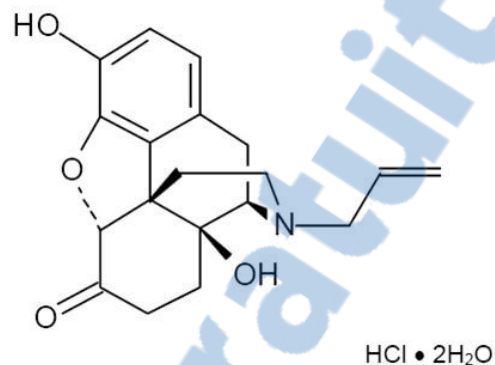


Figure 28 : Structure chimique de la naloxone (27)

11.2 Naltrexone

La naltrexone est aussi un antagoniste des récepteurs μ aux opioïdes. Elle n'est pas utilisée comme antidote, mais dans la désintoxication alcoolique. En effet la prise de naltrexone inhibe les effets de satisfaction que procure l'alcool. (30)

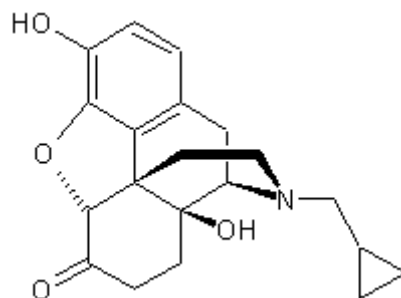


Figure 29 : Structure chimique du naltrexone (22)

Le tableau ci-après récapitule tous les produits à base de morphine et de dérivés de la morphine disponibles pour traiter les douleurs intenses en France.

<u>Molécule</u>	<u>Forme</u>	<u>Spécialité</u>
Sulfate de morphine	Comprimés à libération immédiate	Moscontin®/ Actiskenan®/ Sevredol®
	Comprimés à libération prolongée	Moscontin LP®/ Skénan LP®/ Kapanol®
	Solution buvable	Oramorph®
	Solution injectable	Morphine (sulfate) Lavoisier Morphine (sulfate) Renaudin
Chlorhydrate de morphine	Solution injectable	Morphine (chlorhydrate) Renaudin Morphine (chlorhydrate) Lavoisier Morphine (chlorhydrate) Aguetant Morphine (chlorhydrate) Cooper
oxycodone	Gélule à libération immédiate	Oxynorm® / Oxynormoro®
	Comprimé à libération prolongée	Oxycontin LP®
	Solution orale	Oxynorm®
	Solution injectable	Oxynorm®
Hydromorphone	Gélule à libération prolongée	Sophidone®
Péthidine	Solution intramusculaire	Péthidine Renaudin
buprénorphine	Comprimé sublinguale	Temgesic®
	Solution injectable	Temgesic®
Fentanyl	Dispositifs transdermiques	Durogésic®/ Matrifen®
	Comprimé sublingual	Abstral®/ Recivit®
	Comprimé avec applicateur buccal	Actiq®
	Film orodispersible	Breakyl®
	Comprimé gingival	Effentora®
	Solution pour pulvérisation nasale	Instanyl® / Pecfent®
	Solution injectable	Fentanyl Renaudin et autres laboratoires

Tableau 6 : formes galéniques disponibles pour les morphiniques de palier 3 en France

12 Stimulation magnétique transcrânienne

Les dérivés morphiniques sont les traitements de référence pour la douleur intense nociceptive. Pour les douleurs de type neuropathique, les traitements de références sont les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques. Au-delà des médicaments, Il existe bien d'autres méthodes pour traiter les douleurs intenses. La technique qui va être détaillée ci-dessous en exemple, est une technique très récente et innovante par son mécanisme d'action.

D'abord découverte et utilisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques, la stimulation magnétique transcrânienne est aujourd'hui utilisée pour ses propriétés antalgiques. Le mécanisme d'action précis de cette méthode dans le traitement de la douleur reste aujourd'hui mal connu, mais de nombreuses études ont montré une efficacité antalgique supérieure de la stimulation magnétique comparée au placebo dans les douleurs neuropathiques. Notamment, l'étude de « Lefaucheur *et al.* » en 2001 avec utilisation de la technique rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétée) sur le cortex moteur, a montré une diminution significative de la douleur dans les 8 jours suivant la séance.

12.1 Principe

Le champ magnétique est créé par le courant électrique alternatif rapide passant à travers une bobine. Il est envoyé à travers le crâne de manière non invasive. Ce champ électromagnétique ainsi créé traverse le crâne et induit un courant électrique dans les tissus, au niveau du cortex moteur. C'est ce courant qui a une action antalgique par modulation de l'excitabilité des neurones. (63)



Figure 30 : Représentation Schématique de la rTMS (64)

Dans le traitement de la douleur on utilise des impulsions magnétiques de manière répétée, c'est la rTMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée). Les paramètres optimaux de la rTMS sont encore à améliorer (fréquence du champ magnétique, nombre de stimulations par séance, fréquence des séances, site de stimulation...). L'étude réalisée par LEFAUCHEUR *et al.* laisse penser qu'à une fréquence de 10 Hz la rTMS est efficace sur la douleur. (65)

Cette technique innovante et non invasive est une solution intéressante dans le cas de douleurs non soulagées par les traitements classiques. La limite de cette technique est que le soulagement de la douleur est partiel et transitoire. L'action est visible dès la première séance et peut durer plusieurs jours. Cependant, pour une durée d'action plus longue, il faut des séances quotidiennes sur plusieurs semaines. (66)

Les effets indésirables sont peu nombreux, il faut cependant noter le risque de convulsions.

La rTMS a des contre-indications telles que les antécédents de convulsions, le port d'un pace maker, les antécédents d'hypertension intra crânienne, la présence d'objet magnétique ou métallique dans le crâne.

12.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La rTMS ne doit pas remplacer les traitements médicamenteux de la douleur neuropathique. Elle doit être utilisée en plus de ces traitements pour améliorer l'efficacité de ces derniers.

Cette technique est approuvée et est utilisée dans le traitement de la dépression résistante et des hallucinations auditives aux Etats-Unis et en Europe. Elle commence à être utilisée en France dans le traitement des douleurs neuropathiques et de certaines douleurs non neuropathiques comme la fibromyalgie. Elle est déjà développée pour cette indication dans une dizaine de centres en France, à Nantes notamment, et est remboursée par la Sécurité Sociale. (67)

Partie 2 : Utilisation des morphiniques aux États-Unis et en Allemagne

1 États-Unis

Les traitements morphiniques existant en France et vus dans la partie 1 sont présents aux États-Unis pour traiter la douleur de palier 3. Le fentanyl, par exemple, existe sous forme de dispositif transdermique, de bâtonnet, comprimé sublingual, film dispersible, spray sublingual... Il existe les mêmes formes galéniques qu'en France. En plus de toutes les formes vues dans la partie 1, il y a aux États-Unis de nombreuses autres formes médicamenteuses, formes galéniques, et molécules commercialisées. Elles seront détaillées ci-après.

1.1 Sulfate de morphine

Le sulfate de morphine existe sous différentes formes, la forme orale à libération immédiate ou à libération prolongée, la forme rectale (indisponible en France), et la forme injectable. De plus il existe en association avec le chlorhydrate de Naltrexone (EMBEDA®).

1.1.1 Association morphine/naltrexone

Le chlorhydrate de naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes. Il est bien absorbé par voie orale et sa demi-vie d'élimination est de 3 à 10 heures. A première vue, cette association est étonnante puisque la naltrexone risque de réduire les effets apportés par la morphine (analgésie, euphorie...). Il faut regarder de plus près la formulation pour comprendre l'intérêt de la naltrexone dans ce médicament. Les gélules contiennent des

granules de morphine à libération prolongée avec un noyau interne de naltrexone séquestrée. En effet la naltrexone est formulée pour ne pas être libérée si le médicament est utilisé normalement, c'est à dire par voie orale avec un verre d'eau sans croquer ni écraser les granules contenues dans la gélule. En revanche, si le comprimé est injecté (donc broyé, écrasé ou dissout), le noyau de naltrexone sera alors libéré et les effets recherchés par les toxicomanes (euphorie, plaisir...) seront quasiment nuls. Cette association a donc pour but de prévenir les mésusages de ce médicament. (68)

Pour réduire les abus de médicament aux Etats-Unis, Il existe d'autres formes, dites «physiquement inviolables, qui consistent en des comprimés qui résistent à la dissolution et à l'écrasement (c'est le cas pour l'oxycodone à libération contrôlée et l'oxymorphone à libération modifiée). Il existe aussi des formes auxquelles on ajoute un ingrédient d'aversion, par exemple on ajoute une molécule qui entraîne un inconfort nasal si le médicament est utilisé par voie nasale. (69)

Ces formulations préventives de l'abus et du détournement des antalgiques à des fins toxicomanes, aussi appelées ADF (Abus Deterrent Formulations), sont en plein essor aux États-Unis où les abus de médicaments morphiniques sont un vrai problème de santé publique. (70)

En France il existe un seul exemple de ses formes préventives des abus et détournements, c'est le Suboxone® (naloxone et buprénorphine), qui est un comprimé sublingual, utilisé dans le traitement de substitution aux opiacés. Dans cette forme, l'ajout de la naloxone permet de dissuader les patients de s'injecter le comprimé. L'injection du comprimé n'entraîne pas d'effets euphorisants et peut même induire un syndrome de sevrage.

Ces médicaments ayant des formulations inviolables sont donc peu développés en France pour les traitements antalgiques, alors qu'ils se développent de plus en plus aux Etats-Unis. Ce constat va de pair avec l'utilisation massive des antalgiques de palier III aux Etats unis alors qu'ils sont encore sous utilisés en France.

Sulfate de morphine seul					
Voie orale			Voie injectable	Voie rectale	
Libération immédiate		Libération prolongée		Solutions	
Comprimé ou gélule	Solution buvable	Comprimé ou gélule			
Sulfate de morphine en association avec le chlorhydrate de Naltrexone					
Voie orale					
		Libération prolongée			
		gélule			

Tableau 7 : Récapitulatif des différentes formes galéniques à base de morphine aux Etats-Unis

1.2 Oxycodone

L'oxycodone existe aux Etats-Unis sous la forme comprimé, solution orale et film enduit à libération prolongée. Ces formes administrées par voie orale existent aussi en France. Cependant il existe aux Etats Unis des associations médicamenteuses à base d'oxycodone qui n'existent pas en France.

1.2.1 Association Oxycodone/acétaminophène

Cette molécule est aussi déclinée en association avec un antalgique de palier 1, l'acétaminophène plus connu en France sous le nom de paracétamol. Cette association est conforme aux recommandations de l'OMS qui encourage l'association d'un palier 1 et d'un palier 3 dans le traitement de la douleur. En effet l'acétaminophène et l'oxycodone ont des modes d'actions très différents, ce qui les rend complémentaires dans la lutte contre la douleur. Cette association n'a pas d'effet synergique, elle a seulement un effet additif de l'action des deux molécules. En revanche l'acétaminophène couplé à un morphinique permet de diminuer la dose de ce dernier et donc de limiter les effets indésirables qui accompagnent sa prise. (60)

1.2.2 Association oxycodone/ acide acétylsalicylique

L'oxycodone existe aussi en association avec un anti-inflammatoire, l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine est un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant aussi une action antalgique périphérique, et anti pyrétique. Les effets secondaires de l'aspirine sont de type digestif (risque d'ulcération gastrique et d'hémorragies digestives), rénal (toxicité), dermatologique (syndrome de Reye), et hémorragique (action antiagrégant plaquettaire). L'action d'un AINS avec un opioïde a un effet synergique. C'est-à-dire que l'action additionnée des 2 molécules utilisées séparément est inférieure à l'action des 2 molécules utilisées ensemble. (60)

Les Etats-Unis ont donc beaucoup d'associations de molécules, tandis que la France n'en a aucune. Ces associations sont intéressantes pour faciliter la prise du traitement (il y a moins de comprimés à prendre). Elles permettent aussi une meilleure prise en charge de la douleur, par l'action complémentaire d'un antalgique de palier 1 et d'un antalgique de palier 3.

1.3 Hydromorphone

L'hydromorphone existe en comprimés à libération prolongée comme en France, Mais il y a aussi d'autres formes galéniques non commercialisées en France comme la solution orale à libération immédiate (Dilaudid®), la solution injectable (Dilaudid®), et la solution injectable concentrée (HP Dilaudid®).

Il est intéressant de noter qu'en France l'hydromorphone est un traitement de deuxième intention dans le traitement de la douleur sévère d'origine cancéreuse : « Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts » ; Tandis qu'aux Etats-Unis c'est un traitement de première intention : « Dilaudid® est indiqué pour le traitement de la douleur chez les patients ou l'utilisation d'un opioïde est appropriée »

1.4 Fentanyl

Le fentanyl existe aux Etats-Unis sous les mêmes formes qu'en France :

- Fentanyl sous forme transdermique
- Fentanyl sous forme transmuqueux
- Fentanyl sous forme injectable

1.5 Méthadone

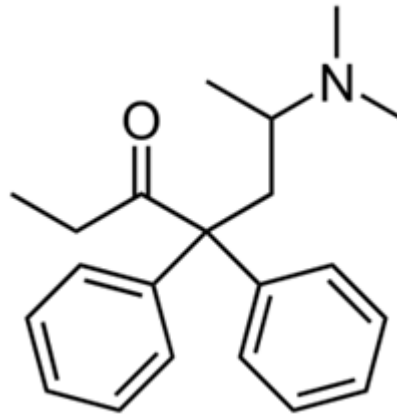


Figure 31 : Structure chimique de la méthadone (22)

1.5.1 Pharmacodynamie

La méthadone est un dérivé synthétique de la morphine qui n'a pas à première vue de similitude spatiale avec la morphine.

Une des théories de l'affinité de la méthadone pour les récepteurs aux opioïdes est la formation d'un « anneau virtuel stable » qui occuperait dans l'espace le même plan que le noyau pipéridine de la morphine. Cette conformation se fait grâce à la liaison hydrogène qui se forme entre l'azote et le groupement OH au sein même de la molécule de méthadone.
(37)

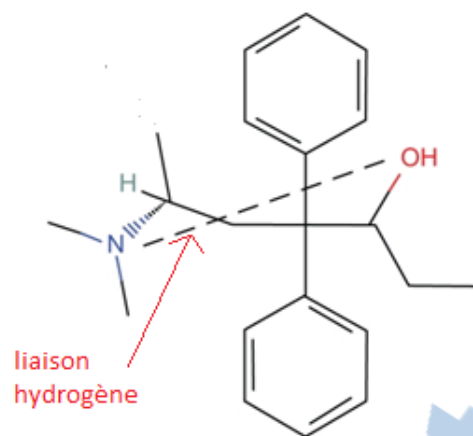


Figure 32 : Représentation de la liaison hydrogène intramoléculaire possible dans la molécule de méthadone.(37)

Ainsi la méthadone aurait dans l'espace une similitude de forme avec la morphine, entraînant une affinité pour les mêmes récepteurs.

La méthadone est administrée sous forme d'un mélange racémique de 2 énantiomères. Seul l'énantiomère lévogyre (R) est actif de par sa possibilité de configuration spatiale proche de la morphine.

1.5.2 Pharmacocinétique

L'absorption et la distribution dépendent de la voie d'administration. Par voie orale, la biodisponibilité est bonne (environ 85%).

La méthadone est une molécule fortement lipophile, ce qui explique son importante distribution et son accumulation possible dans certains tissus notamment le foie, les reins et les poumons. Au niveau sanguin, elle est liée à 90% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est de 8 à 59 heures et sa durée d'analgésie varie entre 4 et 8 heures. Il existe de grandes variations d'efficacité et d'élimination de la méthadone d'un individu à l'autre. Ces grandes différences seraient dues notamment à des différences interindividuelles de métabolisation de l'un ou l'autre des énantiomères. Il est donc important d'avoir une surveillance étroite (notamment par des dosages réguliers en début de traitement) des patients sous méthadone.

La méthadone a un métabolisme hépatique, elle subit notamment une N-déméthylation par le cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 principalement). Le principal métabolite est

l'EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine), qui est inactif. Les métabolites inactifs sont excrétés en grande partie dans les urines. (71)

1.5.3 Effets secondaires

En plus des effets secondaires classiques des dérivés de la morphine (nausées, constipation, dépression respiratoire, hallucinations...), la méthadone peut dans de rares cas avoir une incidence sur l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes potentiellement graves. (72) Il n'est pour l'instant pas possible de savoir l'incidence de la méthadone sur les allongements du QT observés. Cependant il semblerait que cet effet indésirable rare mais grave soit surtout retrouvé lors d'un surdosage en méthadone, chez des personnes ayant des antécédents cardiaques ou bien dans le cadre d'interactions médicamenteuses. Il peut s'agir d'interactions avec des médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT, ou bien d'interactions avec des médicaments qui modifient le fonctionnement enzymatique du cytochrome P450 (particulièrement la CYP3A4), et entraînent ainsi une diminution de la métabolisation de la méthadone. (25) (73)

1.5.4 Utilisation aux Etats-Unis

La méthadone aux Etats-Unis a une utilisation plus étendue qu'en France. En plus de son indication comme traitement de substitution aux opiacées, elle est utilisée comme traitement de la douleur chronique. La FDA (US Food and Drug Administration) recommande une surveillance cardiaque lors de son utilisation notamment chez les personnes à risques (comme vu plus haut).

Cette utilisation en tant qu'antalgique augmente encore les possibilités de traitement antalgique de palier III aux Etats-Unis

Traitement de la douleur et traitement de substitution aux opiacés : le chlorhydrate de méthadone aux Etats-Unis	
Solution concentrée voie orale 10mg/ml	Methadose® Laboratoire MALLINCKRODT Chlorhydrate de méthadone Intensol® Laboratoire ROXANE Chlorhydrate de méthadone Laboratoire VISTAPHARM Chlorhydrate de méthadone Laboratoire
Solution orale 5 mg/ml et 10mg/5ml	Chlorhydrate de méthadone Laboratoire ROXANE Chlorhydrate de méthadone Laboratoire VISTAPHARM
Comprimés 5 et 10 mg	Methadose® Laboratoire MALLINCKRODT Dolophine® Laboratoire ROXANE Chlorhydrate de méthadone Laboratoire SANDOZ Chlorhydrate de méthadone Laboratoire MALLINCKRODT Chlorhydrate de méthadone Laboratoire THE PHARMANETWORK
Comprimés effervescents 10 et 40mg	Methadose® Laboratoire MALLINCKRODT Chlorhydrate de méthadone Laboratoire ROXANE Chlorhydrate de méthadone Laboratoire VISTAPHARM Chlorhydrate de méthadone Laboratoire SANDOZ Chlorhydrate de méthadone Laboratoire MALLINCKRODT
Solution pour injection 10mg/ml	Dolophine® Laboratoire ROXANE

Tableau 8 : Spécialités à base de méthadone commercialisées aux Etats-Unis

1.6 Tapentadol

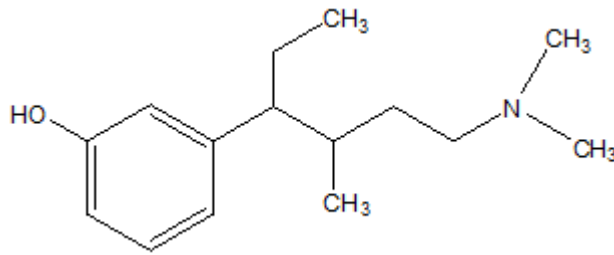


Figure 33 : Structure chimique du tapentadol (74)

Le tapentadol est un antalgique opioïde, ayant une forte affinité pour les récepteurs μ , une activité moins forte pour les récepteurs kappa et delta (10 fois moins d'affinité) et beaucoup moins forte pour les récepteurs ORL-1.

Contrairement aux opioïdes classiques, le tapentadol a en plus une activité inhibitrice de la recapture de noradrénaline. Or la noradrénaline est un neuromédiateur qui a un rôle dans la douleur neuropathique. Cette deuxième composante peut donc être très intéressante pour traiter les douleurs neuropathiques bien que peu d'études existent actuellement sur son efficacité dans la douleur neuropathique. (75)

Plusieurs études ont montré que le tapentadol avait une efficacité non inférieure aux autres opioïdes de palier 3 (morphine, oxycodone notamment) et une meilleure tolérance des effets secondaires notamment gastro-intestinaux. (76) (77) (78)

1.6.1 Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue est de 32% car le métabolisme est important et les métabolites sont inactifs. La liaison aux protéines plasmatiques est de 20%.

Le métabolisme est à 70% par glucuronidation grâce aux enzymes UGT1A9 et UGT2B9. Les métabolites sont inactifs, ce qui fait que même en cas d'insuffisance rénale et bien que l'élimination soit à 99% rénale, il n'y a pas de risque d'intoxication par surdosage. Le temps de demi-vie est environ 4 heures. (75) (79)

Il est important de noter que le tapentadol a une dose maximale à ne pas dépasser contrairement aux morphiniques purs dont la dose peut être augmentée tant que les effets

indésirables sont maîtrisés. En effet, du fait de sa composante noradrénergique, il ne faut pas dépasser la dose maximale qui est de 600mg/j. (80)

De plus, de par sa composante noradrénergique, le tapentadol est contre indiqué en association avec les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase).

1.6.2 Formes galéniques

Le tapentadol est commercialisé aux Etats-Unis sous la forme de comprimés à libération immédiate par voie orale (50, 75, et 100mg) et de solution orale (20mg/ml). Il est aussi commercialisé sous forme de comprimés à libération prolongée (50, 100, 150, 200 et 250mg). Le nom commercial est Nucynta®.

1.7 Buprénorphine

La buprénorphine existe aux Etats Unis sous plusieurs formes (81) :

- forme injectable (Buprenex®)
- dispositif transdermique (Butrans®)
- « film sublingual » (Suboxone®)
- comprimé sublingual (Zubsolv®)

La forme transdermique qui existe aux Etats unis n'est pas commercialisée en France.

1.8 Conclusion

Il y a aux Etats-Unis par rapport à la France, une très grande variété de formes médicamenteuses, et d'associations médicamenteuses pour traiter la douleur. Il y a aussi utilisation de molécules qui sont soit absentes du panel thérapeutique français, soit utilisées dans d'autres indications que la douleur (ex : la méthadone utilisée seulement dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés). Cette disparité dans le panel thérapeutique antalgique reflète bien la différence de prise en charge de la douleur entre les Etats-Unis et la France. La France a tendance à se restreindre aux molécules peu onéreuses et très courantes (Skenan®, Oxycontin®...), tandis que les Etats unis offrent un maximum de

solutions pour soulager la douleur. Aux États-Unis le soulagement de la douleur est une évidence tandis qu'en France on peine à imposer cet état d'esprit.

2 Allemagne

2.1 Targin®



Figure 34 : Le Targin® (82)

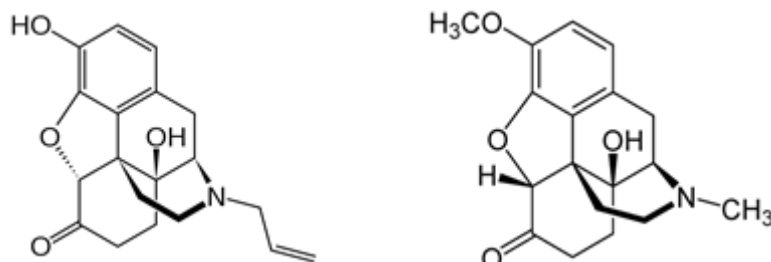


Figure 35 : Structure chimique de la naloxone et de l'oxycodone (27) (21)

Le Targin® est un médicament antalgique de palier III développé par un laboratoire allemand. Il combine l'oxycodone et la naloxone qui sont respectivement agonistes et antagonistes des récepteurs μ . L'oxycodone est la molécule la plus importante de l'association, c'est elle qui va avoir l'action antalgique. La naloxone quant à elle est détruite à 97% par le foie lors du premier passage hépatique, ainsi elle n'interfère pas avec l'action antalgique de l'oxycodone. Par contre la quantité de naloxone non absorbée au niveau

intestinal va agir sur la constipation en bloquant les récepteurs aux opioïdes situés dans les intestins, d'autant plus qu'elle a une affinité pour les récepteurs μ supérieure à l'oxycodone. La naloxone a donc pour rôle ici de diminuer la constipation induite par l'oxycodone.

Le Targin® est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère à cause du risque d'élévation de la concentration en naloxone qui entrainerait une diminution de l'action antalgique de l'oxycodone.

Trois grandes études randomisées (83) (84) (85) ont été réalisées en double aveugle pendant douze semaines chez des patients avec des douleurs chroniques modérés à sévères d'origine non cancéreuse. Elles comparaient l'oxycodone seule à l'association naloxone/oxycodone. Pour comparer les effets de constipation, l'indice de fonction intestinale (Bowel Function Index) a été mesuré.

Le BFI est compris entre 0 et 100. Au-delà de 30, la fonction intestinale est altérée. Lors des différentes études, il a été considéré que la différence de constipation était cliniquement pertinente si le score de BFI diminuait de 12 points minimum.

Il a été conclu dans ces études que les effets secondaires intestinaux étaient moins importants chez les personnes recevant l'association naloxone/oxycodone que chez les personnes recevant l'oxycodone seule. La diminution de la constipation était donc statistiquement et cliniquement significative.

Une autre étude comparative OXN 2001 (86) (Targin® vs oxycodone seule) de la constipation induite par les opioïdes a été réalisée chez des patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse. La constipation induite est supérieure chez les patients ayant reçu une dose d'oxycodone seule par rapport aux patients ayant reçu l'association oxycodone / naloxone. La diminution du score BFI était de -11,14 ; IC 95 % = [-19,03 ; -3,241] chez les patients recevant oxycodone et naloxone. La différence de constipation était donc statistiquement significative mais considérée comme non cliniquement significative (< à 12 points).

Le Targin® a obtenu une AMM par procédure accélérée en Allemagne en 2006, il a ensuite obtenu une AMM Européenne par procédure décentralisée en 2009 pour le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse.

Cependant, Il n'est pas commercialisé en France bien qu'il ait obtenu un remboursement à 15% dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse. Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), le SMR (Service Médical Rendu) serait faible et il n'y aurait pas d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). (87)

2.1.1 Avantages

Les études sur des rats ont montré que l'administration intraveineuse de comprimés de Targin® entraîne un syndrome de sevrage, il y a donc peu de risque de détournement du médicament à des fins toxicomanes.

Targin® peut être une bonne alternative quand les traitements opiacés de référence ne sont pas supportés, notamment à cause de la constipation.

2.1.2 Inconvénients

La naloxone ayant un effet plafond, ce médicament ne peut être utilisé si le patient nécessite des doses trop élevés d'oxycodone.

Le Targin® est un médicament récent, il n'y a donc pas encore beaucoup de recul et de documentation quant à ses avantages par rapport à d'autres molécules plus anciennes telle que la morphine.

2.2 Morphine

La morphine est commercialisée en Allemagne sous de nombreuses formes (88) :

- MSI® 10/20/100/200 mg Mundipharma® : solution injectable de sulfate de morphine
- MSR® 10/20/30 mg Mundipharma : suppositoires de sulfate de morphine
- MST® 10/30/60/100/200 mg Mundipharma : comprimés matriciels à libération prolongée de sulfate de morphine
- MST Continus® 30/60/100/200 mg : gélules à libération prolongée de sulfate de morphine
- MST® 20/30/60/100/200 mg granules à libération retardée : Principe actif: morphine-poly (styrène-co-divinylbenzène) sulfonate

Toutes ces spécialités ont pour indication la douleur sévère.

2.3 Buprénorphine

La buprénorphine est aussi commercialisée sous forme de système transdermique en Allemagne.

2.4 Hydromorphone

L'hydromorphone existe en Allemagne sous forme orale à libération immédiate (Palladon® 1,3 mg / 2,6mg gélules) et à libération prolongée (Palladon® retarder 4/8/16/24 mg) ainsi que sous forme injectable (Palladon® Inject 2/10/100 mg) et sous forme solution pour perfusion (Palladon® Injecter 20 mg / ml, 50 mg / ml (injection / infusion)). (88)

Il existe une autre forme d'hydromorphone par voie orale appelée : Hydromorphone Aristo® (89). Sa formulation galénique permet une libération du principe actif sur 24h, permettant une seule prise par jour contre deux habituellement. Le dosage est de 4, 8, 16 et 24 mg.

2.5 Oxycodone (88)

L'oxycodone existe en Allemagne sous forme orale à libération prolongée sous le nom d'Oxygesic® (5,10, 20, 40, et 80mg), et sous forme orale à libération immédiate en comprimés (Oxygesic® aiguë 5/10/20 mg) et en comprimés orodispersibles (Oxygesic® Dispersa 5/10/20 mg).

L'oxycodone existe aussi par voie injectable :

- Oxygesic® Infusio 50 mg / ml : Solution à diluer pour perfusion
- Oxygesic® Injecter 10 mg / 1 ml, 20 mg / 2 ml : solution injectable

2.6 Fentanyl

Le fentanyl existe en Allemagne sous les mêmes formes qu'en France et aux Etats-Unis :

- Fentanyl sous forme transdermique
- Fentanyl sous forme transmuqueux
- Fentanyl sous forme injectable

2.7 Tapentadol

Le Tapentadol est aussi commercialisé en Allemagne depuis 2010. Il existe sous le nom Palexia® et Yantil®. Ce sont des comprimés à libération prolongée dosés à 50, 100, 150, 200, et 250mg

2.8 Méthadone

La méthadone est commercialisée en Allemagne sous la forme d'un mélange racémique classique (comme en France et aux Etats-Unis) mais elle est aussi commercialisée sous la forme levométhadone seule (90). La levométhadone est l'énantiomère responsable en très grande partie de l'activité de la méthadone ; ce qui permet une diminution importante du dosage. De plus, il semblerait que les allongements de l'intervalle QT soient imputables à l'énantiomère inactif : la dextrométhadone. La méthadone sous forme levométhadone seule est donc intéressante pour diminuer les effets indésirables. (91) Son coût de fabrication est, bien sûr, supérieur à celui du mélange racémique.

La levométhadone est commercialisée sous le nom L-polamidon (levométhadone hydrochloride) 2,5/5/20 mg

La méthadone en mélange racémique est aussi commercialisée en Allemagne.

La méthadone est indiquée en Allemagne dans le traitement de substitution des opiacés et dans le traitement de la douleur, comme aux Etats-Unis.

3 Tableau récapitulatif des principales formes qui existent dans les 3 pays étudiés

Le tableau qui va suivre est un résumé de toutes les formes médicamenteuses citées précédemment. Il permet une vue d'ensemble des principaux traitements qui existent dans les 3 pays étudiés : la France, l'Allemagne et les Etats-Unis.

	France	Etats-Unis	Allemagne
Sels de morphine per os	PRESENTS	PRESENTS	PRESENTS
Sels de morphine injectables	PRESENTS	PRESENTS	PRESENTS
Oxycodone per os	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Oxycodone per os en association avec des antalgiques de pallier 1 (acétaminophène et acide acétyl salicylique)	ABSENT	PRESENT	ABSENT
Oxycodone couplé à la Naloxone (Targin®/Targinact®)	ABSENT	PRESENT	PRESENT
Oxycodone injectable	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Hydromorphone per os	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Hydromorphone injectable	ABSENT	PRESENT	PRESENT
Méthadone dans l'indication « traitement de la douleur »	ABSENT	PRESENT	PRESENT
Fentanyl transdermique	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Fentanyl transmuqueux	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Fentanyl injectable	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Tapentadol per os	ABSENT	PRESENT	PRESENT
Buprénorphine sublinguale	PRESENT	PRESENT	PRESENT
Buprénorphine transdermique	ABSENT	PRESENT	PRESENT
Buprénorphine injectable	PRESENT	PRESENT	PRESENT

Tableau 9 : Tableau comparatif des différentes formes médicamenteuses présentes en France, aux Etats-Unis et en Allemagne

Dans ce tableau, il ressort que la France à 6 possibilités de traitements morphiniques forts de moins que les Etats-Unis, et 5 de moins que l'Allemagne.

Ce tableau reflète très clairement la quantité limitée d'antalgiques présents en France par rapport à ceux présents en Allemagne et aux Etats-Unis. Cet arsenal thérapeutique réduit d'antalgiques morphiniques forts peut être un préjudice pour les Français nécessitant ces types de traitements. Cela réduit par exemple les possibilités de rotation des opioïdes. Cela reflète tout à fait le retard de la France dans la prise en charge de la douleur.

4 Prescription et utilisation des opioïdes : comparaison de l'Allemagne et des Etats-Unis avec la France

Après avoir décrit les différents morphiniques forts présents dans chacun des pays, la partie suivante est une comparaison des pratiques de prescriptions et de l'utilisation des morphiniques dans les trois pays étudiés, cela permettra d'analyser les différences existantes dans la partie 3.

4.1 Règles de prescription

4.1.1 *Rappel des ces règles en France*

En France, la morphine et tous ses dérivés entrent dans la liste des produits stupéfiants. A ce titre, ils ne peuvent être prescrits que sur ordonnance sécurisée (doté d'un filigrane et d'un double carré dans lequel le nombre de lignes prescrites doit être indiqué). La prescription sera rédigée en toutes lettres pour une durée maximale de 28 jours (7 jours pour la morphine injectable) avec ou sans fractionnement suivant les spécialités. Le délai de présentation de l'ordonnance par le patient est de 3 jours, au-delà, seule la quantité suffisante pour le nombre de jours restant à courir sur l'ordonnance sera délivrée. Le chevauchement (2 ordonnances qui couvrent en partie la même période) est interdit sauf exceptionnellement, en cas de mention sur l'ordonnance par le médecin.

Produits concernés	Durée de prescription	Fractionnement
Sels de morphine <i>per os</i>	28 jours	non
Oxycodone <i>per os</i>	28 jours	non
Hydromorphone <i>per os</i>	28 jours	non
Buprénorphine sublingual 0.2mg	1 an	non
Fentanyl transdermique	28 jours	14 jours
Fentanyl transmuqueux	28 jours	7 jours
Buprénorphine sublinguale 0.4mg, 2mg, 8mg	28 jours	7 jours
Sels de morphine injectables	7 jours ou à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion	non
Oxycodone injectable	7 jours ou à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion	non
Péthidine intramusculaire	7 jours	non

Tableau 10 : Modalités de prescription des morphiniques forts

4.1.2 Allemagne (92)

Les règles de prescription des stupéfiants en Allemagne sont plus souples qu'en France. Les ordonnances sont des ordonnances spécifiques à la prescription des stupéfiants. Elles sont fournies par l'Agence Fédérale de l'Opium (Bundesopiumstelle) et se composent de 2 volets (un pour le médecin, un pour le pharmacien). Cependant les quantités et posologies ne doivent pas être écrites en toutes lettres, et l'ordonnance peut être informatique tant que la signature est manuscrite. De plus, le délai de présentation de l'ordonnance est de 7 jours (contre 3 jours en France). La durée légale maximale de prescription est de 30 jours.

En cas de besoin, le prescripteur peut dépasser la durée de prescription légale, il devra alors apposer un « A » sur l'ordonnance.

En cas d'urgence le médecin peut rédiger sa prescription sur une ordonnance classique ou sur une feuille vierge. Il devra, par la suite, faire parvenir au pharmacien une prescription dans les règles.

4.1.3 Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les médicaments pouvant faire l'objet d'abus, dont les morphiniques, sont répertoriés dans l'annexe 2 de la « controlled substances act » ; Cette dernière est une loi publiée en 1970 dans le but de contrôler plus spécifiquement certaines molécules. Tous les dérivés morphiniques utilisés dans le traitement de la douleur et cités plus haut font partie de l'annexe 2 de la « controlled substance act ».

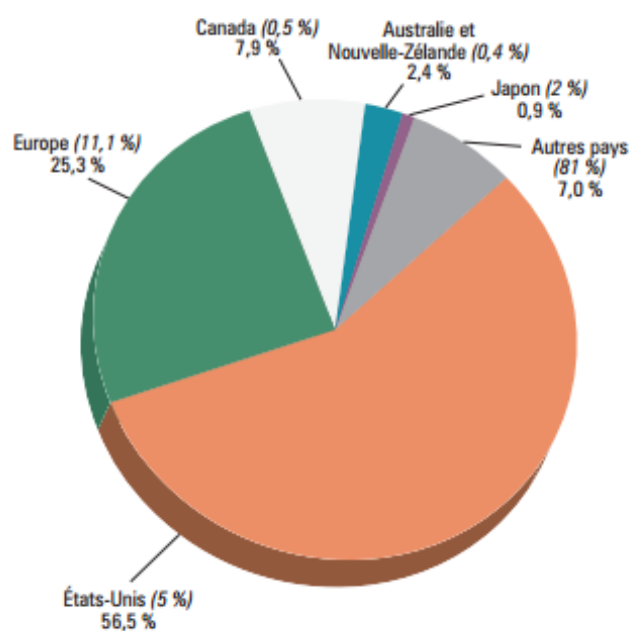
Les médicaments de l'annexe 2 doivent obligatoirement être prescrits sur ordonnance (manuscrite ou informatique) avec la signature manuscrite du médecin. Il n'y a pas d'ordonnances spécifiques et sécurisées pour les médicaments de l'annexe 2. Les quantités ne sont pas obligatoirement écrites en lettres. Ces ordonnances sont rédigées pour une durée maximale de 30 jours et le renouvellement est interdit. Cependant le prescripteur peut rédiger trois ordonnances le même jour avec la même date d'émission, pour que le patient puisse se procurer le traitement tous les 30 jours pour une durée maximale de 90 jours. Dans ce cas il sera précisé sur les 2 autres ordonnances, en plus de la date d'émission, la date à laquelle le pharmacien pourra la délivrer.

De plus, Il existe une clause spéciale, qui est « la distribution orale d'urgence ». Le médecin peut prescrire par oral un traitement morphinique pour un patient, quand il s'agit d'une situation d'urgence. Dans ce cas, Il prévient oralement le pharmacien et devra faire suivre une ordonnance écrite dans les 7 jours suivant la délivrance.

4.2 Utilisation des opioïdes

4.2.1 Etats-Unis

Les Etats-Unis sont incontestablement les premiers consommateurs d'antalgiques de palier 3.



Note: Les chiffres entre parenthèses indiquent les pourcentages correspondants de la population mondiale (c'est-à-dire de la population de tous les pays déclarants).

Figure 36 : Répartition de la consommation de morphine en 2012, rapport de l'International Narcotics Control Board (93)

La figure ci-dessus montre que la consommation de morphine est très importante aux États-Unis, comparée aux autres pays. Elle représente plus de la moitié de la consommation mondiale alors que ce pays ne représente que 5% de la population mondiale. Ce graphique doit être analysé avec précaution, il ne représente pas la morphine réellement consommée sous cette forme car une grande partie de celle-ci est utilisée pour la synthèse d'autres dérivés morphiniques (codéine, pholcodine, éthylmorphine, naloxone...). Cependant la consommation américaine reste largement devant celle du reste du monde.

Si l'on regarde le détail de la consommation par antalgique de palier III aux États-Unis, on remarque qu'en 2012, ils étaient les premiers consommateurs d'hydromorphone, de fentanyl et d'oxycodone.

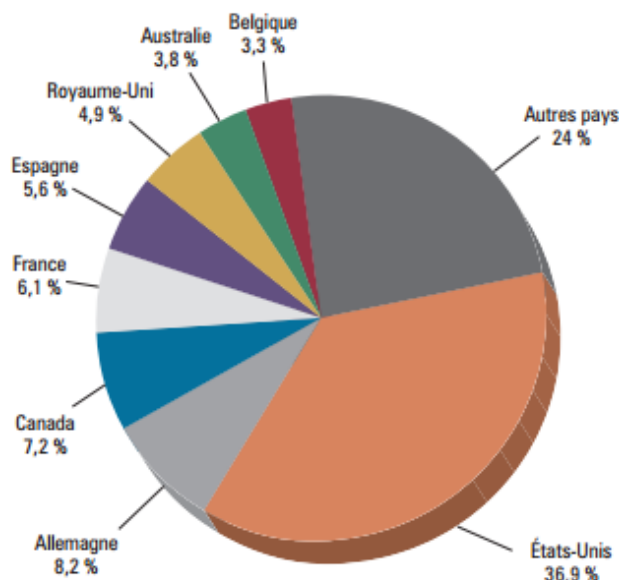


Figure 37 : Répartition de la consommation mondiale de Fentanyl en 2012, rapport de l'International Narcotics Control Board (93)

	Morphine	Oxycodone	fentanyl	Hydromorpnone	Méthadone	Buprénorphine	péthidine	total
France	921	510	5682	82	1672	1974	2	10843
Allemagne	579	1162	10950	617	1554	1545	9	16416
Etats Unis	2098	7991	7670	911	5426	3724	51	27871

Tableau 11 : Tableau comparatif de la consommation en dose quotidienne par milliers d'habitants et par jour des différents antalgiques morphiniques de palier III aux Etats-Unis en Allemagne et en France (93)

4.2.2 Allemagne

L'Allemagne est au troisième rang mondial concernant la consommation de médicaments stupéfiants derrière les États-Unis et le Canada. (93) Cette augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes forts est assez récente. La répartition de cette consommation entre les différents antalgiques a évolué en 10 ans : en 1997, la morphine représentait 60% des ordonnances alors qu'en 2007 elle n'en représentait plus que 17%. (94) C'est le fentanyl sous forme de dispositif transdermique qui a pris la plus grosse part des prescriptions, loin devant les dispositifs transdermiques de buprénorphine.

4.2.3 La France

En 2012, la France était au 17^{ème} rang mondial pour l'utilisation des médicaments stupéfiants, ce qui la classe loin derrière les Etats-Unis et l'Allemagne (1^{er} et 3^{ème}). Elle utilise presque trois fois moins d'antalgiques opioïdes forts que les Etats-Unis. (93)

En regardant les chiffres en détail par médicament, on remarque que la France privilégie fortement l'utilisation de la morphine sous forme de sel par rapport aux autres antalgiques semblables : l'hydromorphone et l'oxycodone. Étonnamment, les chiffres sont inversés pour l'Allemagne et les Etats-Unis qui eux utilisent largement plus les dérivés morphiniques récents que sont l'oxycodone et l'hydromorphone et délaissent de plus en plus la morphine. Il est intéressant de remarquer que la France utilise 7 fois moins d'hydromorphone que l'Allemagne et 2 fois moins l'oxycodone que l'Allemagne. Quant à comparer la France avec les Etats-Unis, la France utilise 10 fois moins l'hydromorphone que les Etats-Unis et 15 fois moins l'oxycodone que les Etats-Unis. (cf. tableau n°11) (93)

La raison tient peut-être d'une part aux prix de la morphine légèrement moins élevé que l'hydromorphone, bien que cette différence de prix soit assez négligeable (cf. tableaux n°3 et 4). D'autre part, il existe un plus grand recul sur l'utilisation de la morphine que sur celle des 2 autres molécules. Il reste à savoir si ces 2 arguments sont suffisants et pertinents pour expliquer un si grand retard de la France dans le traitement de la douleur et dans le choix de ses antalgiques. Cette discussion sera développée dans la 3ème partie.

Les chiffres sur la méthadone sont difficilement analysables dans le cadre du traitement de la douleur puisque la France ne lui a pas donné d'AMM pour l'antalgie. Elle est seulement indiquée comme traitement substitutif aux opiacés. Aux Etats-Unis et en Allemagne, au contraire la méthadone a l'AMM pour les deux indications (douleur et traitement substitutif aux opiacés).

Le fentanyl quant à lui est presque deux fois plus utilisé en Allemagne qu'en France (93). Ce qui montre encore une fois la tendance de la France à sous utiliser les antalgiques les plus récents, au profit des plus anciens (sulfate et chlorhydrate de morphine). Pourtant, il a été montré dans la partie 1 que l'utilisation du fentanyl présente de réels avantages par rapport à la morphine, notamment une meilleure tolérance intestinale et peu de risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

Conclusion : Cette partie montre bien les différences existant entre les 3 pays étudiés concernant l'utilisation des morphiniques forts. Les Etats-Unis et l'Allemagne ont beaucoup plus de traitements différents que la France. De plus, l'Utilisation des morphiniques forts en France est très inférieure à l'utilisation en l'Allemagne et aux Etats-Unis.

Partie 3 : Éléments d'explications de cette disparité entre la France et les autres pays

La troisième partie se compose d'un ensemble de pistes pour tenter d'expliquer le retard singulier de la France dans l'utilisation, la prescription et la commercialisation des traitements antalgiques opioïdes forts.

1 Différences culturelles

1.1 Les études Delorme et EPIC : Un constat

Le soulagement de la douleur et en particulier de la douleur cancéreuse, a été étudié dans de nombreuses études, notamment dans l'étude européenne (hors Allemagne) EPIC (European Pain In Cancer) en 2010 et l'étude française du docteur Delorme (95) (Synthèse de l'enquête nationale sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer par l'INCa). Ces enquêtes montrent le problème récurrent de la sous-estimation des conséquences de la douleur sur la qualité de vie du patient, de la sous-évaluation de la douleur par les médecins et donc du soulagement encore très insuffisant de ces douleurs.

En effet, la douleur reste encore en France un symptôme dont le soulagement est secondaire au traitement de la maladie qui cause cette douleur. Les médecins spécialisés dans la douleur ne sont sollicités que dans 7% des cas... L'étude Delorme qui est une méta-

analyse pratiquée sur 1541 patients en France montre que 62% des patients cancéreux sont sous traités. Ce chiffre est très important, d'autant plus que, toujours d'après cette étude : « Il est possible de modéliser la prise en charge de la douleur du cancer, avec pour objectif un soulagement efficace dans 80 % des cas ».

Il ressort aussi de l'étude EPIC que les médecins et les patients ne communiquent pas assez sur la douleur, les médecins n'ont pas encore systématiquement le réflexe d'évoquer la douleur avec le patient, et les patients n'osent pas toujours aborder d'eux même le sujet de la douleur. En effet, dans l'étude Delorme les médecins mentionnent des douleurs dans 587 cas tandis que 798 patients sont douloureux et 730 se déclarent douloureux ! De plus, même après l'évocation de la douleur, le traitement prescrit n'est pas toujours adapté et suffisamment puissant.

Le soulagement reste donc insuffisant au niveau quantitatif. Les chiffres parlent d'eux-mêmes, dans l'étude EPIC où les traitements reçus en fonction de l'EVA mesuré sont étudiés. L'EVA (Echelle Visuelle Analogique) est une échelle, souvent présentée sous forme de règlette avec deux extrémités, permettant une auto évaluation de la douleur par le patient. Le zéro représente l'absence de douleur et le 10 représente la douleur maximum imaginable. (96)

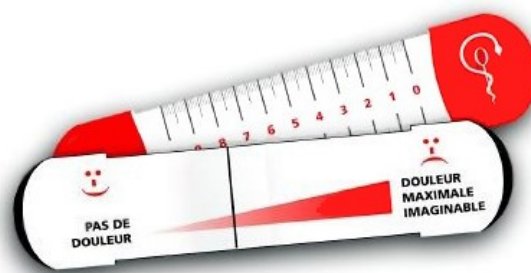


Figure 38 : Règlette de mesure de l'EVA (26)

Dans l'étude EPIC, 23% des patients ayant un EVA>5 ne reçoivent pas de traitement antalgique. Dans l'étude Delorme, sur 156 patients ayant un EVA entre 7 et 10, 68 sont sous-traités (antalgiques de palier 1 ou 2) et 35 ne sont pas traités du tout.

Au niveau qualitatif, la douleur n'est pas toujours soulagée de manière adéquate non plus. En effet, la douleur cancéreuse est une douleur qui peut être mixte (avec des composantes

neuropathiques et nociceptives). Pourtant une grande partie des patients présentant des douleurs neuropathiques n'ont pas le traitement adapté à ce type de douleur (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques...). Or les dérivés morphiniques n'ont qu'une efficacité limitée sur les douleurs neuropathiques et sont des traitements de troisième intention pour ce type de douleur (après échecs des antidépresseurs et des antiépileptiques). (60)

D'autre part l'étude Delorme évoque les différences dans la prise en charge de la douleur selon les pays : « les patients sous-traités représentaient 6 à 28 % des patients selon les pays » (97)

Enfin l'étude Delorme souligne que la prise en charge de la douleur n'a pas évolué ces 20 dernières années : « Sur cette période, la prise en charge antalgique n'a pas progressé, (...) Il en est de même si l'on compare les résultats de l'enquête française multicentrique faite par Larue et coll. en 1991 »

1.2 Lourdeur administrative de la France

1.2.1 Les modalités de prescription

Comme il a été vu dans la partie 2, la législation concernant la prescription et la délivrance des morphiniques diffère d'un pays à l'autre. La France est sans doute le pays où la législation est la plus stricte. C'est le seul des trois pays où la prescription doit être manuscrite et rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée et où le délai de présentation de l'ordonnance est de trois jours. Les Etats-Unis ont une législation moins stricte concernant la prescription et la délivrance puisque les médecins peuvent prescrire sur ordonnance classique pour une durée de 3 mois (avec 3 ordonnances délivrées en une fois) contre 28 et 30 jours pour la France et l'Allemagne. Les médecins en France ont donc plus de contraintes qu'aux Etats-Unis et en Allemagne. Par exemple, pour pouvoir pallier à toutes les situations de prescription, les médecins français devraient posséder jusqu'à cinq types de carnets d'ordonnances différents (ordonnance classique, ordonnance sécurisée, ordonnance bizona, ordonnance sécurisée bizona et ordonnance d'exception). Ensuite le pharmacien se doit de veiller à la conformité de l'ordonnance. Si pour une raison ou une autre (oubli du

médecin, le médecin n'a pas le bon carnet d'ordonnances en sa possession, ordonnance faxée) le produit n'est pas prescrit sur la bonne ordonnance, le pharmacien est tenu de rappeler le médecin pour réclamer une ordonnance en bonne et due forme, compliquant et ralentissant ainsi la prise en charge de la douleur du patient in fine. Il est certain que cette organisation lourde de démarches peut décourager sensiblement la prescription de ce type de médicament.

1.2.2 Les obtentions d'AMM en France et le cas du Targin®

Il y a une différence dans la façon de créer une indication d'AMM dans les différents pays. En France l'indication est très précise et restreinte, aux Etats-Unis l'indication est beaucoup plus vaste et moins précise.

Exemple de l'oxycodone :

Indication aux Etats-Unis de l'oxycodone par l'American pain society : « Le chlorure d'oxycodone est un agoniste opioïde indiqué pour le traitement de la douleur modérée à sévère, aiguë et chronique où l'utilisation d'un opioïde analgésique est appropriée ». (98)

Indication de l'AMM en France : « Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse »

On voit bien que l'utilisation de l'oxycodone aux Etats-Unis n'est pas restreinte aux douleurs sévères, encore moins aux douleurs cancéreuses. (99) Cette indication très large de prescription facilite sans doute la prise en charge de la douleur, quelle que soit son importance et son origine. Les recommandations de l'American Pain Society aident les praticiens dans le choix des traitements, mais ne constituent pas des obstacles à la prescription.

Cas du Targin

Le Targin® a obtenu une AMM Européenne par procédure décentralisée en 2009, il n'est pourtant toujours pas commercialisé en France contrairement aux autres pays européens. Il ressort qu'une demande de remboursement avait été déposée auprès de l'HAS. Après étude

du médicament par la commission de transparence, les négociations du prix n'ont pas abouti et la demande a été retirée par le laboratoire.

Après interrogation auprès du laboratoire Mundipharma, détenteur de l'AMM, il s'est révélé que le prix proposé par la commission de transparence était inférieur de 20% au prix de l'oxycodone seul en France, et très inférieur aux prix de vente du Targin® dans les autres pays d'Europe. La commission de transparence avait en effet conclu à un SMR faible du fait de « l'absence de comparaison de cette association fixe à la prise séparée d'opioïdes et de laxatifs », bien que plusieurs études aient montré la non infériorité antalgique du Targinact® par rapport à l'oxycodone seule. Quant à l'ASMR, elle était inexistante.

Il est important de noter que la commission de transparence n'a étudié la possibilité d'un remboursement du Targin que dans l'indication douleur cancéreuse. En effet dans l'indication douleur non cancéreuse, l'HAS a donné un SMR insuffisant n'ouvrant pas droit au remboursement.

Dans le cas du Targin, le critère étudié pour évaluer l'intérêt du médicament par rapport à ceux existant déjà est la constipation (avec l'indice BFI), hors la constipation chez les personnes atteintes d'un cancer est souvent multi factorielle (poly médication, états physiopathologiques...) et donc plus difficile à traiter. Ainsi le fait de n'étudier le Targin que dans le cadre de la douleur cancéreuse ne permet pas de se rendre compte du véritable potentiel anti-constipation de ce médicament. Dans les études concernant les douleurs non cancéreuses la différence de constipation entre les personnes recevant la naloxone seule et les personnes recevant oxycodone/ naloxone est cliniquement significative ; tandis que la différence de constipation dans l'étude concernant les douleurs cancéreuses n'est pas cliniquement significative (bien qu'elle soit statistiquement significative). C'est la raison de l'ASMR inexistante dans la douleur cancéreuse.

En regardant le remboursement des traitements morphiniques forts en France, il ressort qu'ils ne concernent pratiquement que les douleurs d'origine cancéreuse. La France est un des rares pays à n'indiquer les morphiniques que pour les douleurs cancéreuses, bien qu'en pratique la démarche est tout autre.

Le laboratoire a donc retiré sa demande pour des raisons à la fois économiques mais aussi pour éviter qu'apparaissent des importations parallèles (importation par les pays européens

du Targin moins cher en France), ce qui entrainerait des problèmes de traçabilité non acceptables par le laboratoire pour un tel produit.

1.3 Méconnaissance des différents morphiniques par les prescripteurs et a priori sur la morphine.

Une étude a été réalisée dans le cadre d'une thèse de médecine générale sur « l'analyse de prescription des morphiniques auprès des médecins généralistes du Val de Marne en 2008 ». Les résultats de cette étude sont intéressants à analyser (100) :

Tout d'abord 6% des médecins sont réticents vis-à-vis de la morphine et n'en prescrivent pas. La raison principale de cette non-prescription est qu'ils préfèrent orienter vers un autre professionnel de santé plus spécialisé dans la pathologie ou dans la douleur elle-même. Il se pose alors la question de la formation des médecins à l'utilisation des morphiniques, qui peut être insuffisante. Le plus intéressant est la réponse de ces médecins non prescripteurs à la question « quel est pour vous le frein à la prescription des morphiniques ? » : la première moitié est freinée par la lourdeur et la complexité des prescriptions (comme cela a été indiqué plus haut), et l'autre moitié est freinée par des réticences liées à la molécule elle-même (dans l'ordre d'importance : le risque de dépendance, le risque d'effets secondaires, le risque de surdosage, et les considérations éthiques). Cela semble significatif d'une mauvaise connaissance des traitements morphiniques et de leurs mises en place par les médecins généralistes. Bien que ces traitements nécessitent une surveillance particulière, une bonne connaissance des différentes molécules et de leur utilisation devrait diminuer les réticences des médecins.

D'autre part, chez les médecins qui ne prescrivent pas d'antalgiques morphiniques, 92% sont réticents à prescrire des morphiniques dans le cadre de douleurs non cancéreuses et 8% sont réticents à prescrire des morphiniques dans le cadre de douleurs cancéreuses. Il y a donc une nette différence entre la façon d'aborder les douleurs d'origine cancéreuse et les douleurs non cancéreuses. La douleur cancéreuse semble être mieux soulagée que la douleur non cancéreuse. L'exemple des AMM des morphiniques l'illustre clairement, la plupart ne concernent que les douleurs d'origine cancéreuse. Seule la morphine, la

buprénorphine sublinguale 0.2mg (non disponible en pharmacie de ville) et l'oxycodone (dans un nombre très limité d'indications) sont remboursés dans le cadre de la douleur chronique non cancéreuse. C'est sans doute une des raisons majeure de la réticence des médecins à prescrire des morphiniques pour les douleurs non cancéreuses.

L'ANSM, a publié en 2004 un rapport : « Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses ». (101)

Ce rapport stipule que l'utilisation de morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses, constitue un traitement de 2^{ème} intention et qu'il convient d'en évaluer précisément le rapport bénéfice/risque (par exemple en cas de douleurs neuropathiques, ou, si le mécanisme physiopathologique de la douleur n'est pas bien connu). L'ANSM différencie bien les douleurs cancéreuses des douleurs non cancéreuses. La prudence dans le traitement des douleurs non cancéreuses est encore plus importante que dans les douleurs cancéreuses selon l'ANSM.

Il faut noter que les morphiniques ont montré une réelle efficacité dans certaines douleurs neuropathiques et dans les douleurs arthrosiques. Néanmoins, ces médicaments n'ont pour l'instant pas prouvé leur efficacité dans les douleurs des maladies dysfonctionnelles (ex : fibromyalgie). (60)

Il est possible aussi que la douleur cancéreuse étant plus fréquemment associée à la fin de vie, les médecins aient peut-être moins de réticence à prescrire des morphiniques qui sont parfois encore considérés comme des médicaments « palliatifs » ou « qui vont accélérer la mort » (« mort fine » !). Une autre hypothèse est que dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse, il est peut-être plus facile d'être sûr que la douleur soit réelle et qu'il y aurait donc un risque beaucoup plus faible de mésusage.

1.4 La France et le principe de précaution

Le principe de précaution est apparu dans la constitution en 2005 par l'article 5 de la charte de l'environnement : « *Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution, à*

l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin d'éviter la réalisation du dommage, ainsi qu'à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques encourus » (102) C'est la première fois en France que l'on transcrit le principe de précaution par écrit et dans la loi qui prévaut sur toutes les autres lois : la Constitution. A l'origine, ce principe ne devait concerner que l'environnement, mais il a très vite été repris et utilisé, sans valeur constitutionnelle certaine, de manière élargie dans beaucoup de domaines notamment la santé. (103)

Le principe de précaution semble très attaché à la France, Dans la culture anglo-saxonne, ce principe est beaucoup moins prépondérant. Cela était déjà illustré de manière très concrète par Voltaire au 18^{ème} siècle :

« On dit doucement dans l'Europe chrétienne que les Anglais sont des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaieté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue de prévenir un mal incertain. Les Anglais, de leur côté, disent : Les autres Européens sont des lâches et des dénaturés : ils sont lâches, en ce qu'ils craignent de faire un peu de mal à leurs enfants ; dénaturés, en ce qu'ils les exposent à mourir un jour de la petite vérole. » (104)

Il a été vu, dans la deuxième partie, la très grande variété de traitements morphiniques existant aux Etats-Unis et en Allemagne en comparaison des faibles possibilités existant en France. Il est possible que le principe de précaution explique en partie ces disparités. Il a été clairement établi qu'en France les molécules les plus utilisées (sulfate de morphine et chlorhydrate de morphine notamment) sont les molécules sur lesquelles la France a le plus de recul au niveau de l'innocuité. En revanche ce sont les molécules les moins bien tolérées comme il a été vu dans la première partie (au niveau rénal et hépatique d'une part et d'autre part par les effets secondaires). De manière générale, le fait de sous-utiliser des médicaments sous prétexte qu'ils peuvent être dangereux s'ils sont mal utilisés, ou sous prétexte qu'il y a un risque de mésusage si leur utilisation n'est pas encadrée, est représentatif du principe de précaution.

1.5 L'Evidence based-medicine

Le principe de l'Evidence-Based-Medicine a été défini par Sackett en 1996 dans le British Medical Journal (105) :

« La médecine fondée sur les preuves consiste à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient. Sa pratique implique que l'on conjugue l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves cliniques externes obtenues actuellement par la recherche systématique. Par expertise clinique individuelle on entend la capacité et le jugement que chaque clinicien acquiert par son expérience et sa pratique clinique. »

Il y a une différence d'interprétation franco-anglaise de l'évidence base médecine ? D'une part, il y a une différence au niveau de la définition du terme évidence, pour les Anglais le mot « evidence » est une « preuve pas forcément définitive » et pour les Français c'est une « certitude définitive qui se passe de preuve » (106); D'autre part les Anglais considèrent l'EBM comme un ensemble de preuves pouvant aider dans les décisions médicales, tandis que les Français auraient tendance à considérer que les études sont des preuves irréfutables de l'efficacité d'un traitement et que l'absence d'étude prouvant l'efficacité d'un traitement est interprétée comme une absence d'efficacité. (107) Ainsi pour les Français, lors de la comparaison de deux médicaments, l'absence d'étude prouvant la différence d'efficacité est interprétée comme une absence de différence d'efficacité.

Cette différence de traduction pourrait entraîner une interprétation différente de l'EBM en France. La différence doit être faite entre « absence de preuve d'efficacité » et « preuve d'absence d'efficacité ». C'est le risque en France de vouloir par exemple privilégier des médicaments qui ont une efficacité démontrée par beaucoup d'études au détriment d'autres médicaments qui ont peu d'études montrant leur efficacité sans pour autant qu'il y ait la preuve de leur manque d'efficacité. (108) (109)

2 La culture religieuse

2.1 La France et son héritage de la religion catholique

L'héritage culturel de la religion catholique est encore prédominant en France au 21^{ème} siècle. La Loi de Séparation de l'Eglise et de l'Etat ne date que de 1905, et les siècles de religion catholique ont indéniablement pesé dans l'héritage culturel des Français. Il est donc probable que la vision de la religion catholique sur la douleur puisse avoir une influence sur la prise en charge actuelle de la douleur en France.

La religion catholique a pendant longtemps considéré la douleur comme salvatrice, rédemptrice et purificatrice. Pour « gagner son paradis », il fallait souffrir, afin d'expié ses fautes. Les exemples dans l'Ancien Testament ne manquent pas : « J'augmenterai la souffrance de tes grossesses, tu enfanteras avec douleur » genèse (3,16) ; C'est à la sueur de ton visage que tu mangeras ton pain » genèse(3,18).

Le sacrifice du Christ mort sur la croix dans une grande souffrance pour sauver les hommes du péché et donc de la souffrance en est le plus bel exemple. Il ne faut pas se tromper sur l'analyse que doivent faire les catholiques de la crucifixion : C'est pour eux un geste d'amour suprême que d'offrir ses souffrances et sa vie pour les hommes. Ici c'est l'amour du Christ dans la souffrance, qui va jusqu'à donner sa vie pour les hommes, que les catholiques retiennent. Cependant, cela évoque encore une fois la notion de douleur et de sacrifice qui sauvent. Cela a longtemps été montré aux catholiques comme un exemple à suivre ; L'expression « porter sa croix » en est la preuve. La tradition chrétienne a donc longtemps été tournée vers le dolorisme comme preuve de son attachement à Dieu.

Il est important de noter qu'avant le 19^{ème} siècle où les traitements contre la douleur étaient très peu développés (la morphine a été isolée pour la première fois au début du 19^{ème}), offrir sa douleur à Dieu chez les catholiques était une manière de donner un sens à la douleur et ainsi de la rendre moins insupportable.

L'église catholique actuelle a beaucoup évolué sur le sujet :

En 1956, le pape Pie XII déclarait concernant l'anesthésie péridurale pendant l'accouchement : «Dieu n'a pas défendu aux hommes de rechercher et d'utiliser toutes les richesses de la création (...), d'alléger le travail, la fatigue, la douleur, la maladie et la mort (...). Dieu n'a pas défendu aux mères d'utiliser les moyens qui rendent l'accouchement plus facile et moins douloureux ».

Un an plus tard, dans son discours aux médecins le 24 février 1957, à la question du droit des chrétiens à traiter la douleur : «Existe-t-il une obligation morale générale de refuser l'analgésie et d'accepter la douleur physique par esprit de foi ? », le pape Pie XII répondait : « Le patient désireux d'éviter ou de calmer la douleur peut, sans inquiétude de conscience, utiliser les moyens trouvés par la science et qui, en eux-mêmes, ne sont pas immoraux. Des circonstances particulières peuvent imposer une autre ligne de conduite; mais le devoir de renoncement et de purification intérieure, qui incombe aux chrétiens, n'est pas un obstacle à l'emploi de l'anesthésie, parce qu'on peut le remplir d'une autre manière. La même règle s'applique aussi aux exigences surrogatoires de l'idéal chrétien. »

NB : le terme surrogatoire qualifie les actions religieuses que l'on fait sans y être obligé (110).

Dans la cadre des douleurs de fin de vie, Pie XII explique le bénéfice pour un chrétien de traiter la douleur, il insiste néanmoins aussi sur l'importance du respect du choix du patient de soulager ou non la douleur (111) : « Par contre, la suppression de la douleur procure une détente organique et psychique, facilite la prière et rend possible un don de soi plus généreux. Si des mourants consentent à la souffrance, comme moyen d'expiation et source de mérites pour progresser dans l'amour de Dieu et l'abandon à sa volonté, qu'on ne leur impose pas d'anesthésie; on les aidera plutôt à suivre leur voie propre. Dans le cas contraire, il ne serait pas opportun de suggérer aux mourants les considérations ascétiques énoncées plus haut, et l'on se souviendra qu'au lieu de contribuer à l'expiation et au mérite, la douleur peut aussi fournir l'occasion de nouvelles fautes. »

On voit donc qu'aujourd'hui, la position de l'Eglise Catholique sur la souffrance a bien changé, la douleur doit être soulagée autant que possible, l'Eglise insiste beaucoup aussi sur la notion d'accompagnement de la douleur notamment dans le cadre des soins palliatifs.

Malgré tout, et parce que la souffrance semble indissociable de l'être humain : « La souffrance semble être, et elle est, quasi inséparable de l'existence terrestre de l'homme. » (Jean-Paul II, *Salvifici doloris*), pour les chrétiens, la souffrance que l'on ne peut soulager et que l'on offre à Dieu peut être une occasion de grandir dans la foi, et de s'abandonner à la volonté de Dieu.

La question est de savoir si malgré l'évolution de l'Eglise sur le sujet, qui est somme toute encore très récente, la pensée commune des Français a évolué aussi rapidement ? Ou si les restes culturels du catholicisme et du dolorisme sont encore ancrés dans les esprits ? Il est intéressant de noter que la religion catholique avait une grande influence au début du 20^{ème} siècle, mais qu'aujourd'hui une majorité des Français est athée et ne s'intéresse donc pas forcément aux nouvelles positions de l'église catholique. Cependant il est souvent observé chez les personnes en fin de vie non pratiquantes un regain de croyance et une volonté d'expiation ses fautes même si la religion n'est pas évoquée directement. Cela évoque le pari de Pascal qui dit qu'il y a plus d'intérêt à croire à la vie après la mort et de tout faire pour « mériter » le paradis au cas où il existerait ; que de ne pas y croire et de pas accéder au paradis s'il existe.

2.2 L'Allemagne et les Etats-Unis, un héritage protestant

La religion protestante est née au 16^{ème} siècle par Luther, qui s'est exprimé contre les indulgences du pape et de l'église. Ils avaient pris l'habitude de vendre aux croyants des parts de rédemption pour remplir les caisses du clergé. Luther s'est révolté contre ce qu'il considérait comme des dérives, en clamant haut et fort que le pardon des péchés ne pouvait s'acheter. Il fut excommunié et fut peu à peu suivi par d'autres personnes. Ainsi, la religion protestante fut créée.

L'Allemagne est un pays où la confession protestante a longtemps été majoritaire (depuis la création du protestantisme au XVI^{ème} siècle). Même si de nos jours, la religion protestante n'est plus la seule religion d'importance en Allemagne (la religion catholique y est assez importante aussi), le protestantisme, omniprésent en Allemagne ces derniers siècles, a sans doute influencé la culture allemande. (112)

De plus l'héritage protestant des Etats-Unis remonte à la création de cette nation. Une majorité des pères fondateurs des Etats-Unis était de confession protestante. Les Etats-Unis, bien qu'étant une nation laïque, comptent un nombre important de religions différentes. La religion protestante est la plus importante et la plus variée en son sein. Toutes les branches du protestantisme coexistent aux Etats-Unis (luthériens, calvinistes, pentecôtistes, baptistes...). La culture protestante est donc bien ancrée aux Etats-Unis.

Il existe donc de nombreuses branches dans le protestantisme, ainsi les protestants aux Etats-Unis ne vivent pas leur foi de la même façon qu'en Allemagne. Malgré cela, les bases de cette religion restent sensiblement les mêmes, notamment ce qui les sépare de la religion catholique.

Les protestants diffèrent des catholiques par leur refus de reconnaître le sacré en dehors de Dieu, Jésus et l'Esprit Saint. Par exemple, les protestants ne croient pas en la vierge Marie immaculée conception. Ils ne prient donc pas la vierge Marie, ni les Saints. Ils s'adressent directement à Dieu. (113)

Une autre des différences majeures des protestants et des catholiques est que chez les protestants, l'Homme est déjà sauvé par la grâce de Dieu. C'est un des grands principes de la religion protestante : « par la grâce seule ». L'Homme n'a pas besoin de faire des bonnes actions pour être sauvé. C'est l'inverse, les bonnes actions sont une réponse naturelle de l'Homme qui a foi en Dieu et qui a reçu son amour, et non une condition pour être sauvé.

Si l'Homme n'a pas besoin d'être sauvé par ses actions, le purgatoire n'existe pas pour les protestants. En conséquence, la notion de douleur salvatrice ou rédemptrice n'a pas sa place dans la religion protestante. (113)

De plus, les protestants ont toujours eu une vision beaucoup moins fataliste de la douleur : Elle représente pour eux la conséquence du péché originel d'Adam et Eve, et à ce titre elle doit donc être combattue. Les protestants ont donc toutes les raisons de refuser la douleur et de lutter ardemment contre cette dernière. (114)

Cette différence de culture religieuse entre la France, les Etats-Unis et l'Allemagne a sans doute eu un effet sur l'évolution de la prise en charge de la douleur.

Pour connaître l'influence de la culture catholique sur la prise en charge de la douleur, il serait intéressant de comparer la France avec des pays à forte culture catholique comme l'Espagne et l'Italie. Il semble qu'ils soient plus en avance que la France concernant les antalgiques morphiniques forts, si l'on regarde les dates d'obtention d'AMM pour différents antalgiques.

Date d'AMM Actiq® en France : 2002 ↔ Date d'AMM Actiq® en Italie : 1999

Date d'AMM Durogesic® en France : 1997 ↔ Date d'AMM Durogesic® en Espagne : 1994

3 Différences économiques

La législation concernant la fixation du prix des médicaments, et de son remboursement est très variable suivant les trois pays étudiés.

3.1 France (115) (116)

Le prix des médicaments en France est fixé par le ministère de la santé. Le laboratoire qui a développé le médicament dépose un dossier de demande de remboursement auprès de la commission de transparence de l'HAS. La commission de transparence étudie l'intérêt du médicament en se basant sur le dossier du laboratoire et sur les études existantes. La commission est chargée de l'évaluer selon deux critères : Le SMR et l'ASMR.

Le SMR ou Service médical rendu indique si le médicament présente assez d'intérêt pour être remboursé. Il se base sur plusieurs critères tels que l'intérêt de santé publique du médicament, le rapport bénéfice risque, la gravité de la pathologie qu'il traite... Il peut être important, modéré, faible, ou insuffisant. Un SMR important, modéré, ou faible entraîne une inscription à la liste des médicaments remboursés. C'est le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale qui décide ensuite de l'inscription d'un produit sur la liste des médicaments remboursables. L'union nationale des caisses d'assurance maladie se base sur le SMR ainsi que sur la gravité de la maladie pour définir le taux de remboursement du médicament.

	remboursement
SMR I : important	65%
SMR II : Modéré	30%
SMR III : Faible	15%
SMR IV : Insuffisant	Pas d'inscription

Tableau 12 : Le service médical rendu (SMR)

ASMR I	Majeure
ASMR II	Importante
ASMR II	Modérée
ASMR IV	Mineure
ASMR V	Inexistante

Tableau 13 : l'amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR permet d'évaluer ce que le médicament apporte en plus par rapport aux traitements déjà existants. Le produit est donc comparé aux autres médicaments de sa classe. L'ASMR peut être majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante. L'ASMR permet au comité économique des produits de santé d'établir le prix du médicament d'après le prix proposé par le laboratoire. Par exemple si l'ASMR est inexistante, le prix sera inférieur au prix du médicament de référence auquel il est comparé.

En plus de se baser sur l'ASMR, la fixation du prix d'un médicament remboursable se base sur le prix des médicaments ayant la même indication déjà sur le marché, et sur le volume des ventes prévu.

Enfin, pour valider toutes ces étapes, l'inscription à la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux passe par la publication au Journal Officiel des indications pour lesquelles le médicament est remboursé, du prix et du taux de remboursement.

L'inscription d'une spécialité sur la liste des produits remboursables est réévaluée tous les 5 ans par l'HAS.

3.2 Allemagne

La législation du médicament et de son remboursement en Allemagne est basée sur une liste négative de médicaments. Cette liste contient tous les médicaments qui ne sont pas soumis au remboursement. Cela peut être des médicaments OTC (Over The Counter), des médicaments considérés comme non économiques, des produits pour pathologies bénignes (toux, grippe...), ou des médicaments visant à améliorer la qualité de vie.

Cette liste négative est complétée et révisée par le Comité Fédéral Conjoint (collège réunissant plusieurs professionnels de santé). Le Comité Fédéral Conjoint est secondé par l'IQWiG (institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé) qui est un organisme indépendant un peu équivalent à la commission de transparence en France. (117)

En théorie, tout médicament qui ne figure pas sur cette liste est automatiquement remboursé. Le taux de remboursement est de 90%. 10% restent systématiquement à la charge du patient avec un minimum de 5€ et un maximum de 10€ par médicament. C'est le principe du « co-paiement »

Il y a deux types de médicament remboursés. D'une part il y a les médicaments rentrant dans un des trois types de groupes suivants (117) (118):

- Médicaments dont le PA est identique (principe du médicament générique)
- Médicaments dont les PA ont des effets similaires sur le plan thérapeutique et pharmacologique (médicaments d'une même famille comme les statines par exemple)
- Médicaments dont l'effet thérapeutique est comparable (Médicament de familles différentes mais ayant la même indication comme une statine et un fibrate par exemple)

Les groupes de médicaments sont créés dès que trois médicaments peuvent être réunis. Ils permettent de créer un « fesbetrage » c'est-à-dire un plafond de remboursement commun pour tout le groupe de médicaments. Ainsi pour une même pathologie, les médicaments similaires sont tous au même tarif de remboursement. Cette règle s'applique même si le médicament est encore sous brevet. (118) (117)

D'autre part, il y a les médicaments ne rentrant dans aucun des trois groupes; Pour ces derniers, la base de remboursement ne s'aligne pas sur d'autres médicaments. Cela permet

donc un prix plus libre pour ces derniers. Par cette politique, les nouveaux médicaments sont privilégiés s'ils sont innovants. Cependant depuis la loi du 1^{er} janvier 2011 appelée loi AMNOG (« Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes »), le principe de fixation des prix a été modifié. La base de remboursement est maintenant le fruit de négociations entre l'industrie pharmaceutique et les caisses d'assurance maladie pour les médicaments innovants, ce qui n'existait pas avant. (119) La négociation se base sur l'efficacité du médicament et son intérêt par rapport aux autres. Cependant la négociation ne concerne pas directement le prix du médicament mais la base sur laquelle il sera remboursé. Libre ensuite au laboratoire d'aligner son prix sur la base de remboursement ou pas. Si ce dernier dépasse le forfait de remboursement, la différence est à la charge du patient.

3.3 Etats-Unis

Le prix du médicament aux Etats-Unis est libre. Les laboratoires choisissent eux-mêmes le prix auquel ils veulent vendre leur médicament et peuvent le modifier à tout moment. Le prix de vente en pharmacie est donc très élevé. En pratique, les médicaments ne sont pas souvent vendus au prix affiché par le laboratoire. En effet la plupart des Américains ont une assurance maladie privée. Cette assurance, souvent payée par l'employeur, négocie directement avec le laboratoire des remises sur le prix du médicament. Bien évidemment, les remises sont plus importantes pour les grands groupes d'assurances que pour les petites assurances. De plus, les personnes n'ayant pas d'assurance paieront au prix fort leurs médicaments. Pour les Américains les plus pauvres, il existe des assurances financées par l'état fédéral : Medicare (personnes de plus de 65 ans) et Medicaid (personnes aux revenus modestes). Ces assurances publiques n'ont pas besoin de négocier le prix des médicaments car les laboratoires sont tenus de leur vendre un médicament au prix le plus bas de la négociation avec les assurances privées. (120) (121)

Le prix du médicament est donc très variable en fonction des personnes, et il est très difficile de connaître les prix réels pratiqués pour les médicaments.

La fixation des prix et le mode de remboursement des médicaments sont donc différents dans les trois pays étudiés. Les prix aux Etats-Unis sont plus libres donc sans doute plus élevés, et moins contraignants pour les laboratoires.

La politique de prix du médicament en Allemagne était plus intéressante qu'en France pour les nouvelles molécules. Elle tend cependant depuis les réformes à se rapprocher du système de la France.

En France où la fixation du prix et du remboursement fait suite à une étude approfondie du médicament et de son intérêt dans l'arsenal thérapeutique, cela peut être un frein à la commercialisation de certains médicaments, comme vu plus haut avec le cas du Targin®. Cela peut expliquer en partie le plus grand choix de médicaments disponibles aux Etats-Unis en comparaison au choix existant en France concernant les morphiniques.

D'autre part, le prix des médicaments en Allemagne est en moyenne plus élevé qu'en France, cette différence de prix rend le marché français moins attractif et ne facilite pas l'introduction de nouveaux médicaments dans l'arsenal thérapeutique.

4 La législation en avance sur la pratique

La législation en France, œuvre depuis plusieurs années déjà pour une prise en charge efficace et systématique de la douleur. De nombreux textes obligent maintenant les soignants à une évaluation et à une prise en charge systématique de la douleur.

Parmi eux :

- Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs, article 1 (122) :

« Toute personne malade dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement. (...) Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage »

Bernard Kouchner a lancé les deux premiers « plans douleurs » respectivement entre 1998-2000 et entre 2002-2005. Ces deux plans avaient pour but de mettre en place des outils d'évaluation de la douleur, de faciliter la prescription des antalgiques (disparition du carnet à souche, sortie de la réserve hospitalière de certains opioïdes, allongement de la durée des prescriptions de (7 à 28 jours)) et d'améliorer la formation médicale sur la douleur. (123)

- Loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 (modifiée le 23/04/2005):
Article L 1110-5 des droits de la personne du code de la santé publique : « Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. » (124)
- Loi HPST en 2010: mise en place d'indicateurs qualités de la traçabilité de l'évaluation de la douleur chez tout patient hospitalisé plus de 24h. (125)

L'arsenal législatif est donc bien présent en France pour la prise en charge de la douleur. Le retard de la France dans le domaine de la douleur n'est donc pas imputable aux lois sur le sujet mais certainement plus à l'application de ses lois dans la pratique médicale.

CONCLUSION

La France a donc un important retard à rattraper concernant l'utilisation des antalgiques morphiniques forts et plus généralement concernant le traitement de la douleur. En comparaison avec les Etats-Unis et l'Allemagne, Elle possède un arsenal thérapeutique antidouleur restreint et son utilisation est plus limitée. Le diagnostic et le traitement de la douleur en France ne sont pas ancrés dans le processus de soins que ce soit du côté des soignants ou des patients. Ce retard est imputable à de nombreux facteurs, tant économiques, culturels que religieux. Bien que les lois soient là pour défendre le droit au soulagement de la douleur, il semble que les pratiques (...) aient peu progressé ces dernières années.

L'étude Delorme souligne l'importance d'intégrer pleinement l'avis du patient dans l'évaluation et dans le traitement de la douleur : « Une approche intéressante est d'améliorer la communication entre l'équipe soignante et le patient, en faisant de celui-ci un véritable partenaire dans la prise en charge de la douleur : il fixe lui-même le score de la douleur qu'il juge tolérable et le traitement personnalisé vise à atteindre ce score dans le contrôle de la douleur ». (95)

Au-delà des thérapeutiques qui sont indispensables à la prise en charge de la douleur intense, il est important de ne jamais oublier la composante émotionnelle de la douleur, en effet cette dernière peut être modulée par l'anxiété, la dépression et le sentiment de solitude... Le premier traitement de la douleur consiste en une reconnaissance de la souffrance du patient et en une écoute active et attentive permettant au patient de se sentir entendu et rassuré et au soignant d'adapter le traitement à la plainte. L'accompagnement du soignant et la prise en compte du patient dans son intégralité est une composante primordiale dans le soulagement de la douleur. Ces mesures qui demandent du temps et beaucoup d'investissement de la part du personnel soignant mériteraient sans doute d'être développées au même titre que la prise en charge médicamenteuse de la douleur.

Bibliographie

1. **J. Vibes.** *guide de la douleur: le syndrome douloureux chronique*. Paris : estem, 2001.
2. **F. Boureau.** *Douleurs aiguës douleurs chroniques soins palliatifs*. Paris : Med-line, 2004.
3. **SASN.** La chimie organique dans la conception des médicaments et dans leurs modes d'action. [En ligne] [Citation : 18 06 2014.] <http://www.sasn.u-bordeaux1.fr/teaching/La%20Chimie%20Organique.pdf>.
4. **JD. Barchas.** Psychopharmacologie. De la théorie à la pratique. *Oxford University Press*. 1977.
5. **Compute scotland.** 3D opioid receptor, resistance & collaboration. [En ligne] [Citation : 12 05 2014.] <http://www.computescotland.com/3d-opioid-receptor-resistance-collaboration-5168.php>.
6. *Neuropathic pain is enhanced in delta-opioid receptor knockout mice.* **X. Nadal.** 3, 2006, the european journal of neuroscience, Vol. 23, p. 83.
7. *Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia.* **M. Benbouzid.** 6, 2008, Biological Psychiatry, Vol. 15, p. 633.
8. *Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses.* **D. Filliol.** 2, 2000, Nature genetique, Vol. 25, pp. 195-200.
9. **S. Perrine.** Delta opioid receptor ligands modulate anxiety-like behaviors in the rat. *British journal of pharmacology*. 2006, Vol. 147, 8.
10. **Intra science.** comment agissent les antidouleurs ? [En ligne] [Citation : 23 04 2014.] <http://intra-science.anaisequey.com/biologie/48.../187-antidouleur>.

11. **Institut national du cancer.** Les antalgiques : du paracétamol à la morphine . *e-cancer*. [En ligne] [Citation : 18 05 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/qualite-de-vie/douleur/soulager-avec-des-medicaments/tous-les-antalgiques>.
12. **G. Vargas-Schaffe.** L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? Vingt-quatre années d'expérience. *Canadian Family Physician*. 2010, Vol. 56, 6.
13. **RxList.** MS-Contin. [En ligne] [Citation : 10 04 2014.] <http://www.rxlist.com/ms-contin-drug.htm>.
14. **MC. Jerdi.** Quel rôle pour la glycoprotéine-P dans l'activité analgésique des opioïdes? *Douleur et Analgésie*. 2004, 2.
15. **U.S Pharmacist.** Opioid-Induced Hyperalgesia: An Emerging Treatment Challenge. [En ligne] [Citation : 12 03 2014.] <http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/i/1896/c/34014/>.
16. **Chemical book.** Normorphine basic information. [En ligne] [Citation : 14 03 2014.] http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB1689871_EN.htm.
17. **AF. Sullivan.** The spinal antinociceptive actions of morphine metabolites morphine-6-glucuronide and normorphine in the rat. Department of Pharmacology. *University College London. U.K. Brain Research*. 1989, Vol. 482, 2.
18. **L. Roulet.** Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG. *Revue Medicale Suisse*. 2011, Vol. 7.
19. **clark&clark.** Schedule II Substances. [En ligne] [Citation : 10 04 2014.] <http://www.newjerseydruglawyer.com/category/glossary-of-drugs/schedule-ii-substance>.
20. **HAS.** Evaluation et recommandation. *Haute Autorité de Santé*. [En ligne] [Citation : 16 04 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329543/fr/oxycontin-oxynorm-oxynormoro.
21. **S. Shah.** L'oxycodone : revue de littérature. *European Journal of Palliative care*. 2001, Vol. 8.
22. **G. Gomez.** Opium, opiacés, opioïdes. *ABCdaire de chimie organique*. [En ligne] [Citation : 10 04 2014.] <http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm>.

23. **MA. Lee.** Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliative Medicine*. 2001, Vol. 15.
24. **AFSSAPS.** Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments dans la Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte . *Recommandations de bonne pratique*. [En ligne] [Citation : 16 05 2014.]
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf.
25. **P. Poulain.** Mise au point de l'utilisation pratique sur de la méthadone dans Le cadre des douleurs en oncologie. *Douleurs: Évaluation - Diagnostic – Traitement*. 2014, Vol. 15, 4.
26. **Polyclinique du parc cholet.** La douleur. [En ligne] [Citation : 05 09 2014.]
<http://www.anesthesistes-polyclinique-cholet.com/02-Infomed-la-douleur.php>.
27. **Drug.com.** Buprenorphine Sublingual. [En ligne] [Citation : 03 02 2014.]
<http://www.drugs.com/pro/buprenorphine-sublingual.html>.
28. **P. Ginie.** Place des agonistes antagonistes et des agonistes partiels morphiniques dans le traitement de la douleur , pharmacologie et utilisation thérapeutique. *Douleur et Analgésie*. 1997, 4.
29. **Oxford journal.** Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. [En ligne] [Citation : 05 05 2014.] <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/7/5/171.full>.
30. **Points essentiels.** Les antagonistes des récepteurs opioïdes. [En ligne] [Citation : 20 02 2014.] http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca97/html/ca97_010/97_10.htm.
31. **D. Vital Durand.** *DOROSZ : Guide pratique des médicaments*. Paris : Maloine, 2011.
32. **S. Ducharme.** Mise à jour sur l'utilisation clinique de la buprénorphine. *Can Fam Physician*. 2012, Vol. 58, 1.
33. **I. KRAKOWSKI.** Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. [En ligne] 11 03 2014. <http://www.sfetd-douleur.org/rc/org/sfetd/htm/Article/>.

34. **AK. Chang.** Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: a randomized clinical trial. *Annals of emergency medicine*. 2006, Vol. 48, 2.
35. **Drug information system.** Pethidine (HCl). [En ligne] [Citation : 16 03 2014.]
<http://druginfosys.com/Drug.aspx?drugCode=557&drugName=&type=1>.
36. **Galinos.** fentanyl. [En ligne] [Citation : 18 05 2014.]
<http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/fentanyl>.
37. **J. Goldberg.** Stereochemical Basis for a Unified Structure Activity Theory of Aromatic and Heterocyclic Rings in Selected Opioids and Opioid Peptides. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2010, Vol. 4.
38. **Barbou des Courières, Sophie.** Satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie : étude observationnelle, comparative au CHU de Grenoble. Grenoble : s.n., 2011. p. 147.
39. **A. Schwarzer.** Strong opioids and constipation. *Der Schmerz*. 2005, Vol. 19, 3, p. 214.
40. **D. Rodde.** les patchs transdermiques. *Le quotidien du pharmacien*. 2009, 2644.
41. **AF. Wasilewski-Rasca.** Systèmes thérapeutiques transdermiques : aspects pratiques chez le patient âgé. *Revue Médicale Suisse*. 2004, Vol. 2505.
42. **HAS, commission de transparence.** Avis apres Examen du dossier des spécialités Durogesic inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 15 mars. 2010 . N02AB03 .
43. **PR Newswire.** L'Agence européenne des médicaments recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour IONSYS. [En ligne] [Citation : 03 03 2014.]
www.prnewswire.fr/news-releases/lagence-europeenne-des-medicaments-recommande-la-suspension-de-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-ionsysr-152847395.html.
44. **Medscape MULTISPECIALTY.** Fentanyl HCl Patient-Controlled Iontophoretic Transdermal System for the Management of Acute Postoperative Pain. [En ligne] [Citation : 10 06 2014.]
http://www.medscape.com/viewarticle/549359_4.

45. **OPENI.** Acute postoperative pain management: focus on iontophoretic transdermal fentanyl. [En ligne] [Citation : 06 04 2014.]
http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=1936285_tcrm0301-019-01&req=4.
46. **V. Blanchet.** Les accès douloureux paroxystiques : nouveau concept ou phénomène ? *Médecine palliative*. 2011, Vol. 10, 6.
47. **P. Poulain.** Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. *Douleur et Analgésie*. 2012, Vol. 25, 2.
48. **HAS.** Bon usage du médicament. *Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer*. 2010.
49. **G. Chevalier.** Technical, Scientific and Medical illustrations. *cg3d*. [En ligne] [Citation : 10 11 2014.] http://www.cg3d.org/service_technique_english.htm.
50. **Springer medizin.** Effentora® als schnelle Bedarfsmedikation. [En ligne] [Citation : 21 02 2014.] <http://www.springermedizin.de/effentora-als-schnelle-bedarfsmedikation/437168.html>.
51. **NE. Slatkin.** Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *Journal Support Oncology*. 2007, Vol. 5.
52. **vidal.** Effentora. [En ligne] [Citation : 09 10 2014.]
<http://www.vidal.fr/Medicament/effentora-85853-pharmacocinetique.htm>.
53. **MEDCITY News.** Business of innovation in healthcare. [En ligne] [Citation : 10 09 2014.]
<http://medcitynews.com/2012/05/bdsis-cancer-pain-product-preps-for-europe-triggers-2-5m-milestone/>.
54. **Takeda.** Instanyl. [En ligne] [Citation : 15 10 2014.]
<http://www.takeda.com.pl/products/healthcare-professionals/instanyl/>.
55. **P. Watts.** PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opinion Drug delivery*. 2009, Vol. 6, 5.
56. **R. Nave.** Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug delivery*. 2013, Vol. 20, 5.

57. **EMA**. Résumé des caractéristiques produit du Pecfent. [En ligne] [Citation : 25 08 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001164/WC500096493.pdf.
58. **Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovation thérapeutiques** . Les formes transmuqueuses de Fentanyl. [En ligne] [Citation : 10 10 2014.] <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fentanyl-transmuqueux.pdf>.
59. **J. Thomas**. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. *Annals of Oncology*. 2005, Vol. 16.
60. **D. Bouhassira**. *33 nouveaux concepts et méthodes qui ont marqué l'évolution de la prise en charge de la douleur ces quinze dernières années : volume 2 douleurs aiguës*. Paris : Editions scientifique L&C, 2009.
61. **JC. Ballantyne**. Cochrane Database of Systematic Reviews. *Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer*. 2009.
62. **K. Toth**. Quel corticoïde choisir pour la voie intrathécale dans le traitement des méningites carcinomateuses. [En ligne] [Citation : 12 09 2014.] <http://katalin.toth-lamu.fr/wp-content/uploads/2011/10/CSH-2011-Tours.pdf>.
63. **P. Vidailhet**. La stimulation magnétique répétitive en thérapeutique neurologique et psychiatrique : des espoirs et des limites en commun. *Epileptologie*. 2005, Vol. 22.
64. **National Institutes of mental health**. Brain Stimulation Therapies. [En ligne] [Citation : 10 04 2014.] <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/brain-stimulation-therapies/brain-stimulation-therapies.shtml>.
65. **JP. Lefaucheur**. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain.. *Neurology*. 2006, Vol. 67, 11.
66. —. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert review of neurotherapeutics*. Mai 2008, Vol. 8, 5.

67. **J. Nizard.** Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discovery Medicine*. 2012, Vol. 14, 74.
68. **F. Johnson.** Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended-release capsules: naltrexone release, pharmacodynamics, and tolerability. *Pain Physician*. 2011, Vol. 14, 4.
69. **L. Alexander.** Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014, Vol. 1, 138.
70. **Center for disease Control and prevention.** Prescription Drug Overdose in the United States: Fact Sheet. [En ligne] [Citation : 15 10 2014.] <http://www.cdc.gov/homeandrecreationalafety/overdose/facts.html>.
71. **Programme de gestion thérapeutique des médicaments.** Evaluation sommaire : utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur. [En ligne] [Citation : 03 04 2014.] http://pgtm.org/documentation/FSW/Methadone_ES_20090226.pdf.
72. **K. Ower.** Fluctuating QTc interval in an asymptomatic patient treated with methadone for chronic pain. *Journal of Opioid Management*. 2005, Vol. 1, 2.
73. **DD. Routhier.** QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy. *The journal of emergency medicine*. 2007, Vol. 32.
74. **pharmacorama.** Tapentadol, analgésique, agoniste des récepteurs morphiniques mu. [En ligne] [Citation : 19 07 2014.] <http://www.pharmacorama.com/ezine/20081130154358.php>.
75. **DM. Pierce.** Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *American Journal Hospital Palliative Care*. 2012, Vol. 29, 8.
76. **R. Riemsma.** Examen systématique de tapentadol dans la douleur chronique sévère. Recherches en cours médicale et avis. *Current Medical Research Opinion*. 2011, Vol. 27, 10.
77. **M. Etropolski.** Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Advances in therapy*. 2011, Vol. 28, 5.
78. **G.Hans.** Tapentadol Prolonged Release for Managing Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-Related Pain. *Pain physician*. 2014, Vol. 17.

79. **Fidman, Bazhena.** Role of Tapentadol Immediate Release (Nucynta) in the Management Of Moderate-to-Severe Pain. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010, Vol. 35, 6.
80. **Pharmacie interjurassienne.** Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne. *Commission des Médicaments*. [En ligne] <http://www.pij-medic.info/component/edocman/?task=document.viewdoc&id=73>.
81. **U.S. Food and Drug Administration.** Buprénorphine hydrochloride. *Drug@FDA*. [En ligne] [Citation : 11 12 2014.] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=BUPRENORPHINE%20HYDROCHLORIDE>.
82. **Mundipharma.** Analgesic. [En ligne] [Citation : 08 10 2014.] <http://www.mundipharma.ie/product/targin>.
83. **D. Vondrackova.** Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination with Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients with Moderate to Severe Chronic Pain. *The Journal of Pain*. 2008, Vol. 9.
84. **K. Simpson.** Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to-severe non cancer pain. *Current Medicine Research Opinion*. 2008, Vol. 24.
85. **O. Lowenstein.** Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2009, Vol. 10.
86. **S. Ahmedzai.** A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliative Medicine*. 2011, Vol. 26, 1.
87. **HAS, commission de transparence.** Avis sur l'inscription à la sécurité sociale et aux collectivités du Targinact. 2011. N02AA55 .
88. **Mundipharma.** Unserer Produkte in der Übersicht. [En ligne] [Citation : 16 09 2014.] <http://www.mundipharma.de/gebrauchsinformationen.html>.

89. **Cluster Gesundheitswirtschaft.** Hydromorphon Aristo® long bei starken bis sehr starken Schmerzen ab sofort in Deutschland verfügbar. [En ligne] [Citation : 16 07 2014.] <http://www.healthcapital.de/biotechnologie/artikel/details/hydromorphon-aristo-long-bei-starken-bis-sehr-starken-schmerzen-ab-sofort-in-deutschland-verfuegbar/>.
90. **P. Lisberg.** Is it time to consider use of levo-methadone (R-(-)-methadone) to replace racemic methadone? *Journal of Developing Drugs.* 2013, Vol. 2, 2.
91. **Université de Lausanne.** Une étude de l'UNIL-CHUV invite à changer le mode de prescription de la méthadone. *Unil.* [En ligne] 05 03 2007. [Citation : 10 04 2014.] http://www.unil.ch/files/live/sites/fbm/files/shared/recherche/Scientifiques_honneur/methadone.pdf.
92. **Sénat.** Allemagne. [En ligne] [Citation : 15 05 2014.] <http://www.senat.fr/lc/lc41/lc411.html>.
93. **Organe international de control des stupéfiants.** Stupéfiants rapport 2013-Évaluations des besoins du monde pour 2014 - Statistiques pour 2012. *Organe international de control des stupéfiants.* [En ligne] [Citation : 15 05 2014.] http://www.incb.org/incb/fr/narcotic-drugs/Technical_Reports/2013/narcotic-drugs-technical-report_2013.html.
94. **S. Reichl.** Formes pharmaceutiques modernes pour les analgésiques forts. [En ligne] [Citation : 20 07 2014.] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30547>.
95. **T. Delorme.** *prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer.* 2010. INCa.
96. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.** Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. [En ligne] [Citation : 25 06 2014.] http://www.pediadol.org/IMG/pdf/ANAES_prise_en_charge_douleur_aigue.pdf.
97. **H.Breivik .** Cancer related pain. A pan European survey of. *Ann Oncol.* 2009.
98. **U.S. Food and Drug Administration.** Oxycodone hydrochloride. [En ligne] [Citation : 12 07 2014.] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.

99. **R. Chouemail.** Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non cancer Pain. *The journal of pain.* 2009, Vol. 10, 2.
100. **D.Roscoulet.** Analyse de prescription des morphiniques auprès des médecins généralistes du Val de Marne. creteil (Paris) : s.n., 2008. p. 66.
101. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament.** Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. *ANSM.* [En ligne] [Citation : 21 05 2014.]
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf.
102. **Constitution française.** LOI constitutionnelle n° 2005-205 relative à la Charte de l'environnement. 01/03/2005. publiée au Journal Officiel de la République Française n°0051 p. 3697.
103. **Les entreprises du médicament.** L'industrie du médicament applique-t-elle le principe de précaution ? [En ligne] [Citation : 10 09 2014.] <http://www.leem.org/article/l-industrie-du-medicament-applique-t-elle-principe-de-precaution>.
104. **Voltaire.** Lettres philosophiques. *lettre XI sur la petite vérole.* partie 3.
105. **DL. Sackett.** Editorials Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal.* 1996, Vol. 312.
106. **D. Widmer.** Perspective médicale et littéraire du terme "évidence". *Revue Médicale Suisse.* 2004, Vol. 494.
107. **Bibliothèque interuniversitaire de santé paris.** Evidence-Based Medicine La médecine fondée sur les preuves. *BIUsanté paris descartes.* [En ligne] Janvier 2011. [Citation : 12 08 2014.]
http://www.biusante.parisdescartes.fr/medecine/formation/EBMBIUSante_janv2011.pdf.
108. **S. Taieb.** Evidence based-medicine : vers une imagerie basée sur les preuves. *Journal de radiologie.* 2001, Vol. 82, 8.
109. **M. Lemiengre.** Preuve adaptée : reconnaître les limites de l'Evidence-Based Medicine. *Minerva.* 2008, Vol. 7, 5.

110. **Larousse.** Surrogatoire. [En ligne] [Citation : 03 10 2014.]
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/surrogatoire/75675>.
111. **Pie XII.** Problèmes religieux et moraux de l'analgésie. 1957. 1247. Documentation Catholique.
112. **Musée virtuel du protestantisme.** Le protestantisme en Allemagne. [En ligne] [Citation : 27 10 2014.] <http://www.museeprotestant.org/notice/le-protestantisme-en-allemande/>.
113. **Protestanet.** Ce que croient les protestants réformés. [En ligne] [Citation : 12 10 2014.]
http://www.protestanet.be/index_vignette.php?page_id=23&vignette_id=78.
114. **D. Libeaut.** Les aspects socio culturels de la douleur. *Arc en ciel lettre trimestrielle*. 2005, 6.
115. **Site du ministère des affaires sociales et de la santé.** Prix et taux de remboursement. [En ligne] [Citation : 20 10 2014.] <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>.
116. **Haute Autorité de Santé.** Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). [En ligne] [Citation : 20 10 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr.
117. **V. Paris.** La politique du médicament en Allemagne. *Revue française des affaires sociales*. La Doc. française, 2007.
118. **L. Nguyen-Kim.** Les politiques de prise en charge des médicaments en Allemagne, Angleterre et France. *Bulletin d'information en économie de la santé*. 2005, 99.
119. **Pharmanalyses.** Allemagne : la pharma entre dans une nouvelle ère. [En ligne] [Citation : 28 09 2014.] <http://pharmanalyses.fr/allemande-la-pharma-entre-dans-une-nouvelle-ere/>.
120. **Centre Européen de la Consommation.** Etudes. [En ligne] [Citation : 25 07 2014.]
<http://www.cec-zev.eu/fr/publications/etudes/>.
121. **Le monde.** Aux Etats-Unis, un système de santé coûteux et inégalitaire Par Stéphane Lauer. [En ligne] [Citation : 16 06 2014.]
http://www.cleiss.fr/docs/regimes/regime_etatsunis.html.

122. **livre préliminaire du code de la santé publique.** LOI no 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs article 1. 10 juin 1999. disponible sur:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000212121&dateTexte=&categorieLien=id>.

123. **M. Anthonioz-Ammouche.** Impact des trois plans gouvernementaux de lutte contre la douleur (1998-2010) sur la médecine générale : une analyse systématique de contenu. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine : médecine générale.* 2012.

124. **Code de la santé publique.** Article L1110-5 relatif aux droits de la personne. 23/04/2005. consultable sur:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685748&dateTexte=20130226>.

125. **Haute autorité de santé.** Missions et travaux de la Haute Autorité de Santé en lien avec les Agences Régionales de Santé dans le cadre de la loi portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires. [En ligne] [Citation : 15 10 2014.]
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/12e_ra_has-ars_221010.pdf.

126. **MPR.** Abstral. [En ligne] [Citation : 20 04 2014.]
<http://www.empr.com/abstral/drug/3819/>.

127. **Center for disease Control and prévention.** Opioides de prescription Painkiller. [En ligne] [Citation : 15 10 2014.] <http://www.cdc.gov/vitalsigns/opioid-prescribing/>.

128. **PMFARMA.** Archimedes Pharma lanza en España PecFent para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. [En ligne] [Citation : 10 10 2014.]
<http://www.pmfarma.es/noticias/13400-archimedes-pharma-lanza-en-espana-pecfent-para-el-tratamiento-del-dolor-irruptivo-oncologico.html>.

129. **Bruneton, J.** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.* 4ème. Paris : Tec et Doc, 1997. p. 1288.

Annexe

Table pratique d'équivalence des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)													
Morphine en mg													
Dose / 24h	PO	SC	N	Oxycodone en mg			Hydromorphone en mg			Fentanyl en µg			
				PO	SC - IV	PO	PO	Transdermique	Transmuqueux				
20	2	3,5	10	1	10	1	1,5	6,5	0,5	1			
30	3	5	15	1,5	15	1,5	2,5	10	1	1,5			12
60	6	10	30	3	30	3	5	20	2	3			25
90	9	15	45	4,5	45	4,5	7,5	30	3	5			37
120	12	20	60	6	60	6	10	40	4	7			50
180	18	30	90	9	90	9	15	60	6	10			75
200	20	33	100	10	100	10	17	67	7	11			
240	24	40	120	12	120	12	20	80	8	13			100
280	28	47	140	14	140	14	23	93	9	16			
300	30	50	150	15	150	15	25	100	10	17			125
360	36	60	180	18	180	18	30	120	12	20			150
400	40	67	200	20	200	20	33	133	13	22			
480	48	80	240	24	240	24	40	160	16	27			200
540	54	90	270	27	270	27	45	180	18	30			225
600	60	100	300	30	300	30	50	200	20	33			250
720	72	120	360	36	360	36	60	240	24	40			300
900	90	150	450	45	450	45	75	300	30	50			375
1000	100	167	500	50	500	50	83	333	33	56			412

* A partir de 120 mg/24h

** Dose de départ = 1/5 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie

▲ Ajuster la dose de 80 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en associant Oxycodone et Hydromorphone

PO = Per os (à jeun ou avec les repas)

SC = Sous-cutané

N = Néonatal

PO = Per os (à jeun ou avec les repas)

SC - IV = Sous-cutané / Intraveineux

PO = Per os (à jeun ou avec les repas)

Transdermique = Patch

Transmuqueux = Spray, gel, suppositoire

Claire de Quatrebarbes

Traitements antalgiques morphiniques forts en France, aux Etats-Unis, et en Allemagne, étude des disparités existantes

RÉSUMÉ

Le traitement de la douleur intense en France est un sujet d'actualité notamment avec le développement des soins palliatifs. Parmi les médicaments utilisés pour traiter la douleur intense, les opioïdes représentent la classe thérapeutique la plus utilisée. La comparaison des traitements opioïdes forts existant entre la France, les Etats-Unis et l'Allemagne, permet une mise au point sur la place que la France accorde à la prise en charge de la douleur. L'analyse des causes des disparités entre la France et les autres pays étudiés révèle le retard de la France dans ce domaine.

Mots-clés : morphiniques, antalgie, France

Analgesic strong opioid treatments in France, in the United States, and in Germany, the study of the existing disparities

ABSTRACT

The treatment of severe pain in France is a hot topic especially with the development of palliative therapy. Among the drugs used to treat severe pain, opioids are the most used group. The comparison of existing opioids treatments between France, United States and Germany, allows a focus on the role that France attaches to the treatment of pain. The analysis of the causes underlying differences between France and the other countries explains the delay in France in this field.

Keywords : opioids, analgesia, France