

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N°37

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Héloïse BRETON

Née le 19 août 1995 à Vendôme (41)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 juin
2022

Place du cannabis thérapeutique dans la prise en
charge des douleurs neuropathiques et rôle du
pharmacien d'officine

JURY

Président : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique,
Professeur des universités – Faculté de pharmacie -
Tours

Membres :

Mr YVERT Benjamin, médecin spécialiste en évaluation
et traitement de la douleur – CHRU de Tours

Mme GLEVAREC Gaëlle, pharmacien et Maître de
Conférences, Faculté de Pharmacie – Tours

Mme EL OUALI Marie, pharmacien titulaire – Vendôme

ANNEE : 2021 - 2022

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : Pr Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Pr Karine MAHEO, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 28 juin 2022

*L'étudiant
Héloïse Breton*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier tous les membres de mon jury de thèse...

A ma présidente de jury, Mme Véronique MAUPOIL

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, de m'avoir enseigné au cours de toutes ces années, recevez cet ouvrage comme le témoignage de ma profonde reconnaissance

A mon directeur de thèse, M. Benjamin YVERT- Docteur en médecine

Pour avoir accepté de reprendre ma thèse et de l'avoir dirigée, de m'avoir suivie et accompagnée tout au long de ces mois de travail, veuillez accepter mes remerciements.

Merci pour votre disponibilité, de votre investissement et votre sympathie.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect et de ma profonde gratitude.

J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble qui sait ...

A ma directrice de thèse, Mme Gaëlle GLEVAREC- Docteur en pharmacie

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de codiriger, pour le temps que vous y avez consacré, pour votre bienveillance ainsi que votre gentillesse.

Vos cours et nos sorties botaniques resteront pour moi mes plus sympathiques de ces années de pharmacie (j'emporte en souvenir les beignets d'acacias).

A ma titulaire, Mme Marie EL OUALI – Docteur en pharmacie,

C'est un grand merci que je vous adresse. D'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir, il y a quelques mois acceptée dans votre officine. Merci de la confiance que vous m'accordez, de vos encouragements, de vos conseils. Merci de me faire grandir dans mon métier. Merci également à Monsieur El Ouali de m'avoir permis d'intégrer l'équipe officinale.

.... *Ainsi que,*

Les équipes officinales,

Je tiens à remercier chaleureusement les équipes officinales qui m'ont accueillie en stage et qui m'ont donné le goût pour l'officine. Merci pour leurs pédagogies et leur confiance souvent renouvelés à l'occasion de travail en tant qu'étudiante. Accueillie avec bienveillance, gentillesse et l'envie de partager vos connaissances, merci à vous.

Alors merci aux équipes officinales de la pharmacie du Faubourg, du Beuvron et des Grands Champs.

Merci aux équipes officinales de Saint Ouen et de l'Avenue de me supporter chaque jour !

La pharmily,

Ces années de pharmacie ont été riche en rencontres. Merci à toutes celles qui se sont transformés en véritable amitié. Merci pour tous ces bons moments passés, ces fous rires partagés et ces soirées mémorables.

Les amies de toujours,

Merci Ingrid, Amélie et Angéline. Merci les filles pour les moments que nous partageons tous les ans. Je suis fière de vos parcours respectifs, je vous souhaite le meilleur pour le futur.

Alice, merci pour ces moments partagés ensemble, même s'ils se font plus rares avec nos emplois du temps pas toujours compatibles. Merci pour cette belle amitié.

Merci à toutes les rencontres équestres transformées également en amitié. Merci en particulier aux écuries du MADS qui m'ont permis d'avoir ma bouffée d'oxygène pendant toutes ces années d'études. Merci à l'élevage des Pins Chanteurs qui a réalisé mon rêve de petite fille (merci Hélène).

... et ma famille,

Pour toi papa, j'espère que tu es fier de ta petite dernière.

Merci parrain, merci marraine, merci pour tout votre soutien. J'espère vous rendre fiers.

Merci la fratrie, merci du fond du cœur de tout votre soutien pendant toutes ces années. Merci pour me suivre dans mes folies et de m'en donner le courage. Parfois loin des yeux, mais près du cœur, je vous aime.

Merci à mes petits neveux et nièces qui m'ont fait grandir. Merci pour ces moments passés ensembles sans compter tous ceux à venir.

Merci Christian d'être au côté de maman depuis quelques années maintenant et de me supporter (c'est bientôt terminé !). Merci de ton soutien, merci de nos apéros du dimanche soir et de tous tes conseils.

Maman, des « mercis » ne suffisent pas pour montrer toute ma reconnaissance. Merci pour le courage que tu m'as donné durant toutes mes années d'études. Merci pour la force et le soutien de tous les jours. Merci d'être présente en ce jour particulier, qui pour moi clos un grand chapitre. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, je te serai éternellement reconnaissante. J'espère te rendre fière. Je t'aime.

Merci à celui qui me donne chaque jour la force d'avancer, de continuer et de recommencer...



Table des matières

I	Introduction	20
II	Généralités sur les douleurs	23
2.1	Définitions	24
2.2	Prévalence de la douleur	24
2.3	Distinction entre douleur aiguë et douleur chronique	26
2.4	Processus de « chronicisation »	29
III	Anatomie et Physiologie de la douleur	35
3.1	Généralités sur le système nerveux	36
3.2	Le neurone nocicepteur périphérique	41
3.2.1	Transduction :	42
3.2.2	La douleur inflammatoire et substances algogènes	45
3.3	Mécanisme spinaux impliqués dans la nociception	47
3.4	Étage médullaire : projections spinales des fibres périphériques	50
3.4.1	Phénomène double douleur	51
3.4.2	Douleurs projetées	52
3.4.3	Voies ascendantes	54
3.5	Étage cortical : pain matrix	57
3.6	Composantes de la douleur	60
3.6.1	Composante sensori-discriminative	60
3.6.2	Composante psycho-émotionnelle	61
3.6.3	Composante comportementale	61
3.6.4	Composante cognitive	62
3.7	Système de modulation	63
3.7.1	Théorie du portillon (<i>gate control theory</i>) : contrôles médullaires	63
3.7.2	Contrôles descendants	65
3.7.3	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)	67
3.7.4	Le système endocannabinoïde	68
IV	Les douleurs neuropathiques :	73
4.1	Spécificités physiopathologiques de la douleur neuropathique	74
4.1.1	Modifications périphériques	75
4.1.2	Mécanismes centraux	80
4.1.3	Phénomène inflammatoire	84
4.2	Sémiologie de la douleur neuropathique	85
4.2.1	Les douleurs spontanées	86
4.2.2	Les douleurs provoquées	87
4.2.3	Les outils cliniques :	88
4.3	Étiologies	92
4.3.1	Polyneuropathie diabétique	93

4.3.2	Douleurs Post zostériennes	95
4.3.3	Sclérose en plaque SEP	97
4.3.4	Douleurs d'amputation	98
4.4	Diagnostic	101
4.4.1	Anamnèse – écoute du patient	102
4.4.2	Outils d'évaluation de la douleur	104
4.4.3	Examens complémentaires	117
V	Prise en charge actuelle des douleurs neuropathiques	121
5.1	Traitements des douleurs neuropathiques uniquement focales : première ligne	124
5.1.1	Emplâtre de lidocaïne	124
5.1.2	TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)	126
5.2	Traitements des douleurs neuropathiques uniquement focales : traitements de deuxième ligne	129
5.2.1	Patch de capsaïcine 8 %	129
5.2.2	La toxine botulique A	132
5.3	Traitements des douleurs neuropathiques centrales et autres douleurs neuropathiques (y compris focales) : traitement de première ligne	133
5.3.1	Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline IRSNA	133
5.3.2	Gabapentine	136
5.3.3	Antidépresseur tricyclique	138
5.4	Traitement des douleurs neuropathiques centrales et autres douleurs neuropathiques (y compris focales) : traitement de deuxième ligne	142
5.4.1	Prégabaline	142
5.4.2	Tramadol	144
5.4.3	Association antidépresseur	146
5.5	Traitement des douleurs neuropathiques, traitement de troisième ligne	148
5.5.1	Opioides de palier III, seul ou en association	148
5.5.2	Les différentes stimulations nerveuses centrales	151
5.6	Autres traitements de recours	155
5.7	Approche psychothérapique et corporelle	163
5.7.1	Psychothérapie	163
5.7.2	Hypnose	164
5.7.3	Mesures hygiéno-diététiques	164
5.7.4	Kinésithérapie	167
VI	Utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des douleurs neuropathique	169
6.1	Du cannabis au cannabis médical	170
6.1.1	Aspect botanique du cannabis	170
6.1.2	La plante Cannabis sativa L.	171
6.1.3	Les phytocannabinoïdes:	174

6.1.4	Δ9-tétrahydrocannabinol (THC)	178
6.1.5	Le cannabidiol (CBD)	179
6.2	Spécialités pharmaceutiques à base de cannabis	181
6.3	Focus sur le Tétrahydrocannabinol : Marinol®	182
6.3.1	Pharmacologie	184
6.3.2	Effets indésirables	184
6.3.3	Précaution d'emploi et contre-indication	184
6.3.4	Interactions médicamenteuses	185
6.4	Douleurs neuropathiques et cannabis thérapeutique	186
<i>VII Expérience du CETD de Tours à propos de l'utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques</i>		191
7.1	Présentation de l'expérimentation	193
7.1.1	Protocole et inclusion des patients	194
7.2	Étude sur l'utilisation du Marinol®	198
7.3	Résultats de l'étude	200
<i>VIII Expérimentation nationale du cannabis médical, perspectives et avenir</i>		204
8.1	Cannabis à usage médical, le cadre expérimental	205
8.2	Le parcours patient	207
8.2.1	Première inclusion du patient	207
8.2.2	Consultation d'inclusion	210
8.2.3	Dispensation du cannabis médical	213
8.2.4	Suivi du patient :	215
8.3	Médicaments à disposition	216
8.3.1	Formes galéniques	216
8.3.2	Choix des fournisseurs de cannabis médical	218
8.4	Prescription du cannabis médical	225
8.5	Dispensation du cannabis médical par le pharmacien	227
8.6	Connaissances du pharmacien	231
8.6.1	Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques	231
8.6.2	Contre - indications et précautions d'emploi	235
8.6.3	Interactions médicamenteuses	237
8.6.4	Effets indésirables	239
8.6.5	Surdosage et symptômes de sevrage	243
8.7	Le pharmacien d'officine, acteur de la santé publique	245
8.8	« États des lieux » de l'expérimentation.	248
<i>IX Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques</i>		270

9.1	Le pharmacien, expert du médicament	271
9.1.1	Dispensation des médicaments	271
9.1.2	Respect du bon usage des médicaments	272
9.1.3	Gestion des effets secondaires	275
9.2	Adhésion thérapeutique du patient et observance	277
9.2.2	Les causes de mauvaise observance	279
9.2.3	Vers une meilleure observance	280
9.3	Place du pharmacien et nouvelles missions dans le réseau de soin.	293
9.4	Éducation thérapeutique	296
X	Conclusion	301
XI	Annexes	304
XII	Références bibliographiques :	310
XIII	Engagement de non-plagiat :	329

Liste des figures

Figure 1 : Modèle d'évitement de la peur (20)	32
Figure 2 : Modèle de résolution des problèmes mal orienté (18)	33
Figure 3 : Système nerveux central	36
Figure 4 : Boucle de nociception (24)	40
Figure 5 : Schéma d'un nocicepteur périphérique ou neurone afférent primaire (27)	42
Figure 6 : Transduction du message nociceptif	43
Figure 7 : substances algogènes susceptibles d'activer ou de sensibiliser les nocicepteurs(22)	45
Figure 8 : Corps cellulaire et conduction de l'influx nerveux	48
Figure 9 : Schéma général des voies de la douleur (modifié d'après Fields, 2004)(27)	50
Figure 10 : Couche de la moelle épinière selon Rexed (29)	51
Figure 11 : Phénomène de la double douleur (27)	52
Figure 12 : illustration des douleurs projetées (1 = douleur rapportée, 2= douleur référée) (31)	53
Figure 13 : voies ascendantes de la douleur (32)	55
Figure 14 : schématisation et rôle des structures centrales	59
Figure 15:théorie du portillon de Melzack & Wall (42)	63
Figure 16 : voies inhibitrices descendantes(42)	67
Figure 17 : structure moléculaire des Récepteurs CB1 et CB2 (47)	69
Figure 18 : Structure chimique des principaux endocannabinoïdes (50)	70
Figure 19 : Le système endocannabinoïdes (50)	71
Figure 20 : illustrations des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs neuropathiques (54)	74
Figure 21 : Hyperalgésie / allodynie et sensibilisation centrale et périphérique	82
Figure 22 : douleurs spontanées et provoquées	88
Figure 23 : lésion de zona caractéristique	96
Figure 24: Synthèse des éléments concourant à la genèse de la douleur de membre fantôme.(88,90,91)	101
Figure 25:Questionnaire DN4 (96)	109
Figure 26: Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques NPSI (97)	110
Figure 27: Questionnaire concis de la douleur (100)	116
Figure 28: organigramme du "grading system" (103)	119
Figure 29 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des douleurs neuropathiques (104,105)	122
Figure 30 : Cibles pharmacologiques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (106)	123
Figure 31 : Mécanisme d'action de la lidocaïne dans les douleurs neuropathiques (107)	125
Figure 32 : exemples de placement des électrodes lors des séances de neurostimulation transcutanée (110)	128
Figure 33 : Mécanisme d'action de la capsaïcine dans les douleurs neuropathiques (112)	130
Figure 34 : Mise en place d'un patch de Qutenza ®	131
Figure 35 : Mécanisme d'action des IRSNAs dans les douleurs neuropathiques(115)	134
Figure 36 :Mécanisme d'action de la gabapentine dans les douleurs neuropathiques (116)	137
Figure 37 : Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neuropathiques (118)	139
Figure 38 : Mécanisme d'action du tramadol dans les douleurs neuropathiques (120)	145

Figure 39 : mécanisme d'action des opioïdes dans les douleurs neuropathiques (122)	149
Figure 40 : théorie du portillon adaptée à la stimulation de la moelle épinière (124)	153
Figure 41 : Radiographie d'un stimulateur de moelle épinière et des électrodes (124)	154
Figure 42 : technique de DREZotomie (134)	160
Figure 43 : système sous cutanée d'antalgie intrathécale (135)	162
Figure 44 : Planche botanique de Cannabis sativa.L (125)	172
Figure 45 : Trichomes sur une bractée de plante femelle Cannabis sativa (144)	173
Figure 46 : Sommités fleuries plante femelle Cannabis sativa (144)	174
Figure 47 : structure chimique du tétrahydrocannabinol THC (127)	175
Figure 48 : État des législations et la détention du cannabis au sein de l'UE (Source OFDT 2013) (179)	192
Figure 49: Protocole d'étude de l'expérimentation du cannabis thérapeutique au CETD de Tours	195
Figure 50 : fiche standardisée de consultation	199
Figure 51 : Évolution chronologique du score NPSI (180)	201
Figure 52 : Étapes clés du lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical	206
Figure 53 : 215 structures de références engagées dans l'expérimentation (181)	210
Figure 54: formulaire de consentement pour l'expérimentation du cannabis à visée médicale	212
Figure 55 : chronologie de consultation (183)	216
Figure 56 : écran d'accueil du pharmacien (patients fictifs)	228
Figure 57 : déclaration des effets indésirables sur l'application ReCann	229
Figure 58 : Relation dose-concentration THC (188)	233
Figure 59 : Début de délivrance du cannabis médical des 10 pharmacies (PUI et officines)	254
Figure 60 : Retour des dix pharmaciens sur la formation e-learning de l'ANSM	255
Figure 61 : Nombre de patient par pharmacie sous cannabis médical	256
Figure 62 : Age des patients participant à l'expérimentation	257
Figure 63 : Indications thérapeutiques des patients sous cannabis médical	258
Figure 64: Formes galéniques dispensées	261
Figure 65 : Les différents ratio utilisés chez les 8 patients atteints de douleurs neuropathiques	262
Figure 66 : Autres médicaments utilisés avec le cannabis médical chez les patients souffrants de douleurs neuropathiques	264
Figure 67 : Réponse au cannabis médical pour les patients atteints de DN	265
Figure 68 : Effets indésirables rapportés par les patients	266
Figure 69 : Mise en place du patch Versatis ®	273
Figure 70 : Aide à l'application des patchs de Fentanyl	274
Figure 71: Questionnaire de Morisky en 4 questions (195)	278
Figure 72 : Exemple de schéma posologique pour l'aide à la prise du traitement	281
Figure 73 : Captures d'écran de l'application TOM ®	282

Liste des tableaux

Tableau I : Les différents types de douleurs chroniques (6,11,12) Liste non exhaustive	28
Tableau II : Classification des fibres nerveuses sensorielles périphériques selon Erlanger et Gasser	38
Tableau III: protocole standardisée du QST (79)	91
Tableau IV: Principales étiologies neuropathiques chez l'adulte d'origine centrale et périphérique (5,6,77)	92
Tableau V :Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic de douleur neuropathique (6)	103
Tableau VI: Tableau de correspondance des niveaux de douleur (92)	105
Tableau VII: Questionnaire Douleur de Saint Antoine (99)	113
Tableau VIII : traitements des douleurs noeuropathiques focales	132
Tableau IX: Adaptation de la gabapentine selon la fonction rénale du patient.	138
Tableau X : Molécules recommandées en première intention dans le traitement de la douleur neuropathique	141
Tableau XI: Molécules recommandées en deuxième intention dans le traitement de la douleur neuropathique	147
Tableau XII: Molécules recommandées en troisième intention dans le traitement de la douleur neuropathique	150
Tableau XIII : Médicaments et doses initiales utilisés par voie intrathécale (136)	162
Tableau XIV: Composition chimique du C.sativa (145)	174
Tableau XV: structures chimiques des grands groupes de cannabinoïdes (145,147)	175
Tableau XVI: Spécialités pharmaceutiques disponible dans le monde à base de cannabis	181
Tableau XVII: posologie du Marinol selon les indications	183
Tableau XVIII: listes des études cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur (161)	187
Tableau XIX : critères d'inclusions et d'exclusions de l'étude du CETD de Tours	194
Tableau XX : Questionnaire Opioid Risk Tool	196
Tableau XXI : effets indésirables rapportés au dosage de 5mg	199
Tableau XXII: Effets indésirables rapportés au dosage de 10mg	200
Tableau XXIII : Effets bénéfiques rapportés par les patients	202
Tableau XXIV: critères d'inclusion et de non-inclusion (182)	211
Tableau XXV : Médicaments à base de cannabis médical disponibles durant l'expérimentation (184)	220
Tableau XXVI: exigences de production du cannabis médical (185).	221
Tableau XXVII : Code CIP de cannabis médical	230
Tableau XXVIII: pharmacologie du THC et CBD (187)	232
Tableau XXIX: synthèse des voies d'administration et action du cannabis médical (188)	234
Tableau XXX: Tableaux non exhaustif des principales interactions avec le cannabis médical (191)	237
Tableau XXXI: Principaux effets indésirables du cannabis médical (192)	240
Tableau XXXII : résumé du recueil de donnée réalisé en région Centre-Val de Loire	251
Tableau XXXIII : Les différentes huiles et fleurs dispensées au cours de l'expérimentation (liste non exhaustive)	259

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAE : Acides Aminés Excitateurs

AEA : Anandamide

ALC : Acetyl-L-carnitine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Amino-3-Hydroxy-5-Méthylisoazol-4- Propionate

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produit de santé

APG : Angiosperm Phylogeny Group

ARS : Agence Régional de Santé

ATC : Antidépresseur Tricycliques

ATP : Adénosine Triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

AVK : Anti-Vitamine K

BDNF : Brain-Derivated Neurotrophic Factor

BPI : Brief Pain Inventory

CBC : Cannabichromène

CBD : Cannabidiol

CBDN : Cannabinodiol

CBE : Cannabielsoin

CBG : Cannabigérol

CBL : Cannabicyclol

CBN : Cannabinol

CBTL : Cannabitriol

CCVD : Canaux Calcique Voltage Dépendant

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

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide
 CH : Centre Hospitalier
 CHR : Centre Hospitalier Régional
 CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
 CIDN : Contrôles inhibiteurs diffus de la nociception
 CPTS : Communauté Professionnelle Territoriale de Santé
 CPS : Carte de Professionnel de Santé
 CSP : Code de la Santé Publique
 CSST : Comité Scientifique Spécifique Temporaire
 CYP : Cytochrome
 DES : Diplôme d'Etude Spécialisé
 DMF : Douleur du Membre Fantôme
 DN : Douleur Neuropathique
 DOM-TOM : Département d'Outre-Mer – Territoire d'Outre-Mer
 DP : Dossier Pharmaceutique
 DPZ : Douleur Post Zostérienne
 ECG : Electrocardiogramme
 ECONEP : Evaluation du coût lié à la prise en charge des patients présentant des douleurs neuropathiques
 EMA : European Medicines Agency
 EMG Electromyogramme
 EMSP : Équipe Mobile de Soins Palliatifs
 ENMG : Electroneuromyogramme
 ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale
 ETP : Éducation Thérapeutique Patient
 FDA : Food and Drug Administration
 GABA : Acide γ -Aminobutyrique
 GII : Générateur Impulsion Implantable
 GPCO : Pharmacologie Clinique Oncologique

HAS : Haute Autorité de Santé
 HE : Huile Essentielle
 HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
 IASP International Association for the Study of Pain
 IH : Insuffisance Hépatique
 IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
 IP : Intervention Pharmaceutique
 IR : Insuffisance Rénale
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
 IV : Intra-Veineux
 LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
 LI : Libération Immédiate
 LP : Libération Prolongée
 MMTE : Médicament à Marge Thérapeutique Étroite
 NDD : Neuropathie Diabétique Douloureuse
 NK1 : Neurokinine 1
 NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique
 NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
 OFMA : observatoire Français des Médicaments Antalgiques
 OMEDIT : Observatoire du Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 ORT : Opioïd Risk Tool
 PEA : Palmitoylethanolamide
 PNCAVT : Pratiques Non Conventionnelles À Visée Thérapeutique
 PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
 QEDN : Questionnaire d'Évaluation des Douleurs Neuropathiques
 QSDA : Questionnaire Douleur Saint Antoine

QST : Quantitative Sensory Testing
ReCann : Registre National Électronique de Suivi
RHD : Règle Hygiéno-diététique
SEP : Sclérose En Plaque
SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SHC : Syndrome d'Hyperémèse Cannabique
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR : Service Médical Rendu
SMTR : Stimulation Transcranienne Répétitive
SNC : Système Nerveux Central
STOPNET : Study of the Prevalence of Neuropathic Pain
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TENS : Neurostimulation Électrique Transcutanée
THC : $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol
TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1
VR1 : Récepteur Vanilloid 1
VZV : Virus Varicelle Zona
 $\Delta 8$ -THC : $\Delta 8$ -tétrahydrocannabinol

I Introduction

Depuis de nombreuses années, la douleur est le premier motif de consultation chez le médecin généraliste et/ou aux urgences (lorsque ce sont des douleurs aiguës) (1). Par conséquent, les antalgiques sont les médicaments les plus prescrits et les plus délivrés en France par le pharmacien d'officine. (2)

Depuis notre enfance nous sommes confrontés au sentiment douloureux. La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable individuelle et universelle.

Au niveau national, la douleur chronique touche 30% de la population. Cette douleur est généralement perçue comme un symptôme plutôt qu'une maladie.

Depuis une dizaine d'années, la prise en charge des douleurs constitue une priorité de santé publique et ne cesse d'évoluer. Le développement des centres de la douleur ou d'autres unités spécifiques de soins de la douleur montre l'ampleur du défi de vivre en bonne santé et sans douleur.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a inclus en 2019 la douleur chronique dans la nouvelle classification internationale des maladies. Les douleurs neuropathiques font partie à l'échelle de l'OMS des douleurs chroniques secondaires. Cette classification permet d'encadrer internationalement les pratiques de prise en charge.

Cette même organisation alerte sur l'usage prolongé abusif et sans contrôle des opioïdes. La crise des opioïdes vécue outre-Atlantique depuis les années 2010 devient aujourd'hui une préoccupation en France.

L'objectif des recommandations de l'OMS et de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) est de faciliter la reconnaissance des douleurs neuropathiques, leur compréhension et leur prise en charge.

Mon travail s'inscrit dans cette évolution des nouvelles stratégies et des nouvelles recommandations de prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte. Cette prise en charge se faisant via les CETD mais également en ville. L'amélioration de la prise en charge des douleurs neuropathiques passe notamment par le développement des relations interprofessionnelles et d'un relai hôpital/ ville plus fluide pour le patient.

A ce titre, j'aborde dans un premier temps la définition et les caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques, leur physiologie et les facteurs de chronicisation de la douleur.

Ensuite, je me consacre aux douleurs neuropathiques de l'adulte en traitant de leurs physiopathologies, de leurs étiologies, de leurs processus diagnostic et de leur prise en charge à l'heure actuelle.

Puis une autre partie est consacrée au cannabis thérapeutique, de l'aspect botanique à son utilisation en médecine en passant par les différentes molécules actives qui le composent. J'aborde ensuite une première expérience de l'utilisation du cannabis médical avec l'expérimentation du Marinol® sous Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) dans les douleurs neuropathiques faite en 2020 au CHRU de Tours.

Ensuite, une place est dédiée à l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France débutée en 2021, et plus particulièrement à son utilisation dans les douleurs neuropathiques. Un questionnaire a été envoyé aux pharmaciens de la région Centre afin de connaître leur implication et leur rôle au sein de l'expérimentation et d'en faire un « état des lieux »

Enfin je développe le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Notamment en abordant la délivrance du traitement et de son suivi au comptoir ainsi que des conseils associés qui sont essentiels pour obtenir l'observance maximale du patient et son adhésion au traitement. L'objectif est de rendre le patient acteur de sa prise en charge afin d'aboutir à un meilleur suivi et une diminution des signes cliniques.

Pour conclure ce travail, nous discuterons de la nécessité d'inclure le patient dans une prise en charge globale de la douleur et de la place du cannabis thérapeutique dans la stratégie thérapeutique des douleurs neuropathiques. Une ouverture sur l'avenir et l'extension de l'utilisation du cannabis thérapeutique vers d'autres pathologies clôtureront ce travail.

II Généralités sur les douleurs

2.1 Définitions

La douleur est définie par l'IASP (l'association internationale pour l'étude de la douleur) comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ». (3–6)

La douleur fait partie des mécanismes de survie développés au cours de notre évolution, permettant de protéger l'organisme de toute atteinte lésionnelle.

La douleur est un symptôme subjectif, personnel, complexe et multidimensionnel difficilement définissable et quantifiable.

2.2 Prévalence de la douleur

La douleur est un véritable enjeu de santé publique, de ce fait plusieurs enquêtes ont été réalisées depuis le début des années 2010 afin d'évaluer démographiquement la douleur sur le territoire national. (1,4,7,8,)

On peut citer en premier lieu l'enquête STOPNET (Study of the Prevalence of Neuropathic Pain) réalisée en 2004 qui est encore aujourd'hui une référence sur l'étude épidémiologique des douleurs.

Elle révèle qu'en France environ 20 millions de personnes de plus de 18 ans, soit 30% de la population souffrent de douleurs chroniques avec la prise au moins d'un antalgique par jour.

Les données épidémiologiques sont quelques peu variables du fait des échantillons et des méthodes d'études utilisées.

Il apparaît dans ces études que parmi les 30% de douleurs chroniques, environ 7% associent des signes neuropathiques.

Les principales caractéristiques sociodémographiques sont retrouvées dans différentes études (étude STOPNET de 2004, rapport ESPS de 2011, étude de l'OFMA de 2018). Ces études démontrent que la proportion de douleur neuropathique est plus importante chez les femmes (35%) que chez les hommes (28%).

De plus la prévalence de douleurs neuropathiques augmente significativement avec l'âge, notamment chez les plus de 65ans.

Les répercussions des douleurs sur la qualité de vie du patient sont nombreuses. Selon l'étude ECONEP (évaluation du coût lié à la prise en charge des patients présentant des douleurs neuropathiques), les patients atteints de douleurs chroniques ont des arrêts de travail plus fréquemment que la population générale. Il apparaît une augmentation des consultations médicales (la douleur représente deux tiers des consultations chez le médecin généraliste aujourd'hui en France) ainsi qu'une augmentation de la fréquence d'hospitalisation.

Les douleurs chroniques ont un impact sur la vie sociale des patients, source d'invalidité, de chômage, licenciement ou de difficultés familiales.

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que du vieillissement de la population et de l'avancement du diagnostic, la prévalence des douleurs chroniques et neuropathiques accroit.

Il semble important de mettre en place une prise en charge individuelle et globale et de faire de la douleur une priorité de santé publique.

2.3 Distinction entre douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë est dite ordinaire, normale. C'est une douleur ressentie de nombreuses fois au cours de notre vie, dès lors qu'il existe une stimulation nocive c'est une douleur « utile », adaptée à la cause.

La SFETD a défini la douleur comme une expérience désagréable en réponse à une potentielle atteinte tissulaire.

La douleur aiguë est une douleur plus ou moins intense, transitoire, temporaire, mais pouvant perdurer dans le temps.

On estime qu'une douleur aiguë dure moins de trente jours après traitement de la cause.

Si cette douleur persiste au-delà de quelques semaines, elle est qualifiée de subaiguë.

La douleur est définie par la HAS comme chronique lorsque celle-ci présente :

- ⇒ Une douleur persistante et/ou récurrente
- ⇒ Une douleur perdurant au-delà de ce qui est habituellement observé pour la cause initiale, qui correspond à une durée supérieure à 3 mois
- ⇒ L'expression d'un syndrome multidimensionnel par le patient
- ⇒ Une dégradation significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient, ayant des conséquences physiques, morales et sociales.

Il existe trois principaux types de douleurs se différenciant par leurs mécanismes : (5,9)

⇒ Les **douleurs par excès de nociception**, sont liées à la stimulation des nocicepteurs lors de processus inflammatoires faisant suite à une lésion tissulaire. La sémiologie de ces douleurs se caractérise par un rythme mécanique et ou inflammatoire.

On ne peut opposer distinctement les douleurs nociceptives et neuropathiques puisqu'une co-existence est possible, pouvant poser des problèmes dans le diagnostic et la prise en charge, de ces douleurs dites « mixtes ».

⇒ Les **douleurs dysfonctionnelles, idiopathiques ou psychogènes regroupées sous le nom de douleur nociplastique**. Elles sont dues à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur lié à la sensibilisation centrale.

On y classe des douleurs qui ne peuvent être mises dans les douleurs par excès de nociception ou douleurs neuropathiques. La problématique psychique est avérée, on ne retrouve pas de preuve de lésions anatomiques associées. Elles sont caractérisées cliniquement et psychologiquement par une hyperalgésie, une allodynie, une hyperpathie spatiale (correspondant à une extension du champ réceptif), ainsi qu'une hyperpathie temporelle (douleur anormalement prolongée après le retrait du stimulus douloureux). (Fibromyalgie, algie faciale atypique...).

Enfin la dernière classe de douleurs chroniques sur laquelle nous nous attarderons par la suite et tout au long de ce travail : (10)

⇒ Les **douleurs neuropathiques** : se définissent par « une douleur qui est la conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somato-sensoriel ».

D'autres types de douleurs chroniques sont répertoriées comme indiqué dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I : Les différents types de douleurs chroniques (6,11,12) Liste non exhaustive

Douleurs musculo-squelettiques / rhumatologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rachialgie: cervicalgie - lombalgie – lombosciatalgie chronique ▪ Arthrite : polyarthrite rhumatoïde – arthrose ▪ Douleur temporo-mandibulaire (à l'origine de céphalée) ▪ Douleur myofasciale
Douleurs neuropathiques	Périphériques : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mononeuropathies : syndrome canalaire ▪ Polyneuropathies : neuropathie diabétique ▪ Radiculopathies
	Centrales : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sclérose en plaque ▪ Post- AVC ▪ ...
Céphalées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Migraine ▪ Douleur cranio faciale ▪ Céphalée de tension ▪ Algie vasculaire de la face ▪ Névralgie du trijumeau (V)
Autres	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Douleur chronique liée au SIDA ▪ Douleurs cancéreuses ▪ Anémie falciforme : drépanocytose ▪ Hémophilie ▪ Syndrome du côlon irritable ▪ ...

2.4 Processus de « chronicisation »

Il est encore bien difficile d'établir aujourd'hui tous les mécanismes entrant dans le processus de chronicisation.

En effet le basculement d'une douleur aiguë-physiologique à une douleur persistante, pathologique s'avère être influencé par de nombreux facteurs. (3,11-14)

De ce fait nous allons aborder les facteurs de risques identifiés ces dernières années comme étant impliqués dans le processus de chronicisation, sans aborder en détail les mécanismes physiopathologiques, qui eux seront abordés dans la partie « spécificité physiopathologique des douleurs neuropathiques ».

À ce jour, les facteurs de risque identifiés permettent d'analyser le risque de chronicisation et de douleurs neuropathiques faisant suite notamment à un traumatisme chirurgical.

L'objectif est de connaître les sujets à risque afin de prévenir ce risque et d'apporter un soutien thérapeutique préventif qu'il soit psychologique ou pharmacologique.

On trouve de grandes différences interindividuelles vis-à-vis de la sensibilité à la douleur et le risque de chronicisation.

Ces différences sont liées d'une part au patrimoine génétique, mais surtout liées à l'environnement social et psychologique du patient.

- **Facteurs de risque favorisant la chronicisation :**

Facteurs liés au patient :

- ⇒ Le sexe : le sexe fait partie des facteurs de risque important. Puisque les femmes ont plus de risque de développer des douleurs chroniques et ont une sensibilité à la douleur plus accrue que les hommes (15)
- ⇒ L'âge : l'histoire et le vécu de traumatismes physiques ou psychiques du patient sont autant de facteurs de risque qui se multiplient avec l'âge.
- ⇒ Facteurs génétiques et épigénétiques : Des facteurs génétiques entrent en jeu permettant de comprendre en partie les variabilités interindividuelles sur le ressenti de la douleur. De nombreuses études sont réalisées sur les polymorphismes pouvant conduire à une chronicisation de douleur post-chirurgicale, sans pour autant démontrer aujourd'hui une corrélation entre polymorphisme et douleur (16).

L'épigénétique s'intéresse au changement de l'activité des gènes induit par l'environnement (alimentation, stress, vécu du patient). Des études mènent à penser que des mécanismes épigénétiques interviendraient dans le développement et le maintien de la douleur chronique. (17)

Facteurs psychologiques :

- ⇒ Symptôme dépressif : la dépression est l'un des facteurs les plus puissants d'invalidité, amenant le patient à être passif vis-à-vis de la gestion de sa douleur et non d'être actif.
- ⇒ L'anxiété face à la maladie : la peur et l'anxiété sont deux ressentis fréquents. De par ce sentiment de peur, le patient peut se refuser un traitement ou une prise en charge, limitant alors les leviers thérapeutiques.

Facteurs liés à l'environnement du patient :

⇒ La solitude : L'isolement social et l'état psychologique du patient peuvent conduire à un désengagement face à la maladie, et ainsi augmenter le risque de pérennisation de la douleur, avec une douleur intense conduisant le plus souvent à une invalidité.

À travers ces différents facteurs, on comprend aisément l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire et de l'importance d'inscrire le patient dans une prise en charge globale de la douleur.

Cette prise en charge globale, qui se fait notamment dans les CETD (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur) soit en consultation ou en centre, inclut le diagnostic, la prise en charge pharmacologique et médicale, le suivi du patient, et le suivi psychologique afin de mieux vivre avec ces douleurs.

- **Modèles comportementaux (14,18,19)**

Il existe deux grands modèles comportementaux mis en avant dans le processus de chronicisation.

Ces stratégies de gestion de la douleur sont influencées par les expériences passées, les traumatismes vécus et l'état psychologique du patient :

⇒ **Modèle d'évitement** : lié à la peur engendrée par une expérience douloureuse.

On retrouve dans ce modèle un état de catastrophisme, c'est-à-dire une vision négative de l'évolution de la maladie, une douleur incessante à l'origine d'anxiété, de stress, de dépression.

Le patient se décourage, il est dans l'évitement de toute possible douleur et n'affronte plus la douleur.

Ce modèle d'évitement peut conduire le patient à un isolement social et une incapacité physique, on aboutit à un cercle vicieux (Figure 1).

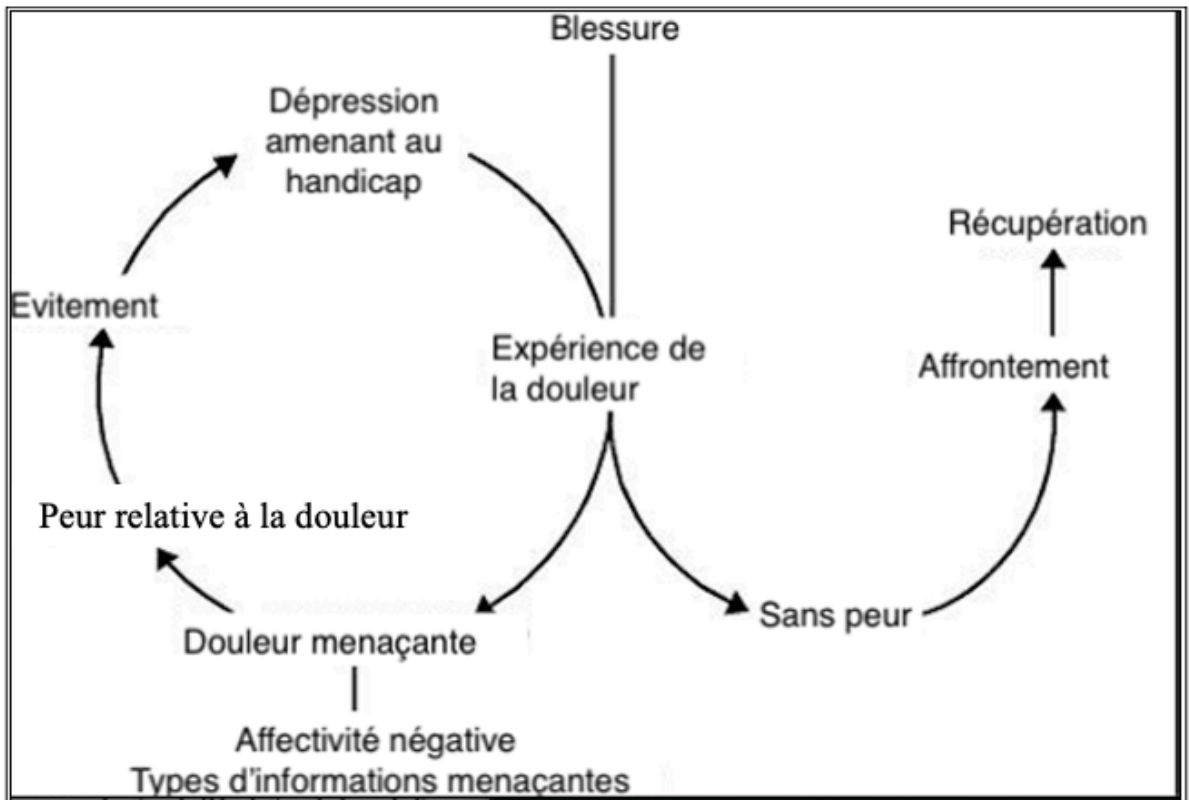


Figure 1 : Modèle d'évitement de la peur (20)

⇒ **Modèle d'acceptation et de l'engagement** : lié aux difficultés du patient à adapter son comportement, changer ses habitudes de vie.

Le patient reste inflexible, et par tous les moyens il essaie d'éviter ou de contrôler sa douleur.

Ce modèle entraîne chez le patient colère et frustrations. Tant que le patient n'aura pas accepté sa douleur, il ne sera que spectateur et non acteur de sa prise en charge.

Un troisième modèle psychologique est décrit pour la douleur chronique :

⇒ **Modèle de résolution des problèmes mal orienté** : ce modèle démontre que les processus émotionnels comme l'anxiété, la peur, l'inquiétude face à la douleur sont le produit d'une prédisposition humaine (Figure 2).

Le patient réalise de nombreux efforts pour faire disparaître la douleur. Mais cette douleur persistante renforce les inquiétudes du patient. Ce modèle de résolution des problèmes mal orienté est renforcé lorsque la prise en charge (pharmacologique, physique et chirurgicale) n'est pas suffisante pour soulager le patient. (18)

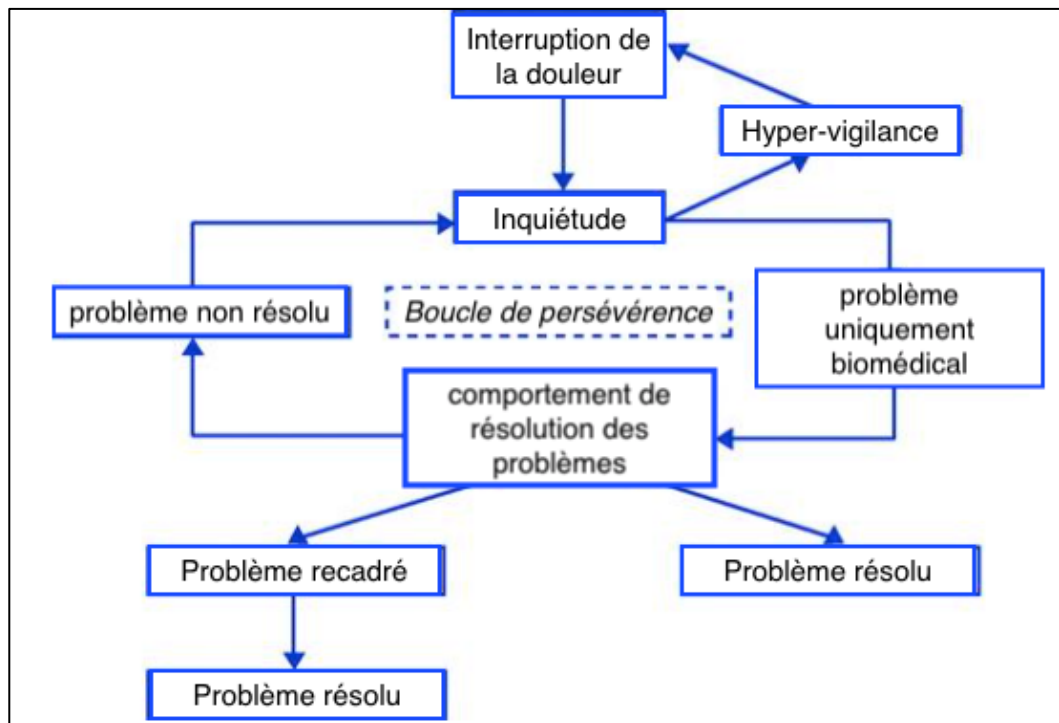


Figure 2 : Modèle de résolution des problèmes mal orienté (18)

L'exposition des différents modèles et des différentes attitudes du patient face à une douleur chronique (peur, anxiété, évitement, colère, catastrophisme) sont des raisons devant conduire à une prise en charge multidisciplinaire.

- **Évaluation prédictive**

L'implication des facteurs psycho-sociaux dans le basculement vers une douleur chronique n'est plus à démontrer.

Actuellement des outils prédictifs sont en cours de développement.

Ces outils sont notamment utilisés afin de prédire le risque de douleurs chroniques post opératoires après une chirurgie, ainsi que le risque de chronicité de lombalgie.

On peut citer notamment l'outil PICKUP qui permet d'identifier le risque de lombalgie chronique chez des personnes atteintes de lombalgies aiguës en cinq questions : (21)

- ⇒ Combien de lombalgie avez-vous eu au cours de la semaine dernière ?
- ⇒ Avez-vous des douleurs aux jambes ?
- ⇒ Votre mal de dos est-il indemnisable ? (Par exemple, l'indemnisation des travailleurs, assurance au tiers)
- ⇒ A quel point avez-vous été dérangé par la dépression au cours de la semaine dernière ?
- ⇒ À votre avis, quel est le risque que votre douleur actuelle devienne persistante ?

L'intérêt du développement de ces outils prédictifs, est de permettre au patient une meilleure prise en charge selon le risque de chronicité. Afin de recevoir des soins adaptés, imagerie, antalgiques, soutien psychologique, arrêt de travail ou rééducation suivant si le risque est léger ou important.

III Anatomie et Physiologie de la douleur

3.1 Généralités sur le système nerveux

Le système nerveux est constitué de deux parties qui sont le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

Le système nerveux central est constitué de l'encéphale qui comprend le cerveau, le tronc cérébral ainsi que le cervelet, qui sont contenus dans la boîte crânienne (Figure 3).

Le système nerveux central est aussi composé de la moelle épinière contenu dans le canal vertébral.

Le rôle du système nerveux central est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux provenant de la périphérie, afin d'organiser et envoyer une réponse adaptée.

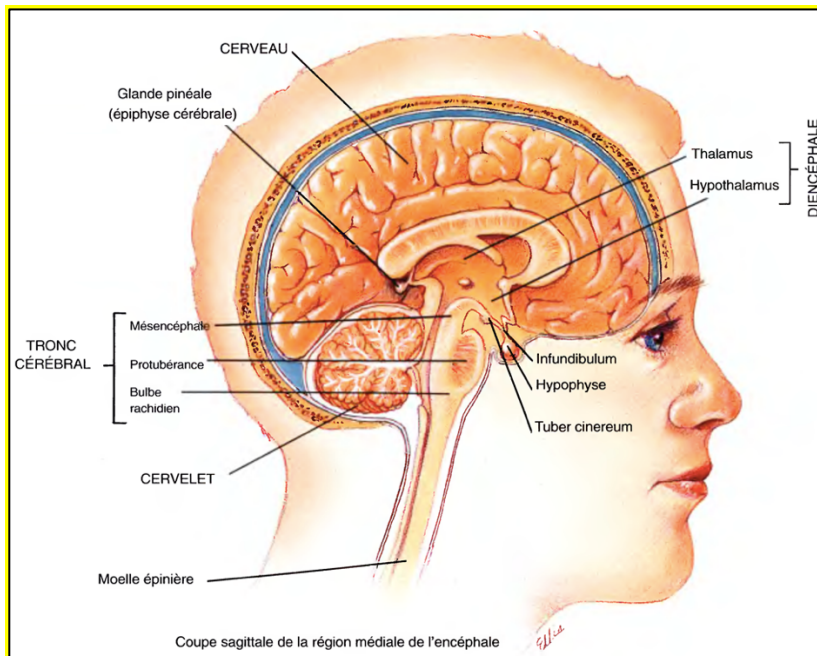


Figure 3 : Système nerveux central

Le système nerveux périphérique lui est constitué par les nerfs crâniens et nerfs spinaux qui sont rattachés au système nerveux central.

Le rôle du système nerveux périphérique est de conduire les informations issues des récepteurs périphériques telles que la sensibilité à la chaleur ou la douleur, jusqu'au système nerveux central. Ainsi que de transmettre les ordres émis par les centres nerveux.

La nociception est l'ensemble des fonctions de l'organisme permettant la perception, la détection et qui permet de réagir à des stimuli potentiellement nocifs.

Le système nociceptif est activé par un stimulus mécanique, chimique ou alors thermique d'une intensité assez forte pour provoquer une lésion tissulaire.





Il existe un ensemble de récepteurs associés à des fibres de différents calibres qui sont activées de façon exclusive ou préférentielle par des stimuli naturels ou de forte intensité.

Le message nerveux est véhiculé par des fibres nerveuses périphériques de différentes nature (Tableau II) jusqu'à la moelle épinière. (22,23)

Pour classer ces fibres, plusieurs paramètres sont à prendre en compte.

- ⇒ L'information véhiculée : proprioception, toucher, douleur.
- ⇒ La présence ou l'absence de myéline : la gaine de myéline a un impact sur la vitesse de transmission de l'information.
- ⇒ En découle : le diamètre de la fibre et la vitesse de conduction.

Tableau II : Classification des fibres nerveuses sensorielles périphériques selon Erlanger et Gasser

Nomenclatures	Fibre A α	Fibre A β	Fibre A δ	Fibre C
Visuel de la fibre				
Diamètre en μm	13 - 20	6 - 12	1 - 5	< 1,5
Vitesse en m/s	80 - 120	35 - 75	5 - 30	0,5 – 2
Myéline	Présente	Présente	Présente (faiblement)	Absente
Caractéristiques des récepteurs	Propriocepteurs	Mécanorécepteurs	Douleur mécanique et thermique	Douleur mécanique, thermique et chimique

Les fibres de type A sont dites « hautement myélinisées ».

La myéline est une substance de nature lipidique qui est synthétisée au niveau du système nerveux périphérique par les cellules de Schwann, ainsi qu'au niveau du système nerveux central par les oligodendrocytes.

La myéline forme une gaine entourant les axones des neurones afin d'augmenter la vitesse de conduction du message nerveux.

- Les fibres $A\alpha$, sont les fibres avec le plus gros diamètre et sont celles qui possèdent une gaine de myéline la plus importante. Les fibres $A\alpha$ sont spécialisées dans l'innervation des faisceaux musculaires permettant la proprioception. La proprioception correspond à la perception de la position des différentes parties du corps.
- Les fibres $A\beta$, sont des fibres elles aussi myélinisées mais de plus petit calibre. Elles sont spécialisées dans la transmission d'un message mécanique (le toucher par exemple). Ce sont les fibres afférentes des mécanorécepteurs.
- Les fibres $A\delta$, possèdent des gaines de myélines moins importantes que les fibres $A\alpha$ et $A\beta$. Elles sont responsables en partie de la transmission nociceptive.
- Les fibres C sont dépourvues de myéline avec un petit diamètre. Elles sont essentiellement liées aux nocicepteurs.

Les fibres $A\delta$ et C sont toutes les deux impliquées dans la sensation douloureuse.

La fibre $A\delta$ par la présence d'une petite gaine de myéline, est impliquée dans la douleur à la suite d'un stimulus de forte intensité mécanique ou thermique. Une douleur rapide, localisée et précise se fait ressentir. Ce sont des fibres impliquées dans le retrait de la main lors de brûlure par le fer à repasser par exemple.

Les fibres C sont dépourvues de myéline et constituent 60 à 90 % des fibres afférentes. En découle de ces fibres une sensation douloureuse tardive, diffuse

et lente, cette sensation est d'autant plus perçue lorsqu'elle est liée à l'émotionnel.

Les stimuli entraînent, via les récepteurs périphériques, un influx nerveux qui est transmis tout le long de la fibre nerveuse périphérique (Figure 4).

L'influx nerveux entre par la corne dorsale de la moelle épinière (siège de nombreux relais et modulation), et croise la ligne médiane et monte ensuite dans les cordons antéro-latéraux vers le cortex où se fera l'intégration de celui-ci.

Le cerveau transformera le potentiel d'action reçu en message conscient, qui se traduit par la perception d'une sensation douloureuse, plus ou moins intense selon les personnes.

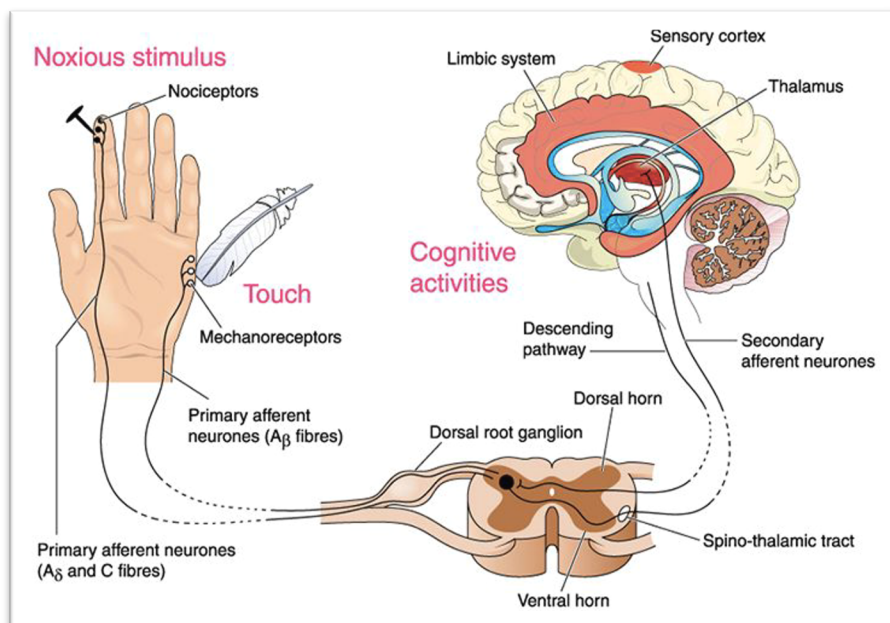


Figure 4 : Boucle de nociception (24)

3.2 Le neurone nocicepteur périphérique

Le signal nociceptif prend naissance à la suite de l'activation du récepteur périphérique aussi appelé premier neurone nociceptif au niveau des terminaisons nerveuses.

Le neurone nociceptif est une cellule nerveuse spécialisée dans la détection des stimuli nociceptifs (Figure 5).

Celui-ci est composé de quatre éléments : (25)

⇒ La terminaison périphérique qui correspond au récepteur nociceptif : qui traduit le stimulus en potentiel d'action.

On distingue généralement deux types de nocicepteurs : (26)

- Les mécano-nocicepteurs qui sont activés par des stimuli intenses de nature thermiques ou mécaniques.

Ils sont aussi appelés nocicepteurs unimodaux, et sont exclusivement en relation avec les fibres $A\delta$.

- Les nocicepteurs polymodaux, qui sont les plus nombreux, sont activés par des stimuli aussi bien mécaniques, thermiques que chimiques. Ce sont les récepteurs de type **C**.

⇒ La fibre nerveuse (de différentes natures selon le signal nociceptif) conduit les potentiels d'action tout le long de la dendrite.

- ⇒ Le corps cellulaire : il est situé dans le ganglion de la racine spinale dorsale. Il émet un axone qui entre dans la corne dorsale de la moelle. On retrouve une terminaison périphérique qui correspond au neurone nociceptif et une fibre nerveuse qui conduit le signal correspondant à l'axone.

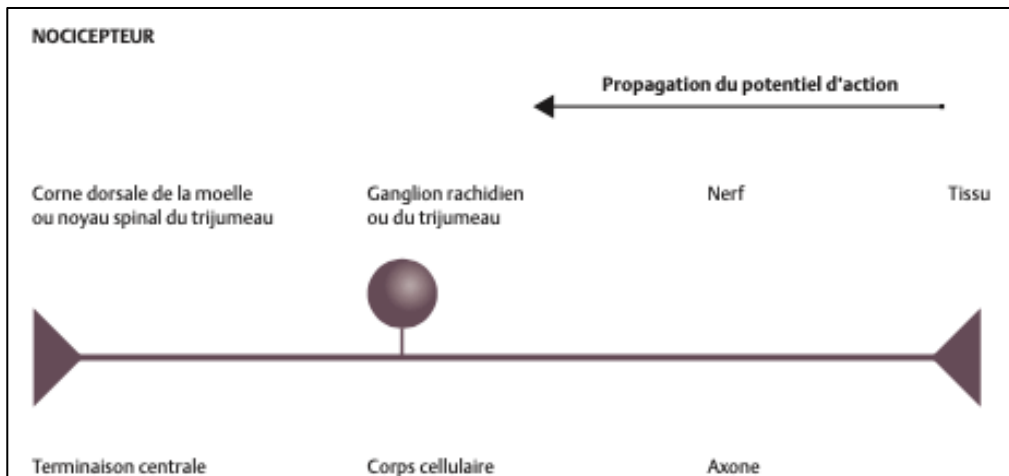


Figure 5 : Schéma d'un nocicepteur périphérique ou neurone afférent primaire (27)

- ⇒ La terminaison centrale qui fera synapse avec le 2^{ème} neurone au niveau de la moelle épinière

3.2.1 Transduction :

Le circuit de la douleur passe par de nombreuses voies ascendantes et est d'une grande complexité, ce qui n'est pas surprenant du fait de l'importance de la douleur, garant de l'intégralité de l'organisme.

En effet entre le stimulus périphérique et la perception de la douleur, on trouve une cascade électro-chimique, composée de quatre grandes étapes : (27)

- ⇒ La transduction
- ⇒ La transmission
- ⇒ La modulation
- ⇒ La perception

La première étape de transduction est assurée par les nocicepteurs, elle correspond à la conversion d'un stimulus en une activité électrique génératrice de potentiel d'action. Les nocicepteurs assurent la transduction d'une stimulation physico-chimique en message nerveux.

Lorsque le seuil de dépolarisation est atteint, un potentiel d'action se crée, entraînant l'ouverture de plusieurs canaux transmembranaires (sodium et calcium).

Le potentiel de repos est compris entre -70mV et $+60\text{mV}$. Le potentiel d'action (supérieur à $+60\text{mV}$) se déplace le long de la fibre jusqu'à la terminaison centrale par transmission de la dépolarisation (Figure 6).

Dès le début de la dépolarisation, des systèmes de transport actif transmembranaire d'ions (*pompe ionique sodium-potassium ATP dépendante*) permettent de restaurer localement la polarité.

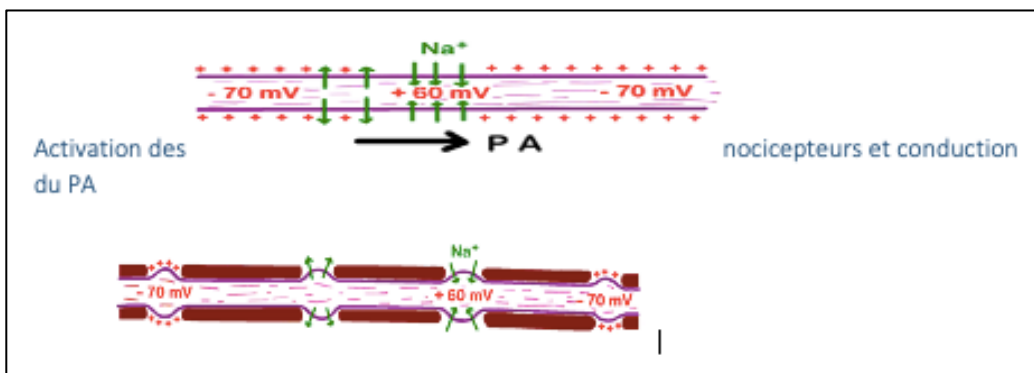


Figure 6 : Transduction du message nociceptif

Après dépolarisation, s'en suit une période réfractaire absolue d'environ $1,5\text{ms}$ où la création d'un nouveau potentiel d'action est impossible, donnant place à

une période réfractaire relative permettant de revenir au seuil d'excitabilité à une valeur normale.

Au cours de la période réfractaire relative un nouveau potentiel d'action peut être créé si la stimulation est de plus forte amplitude que la précédente.

La période réfractaire explique l'unidirectionnalité de l'influx nerveux, depuis le cône d'émergence jusqu'aux extrémités, les terminaisons synaptiques.

Tous les potentiels d'action ayant la même amplitude (+100 mV), le codage de l'influx nerveux se fait en modulation de fréquence.

Il existe 3 types d'actions capables de transformer l'activité électrique des nocicepteurs en potentiel d'action :

- **L'action directe d'une stimulation nocive sur le nocicepteur** (lésion tissulaire cutanée, ostéoarticulaire, musculo-tendineuse...).
- **L'action indirecte par l'intermédiaire de substances algogènes et de réaction inflammatoire après lésion tissulaire** : La « soupe inflammatoire » correspond à la production en cascade de nombreuses substances dont certaines sont capables d'activer ou de sensibiliser les terminaisons nociceptives et sont à l'origine de l'**hyperalgésie locale primaire**. En plus de ces substances, la synthèse de prostaglandine entraîne une vasodilatation qui facilite le passage dans le tissu interstitiel d'autres substances algogènes. Ce mécanisme participe à l'**hyperalgésie secondaire** qui s'étend aux tissus sains adjacents au traumatisme initial
- L'action indirecte par l'intermédiaire de substance algogènes libérées par le nocicepteur lui-même sous l'effet de la réaction inflammatoire locale qui correspond à « **l'inflammation neurogène** » participant à l'hyperalgésie secondaire.

3.2.2 La douleur inflammatoire et substances algogènes

Les lésions tissulaires et l'inflammation sont à l'origine d'une cascade d'évènements au niveau local avec la production d'un grand nombre de médiateurs.

Ces substances vont contribuer directement ou indirectement à la sensibilisation et à l'activation des fibres afférentes périphériques (Figure 7).

Les nocicepteurs sont stimulés à la suite d'une agression tissulaire ou à la suite d'une stimulation chimique liée à une inflammation.

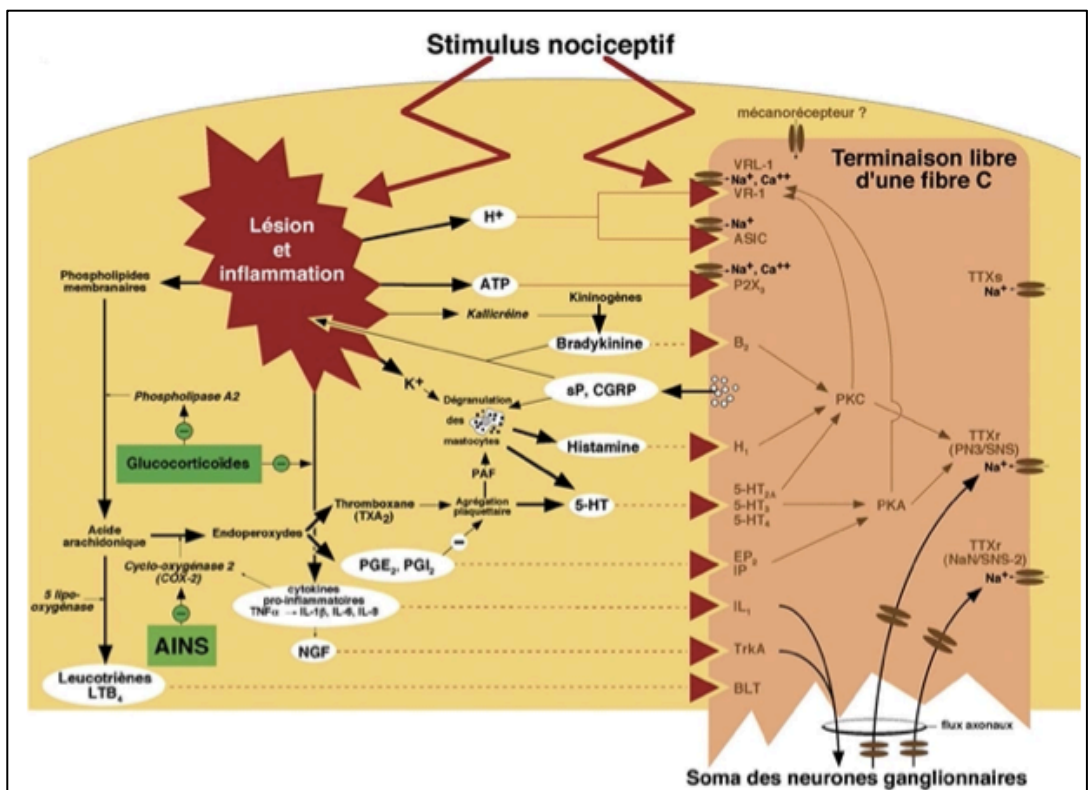


Figure 7 : substances algogènes susceptibles d'activer ou de sensibiliser les nocicepteurs(22)

En effet chaque stimulation entraîne une libération de substances algogènes, telles que la bradykinine, les ions potassium, l'ATP, la sérotonine, l'histamine, les protons mais aussi des cytokines, chemokines, médiateurs lipidiques et facteurs de croissance issus du système immunitaire.

Ces substances peuvent être divisées en trois groupes : (22)

- Le premier groupe composé des protons H^+ et de l'adénosine triphosphate (ATP) : sont directement liés à la lésion tissulaire et activent les nocicepteurs.
- Le deuxième groupe composé de bradykinine, histamine, sérotonine (5-HT), prostaglandines (PG), leucotriènes, cytokines pro-inflammatoires, facteur de croissance (nerve growth factor [NGF]) : qui sont liés au processus inflammatoire et sensibilisent les nocicepteurs.
- Le troisième groupe composé de la substance P (sP), neurokinine A, et du peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), sont libérés par le nocicepteur lui-même.

La bradykinine a une action directe et stimule :

- la production de cytokines pro- inflammatoires : $TNF\alpha$, $IL1\beta$, IL6 et IL8. Les cytokines sont des petites protéines libérées par les lymphocytes, monocytes et les macrophages. Ce sont des protéines pro-inflammatoires à l'origine de la libération de prostaglandines et d'amines sympathomimétiques.
- la libération d'acide arachidonique, impliquée dans la cascade inflammatoire avec la synthèse de prostaglandines.
- la libération de Substance P et de CGRP.
- la phosphorylation du TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) : récepteur (récepteur cannabinoïde) impliqué dans la transduction des stimuli nociceptifs thermiques et mécaniques.
- la production de monoxyde d'azote entraînant une vasodilatation.

La fonction des neurotrophines, n'est pas des moindres dans la physiopathologie de la nociception. En effet le NGF et le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) déclenchent des phénomènes d'hyperalgésies en se liant à leurs récepteurs spécifiques (les Trk). Ce sont des éléments clés, notamment le BDNF impliqué dans le déclenchement des phénomènes de « sensibilisation centrale » par les phénomènes inflammatoires.

Toutes ces molécules interagissent avec leurs récepteurs exprimés à la surface des nocicepteurs et conduisent par l'activation des récepteurs TRPV1 et TRPA1, et des canaux sodiques Na1.8 et Na1.9, à un afflux ionique sodique et calcique déclenchant un potentiel d'action neuronal. (9)

3.3 Mécanisme spinaux impliqués dans la nociception

La très grande majorité des fibres afférentes primaires atteignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens.

Pour cela le message nerveux est conduit au sein de ces fibres. (28)

La conduction de l'influx nerveux au sein de ces fibres peut se faire soit de proche en proche lorsque celles-ci sont nues, soit de manière saltatoire lorsqu'elles possèdent une gaine de myéline.

La myéline est maintenue autour de la dendrite par les cellules de Schwann pour les neurones du SNP et par les oligodendrocytes pour les neurones du SNC, et chacune de ces cellules est séparée de ses 2 voisines par un petit espace appelé nœud de Ranvier (Figure 8).

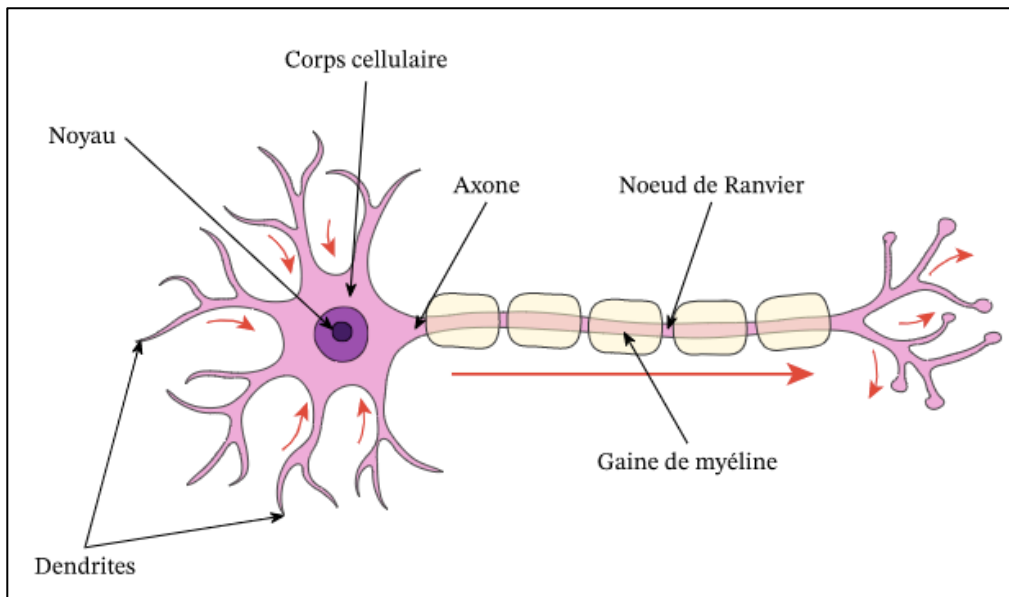


Figure 8 : Corps cellulaire et conduction de l'influx nerveux

La myéline jouant le rôle d'isolant électrique. L'influx nerveux saute alors de nœud en nœud ce qui permet une conduction beaucoup plus rapide (jusqu'à plus de 100 m/s, au lieu d'environ 1 m/s), ce qui est valable pour les fibres A α et A β . Par ailleurs, les potentiels d'action afférents peuvent également être conduits sous la forme d'un « **réflexe d'axone** » vers d'autres terminaisons nerveuses qui libèrent alors de la substance P et du CGRP participant à l'extension de la zone inflammatoire (= inflammation neurogène).

Les anesthésiques, comme la lidocaïne bloquent de manière réversible la genèse et la propagation des potentiels d'action dans les fibres afférentes (principalement par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants). Le degré de blocage est inversement proportionnel au degré de myélinisation des fibres ; ainsi le fonctionnement des fibres C et A δ sera plus touché que celui des fibres non nociceptives fortement myélinisées.

Comme vu précédemment, l'activation du nocicepteur est convertie en impulsions nerveuses électrochimiques, le potentiel de récepteur, qui est lui-même converti en une série de potentiels d'action qui codent le message sensoriel : l'information est dite « codée ».

L'étape de transduction correspond au cheminement de l'information codée vers la moelle puis vers le cerveau afin de produire la sensation douloureuse (Figure 9).

Elle s'effectue en 3 étapes qui sont détaillées par la suite :

- 1e étape : acheminement de l'information vers la corne postérieure de la moelle épinière
- 2e étape : de la moelle vers le thalamus
- 3e étape : acheminement de l'information vers le cerveau (29)

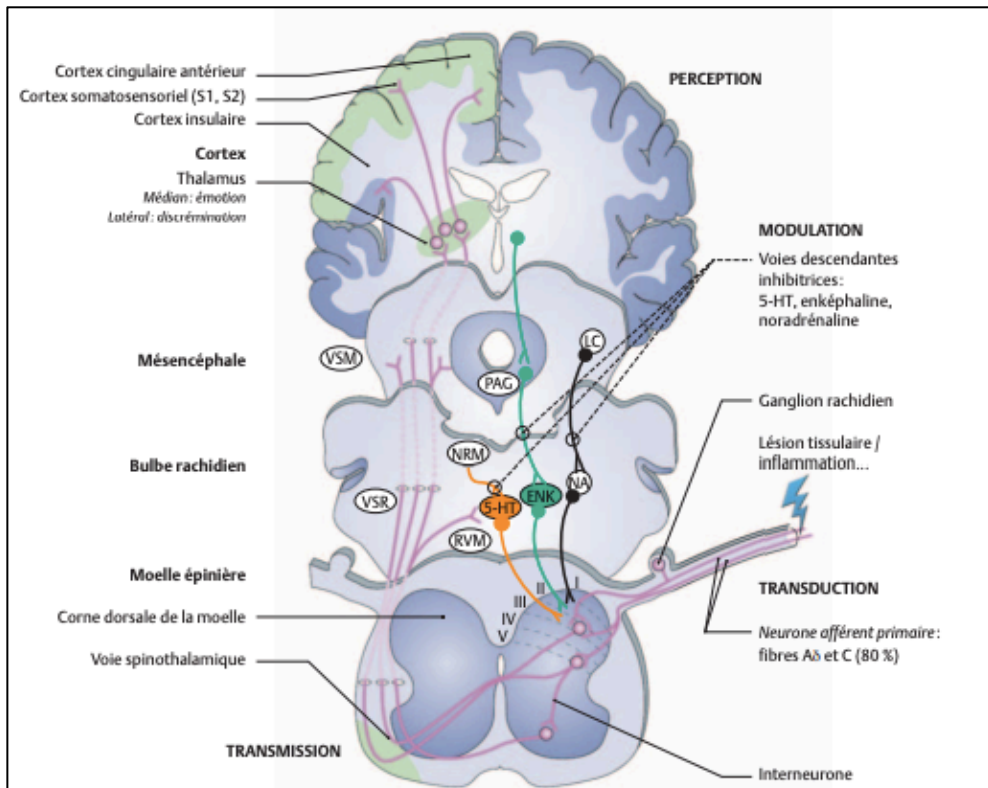


Figure 9 : Schéma général des voies de la douleur (modifié d'après Fields, 2004)(27)

3.4 Étage médullaire : projections spinales des fibres périphériques

Au niveau de la moelle épinière, les fibres afférentes primaires vont atteindre le système nerveux central.

Les fibres nociceptives se terminent au niveau des couches superficielles (I et II) de Rexed de la corne postérieure de la moelle épinière (Figure 10).

Les fibres Aδ myélinisées, vont quant à elles pénétrer dans les couches plus profondes de la corne dorsale.

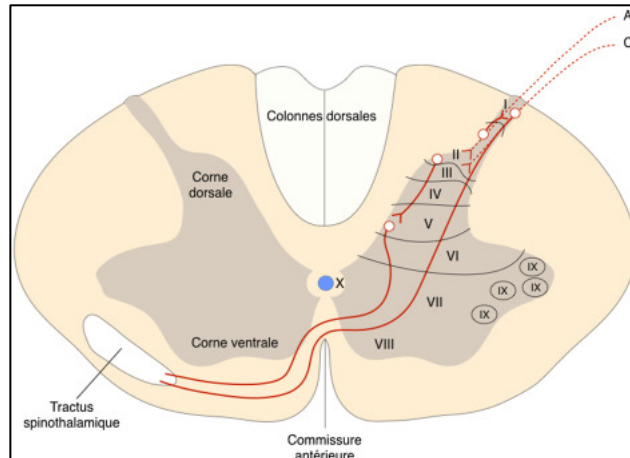


Figure 10 : Coupe de la moelle épinière selon Rexed (29)

L'organisation de Rexed correspond à l'organisation de la substance grise de la moelle épinière.

On distingue plusieurs couches de substance grise : (22)

- ⇒ Les couches I à V correspondent à la corne postérieure. On y retrouve la projection des fibres C principalement au niveau des couches I et II ainsi que la projection locale au niveau des couches I, II et V des fibres Aδ.
- ⇒ Les couches VI et VII correspondent à la zone intermédiaire.
- ⇒ Les couches VIII et IX correspondent à la corne antérieure.
- ⇒ Et la couche X correspond à la zone péri-épendymaire.

Au niveau de la couche V, on retrouve des corps cellulaires de neurones nociceptifs non spécifiques.

3.4.1 Phénomène double douleur

Le message nerveux est donc véhiculé jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière par deux types de nocicepteurs : les récepteurs Aδ et C. (30)

Du fait de leurs caractéristiques présentées ci-dessus on peut comprendre l'existence du phénomène de double douleur.

Après un stimulus d'intensité moyenne, on ressent tout d'abord via les fibres A β et A δ une douleur de courte durée, brève et localisée comparable à une sensation de piquûre. Cette réaction rapide est un mécanisme de défense visant à sauvegarder l'intégralité physique de l'individu.

Puis si le stimulus perdure et s'intensifie, les fibres C rentrent en jeu, provoquant une sensation douloureuse désagréable, plus tardive qui est comparable ici à une douleur de type brûlure.

Cette dichotomie entre un système d'analyse rapide représenté par les fibres A β et A δ et un système d'analyse plus lent et véhiculant une douleur diffuse représenté par les fibres C met en évidence le phénomène de double douleur (Figure 11).

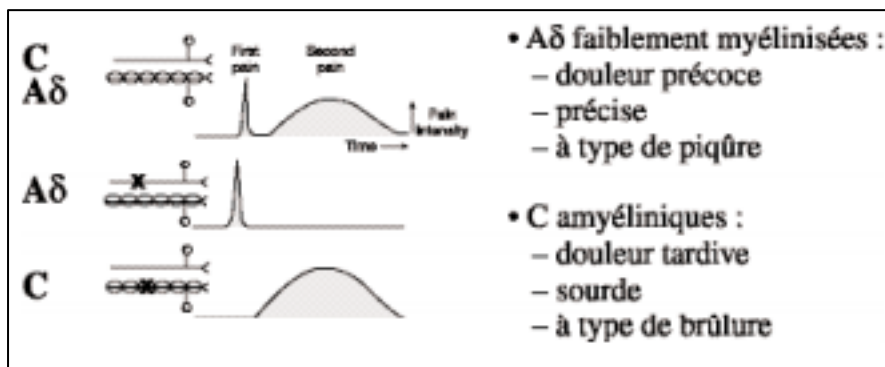


Figure 11 : Phénomène de la double douleur (27)

3.4.2 Douleurs projetées

Il existe deux types de douleurs projetées.

Tout d'abord, le premier est le type **rapporté** qui correspond à une sensation douloureuse en un site autre que la zone où a réellement lieu l'activation des récepteurs nociceptifs. Cela correspond à une douleur sur le trajet neurologique en aval de la lésion. On peut citer en exemple la douleur de la névralgie sciatique par compression d'une racine par une hernie discale lombaire, la douleur est alors ressentie dans toute la jambe (Figure 12).

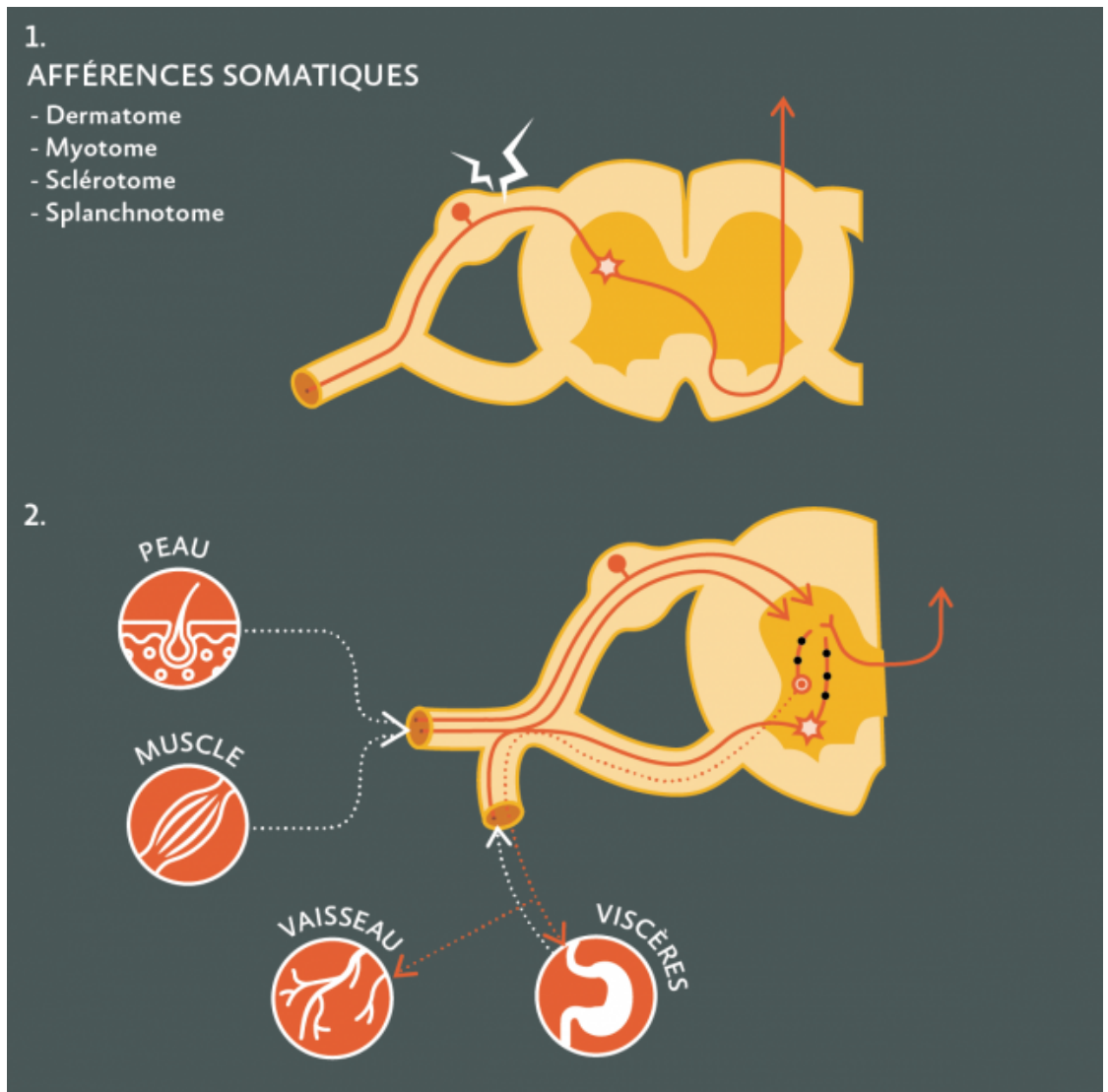


Figure 12 : illustration des douleurs projetées (1 = douleur rapportée, 2= douleur référée) (31)

Le deuxième est le **type référé**. Il est défini comme une sensation ressentie dans une région différente mais de même distribution métamérique de celle où a eu lieu la stimulation nociceptive, liée au phénomène de convergence viscéro-somatique.

Ce phénomène s'explique en partie par la convergence d'une partie des afférences nociceptives viscérales et nociceptives cutanées sur un seul faisceau ascendant médullaire se rendant au cortex somesthésique.

L'origine de ces influx est alors mal interprétée par le cortex pariétal, qui ne possède une reconnaissance (somatotopie) précise que pour la peau, mais ne reconnaît que mal ou très peu les influx d'origine articulaire, musculaire et pratiquement pas les influx provenant des viscères.

Ce phénomène explique par exemple que la douleur de l'infarctus du myocarde est projetée sur la mâchoire et le bras, et non sur l'aire cardiaque elle-même, ou comme autre exemple la douleur ressentie dans l'épaule droite en cas de colique hépatique.

3.4.3 Voies ascendantes

Le potentiel d'action nociceptif cheminant dans le neurone nocicepteur jusqu'à la corne postérieure, sera transmis à un second neurone, c'est-à-dire de la moelle épinière vers le cortex cérébral. (27)

Les axones des neurones nociceptifs de la corne postérieure constituent les faisceaux médullaires ascendants (Figure 13).

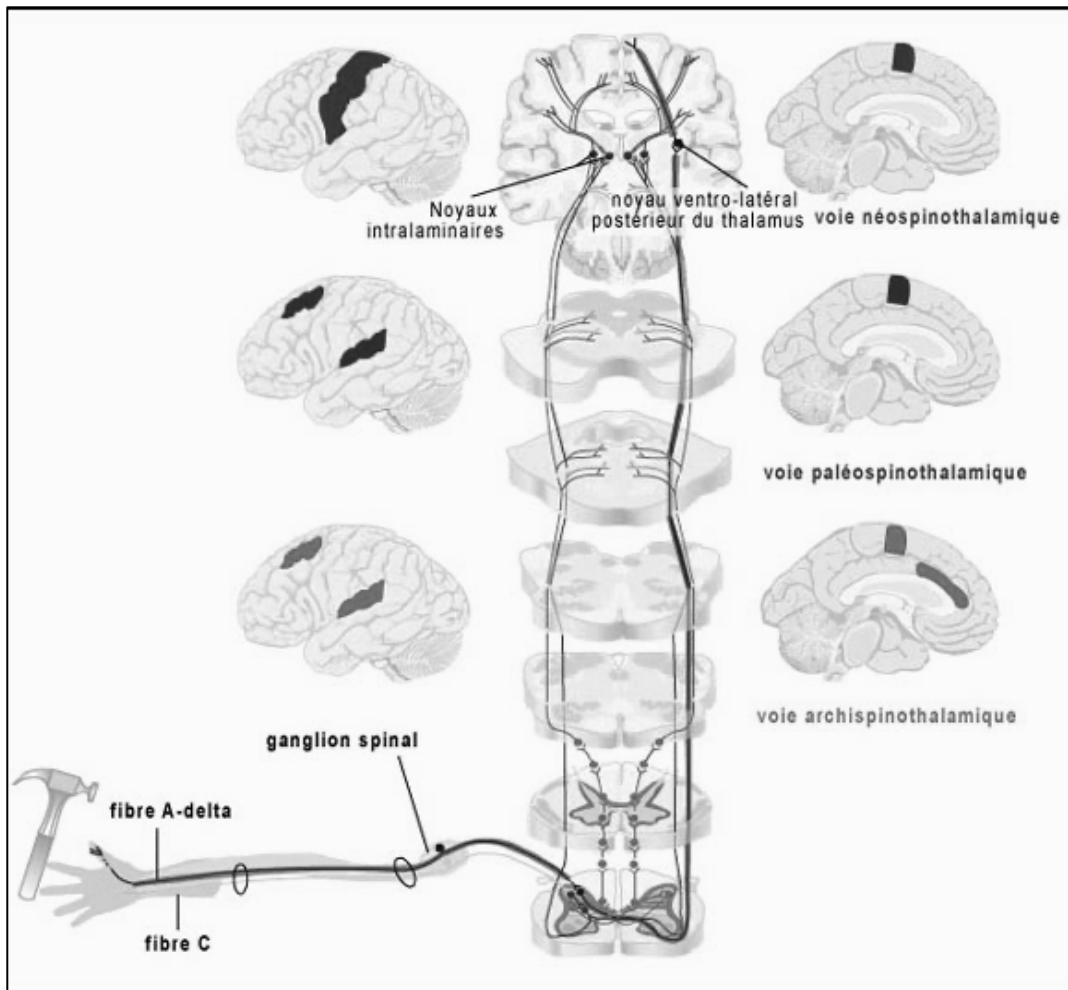


Figure 13 : voies ascendantes de la douleur (32)

▪ Le faisceau spino-thalamique

Le faisceau spino-thalamique décusse (croise la ligne médiane) au niveau médullaire, le trajet de ce faisceau devient alors contralatéral. Son cheminement se poursuit principalement dans le quadrant ventrolatéral de la substance blanche de la moelle épinière.(33)

Le faisceau spino-thalamique se projette alors dans le thalamus latéral au niveau du noyau ventro-postéro-latéral VPL (en relai avec le 3^e neurone) puis au niveau

du cortex sensitif, plus précisément au niveau des aires somatosensorielles primaire S1 et secondaire S2.

Cette première voie empruntée est une voie à conduction rapide (fibre A δ), qui est responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception (nature, localisation, intensité).

- **Le faisceau spino-réticulo-thalamique**

Ce faisceau prend son origine au niveau de la corne postérieure de la moelle. Il chemine ensuite dans le quadrant antéro-latéral (deuxième neurone) avant de rejoindre la substance réticulée du tronc cérébral et le thalamus médian (troisième neurone).

Au niveau de la substance réticulée bulbaire se joue un rôle d'interface, constituant une zone de contrôle en présence de stimulations nociceptives. (34,35)

Les noyaux gigantocellulaires présents dans la substance réticulée auraient un rôle dans l'élaboration des réactions comportementales consécutives au stimulus nociceptif.

Enfin cette voie se termine dans le thalamus médian et émet des projections sur les aires motrices et pré motrices corticales et sur les aires cingulaires.

Cette seconde voie, est une voie à conduction lente (fibre A δ et C) responsable d'une douleur sourde et peu systématisée.

Cette voie joue un rôle dans l'intégration émotionnelle, dans la mémorisation et l'adaptation comportementale. Elle intervient donc sur les composantes affectivo-émotionnelles, cognitives et comportementales de la douleur.

- **Le faisceau spino-(ponto)-mésencéphalique**

Le faisceau spino- (ponto) mésencéphalique est le troisième type que l'on rencontre dans les voies ascendantes de la douleur.

Les faisceaux spino- (ponto) mésencéphaliques se projettent essentiellement sur deux structures du tronc cérébral : la substance grise périaqueducale et l'aire parabrachiale. Elles sont situées dans la région dorsolatérale du pont.

L'aire parabrachiale reçoit des informations en provenance de la couche I de la moelle par des fibres qui cheminent dans le funicule postérolatéral. (22)

L'aire parabrachiale contient elle-même de nombreux neurones nociceptifs se projetant au niveau du thalamus et au niveau du noyau central de l'amygdale.

Là aussi cette voie est une voie à conduction lente (fibre A δ et C).

Cette voie, du fait de ces projections est responsable des aspects émotionnels désagréables et des réactions végétatives de la douleur.

Les projections au niveau du noyau central de l'amygdale seraient impliquées dans la genèse de l'anxiété, de la peur et de l'aversion en réponse à un stimulus nociceptif.

3.5 Étage cortical : pain matrix

La partie précédente a souligné la multiplicité des voies ascendantes susceptibles d'acheminer les messages nociceptifs jusqu'au cerveau.

Le thalamus est sans conteste l'étage le plus étudié, puisqu'il abrite les relais majeurs de toutes les informations sensorielles vers le cortex.

« Il n'y a de douleur que lorsque le thalamus s'est prononcé » (Leriche)

Les stimuli nociceptifs sont intégrés au niveau du thalamus soit directement via les voies spinothalamiques, ou indirectement en passant par la formation réticulée. Il n'existe pas de centre unique d'intégration, de discrimination et de mémorisation de la douleur (Figure 14).

Des techniques d'imagerie fonctionnelle et par résonance magnétique nucléaire ont permis de montrer que les stimuli nociceptifs sont essentiellement intégrés au niveau du cortex somesthésique primaire et secondaire, et dans une moindre mesure au niveau du cortex cingulaire et insulaire.

Ces quatre cortex appartiennent au système limbique, système dont le rôle principal est la genèse d'émotions.

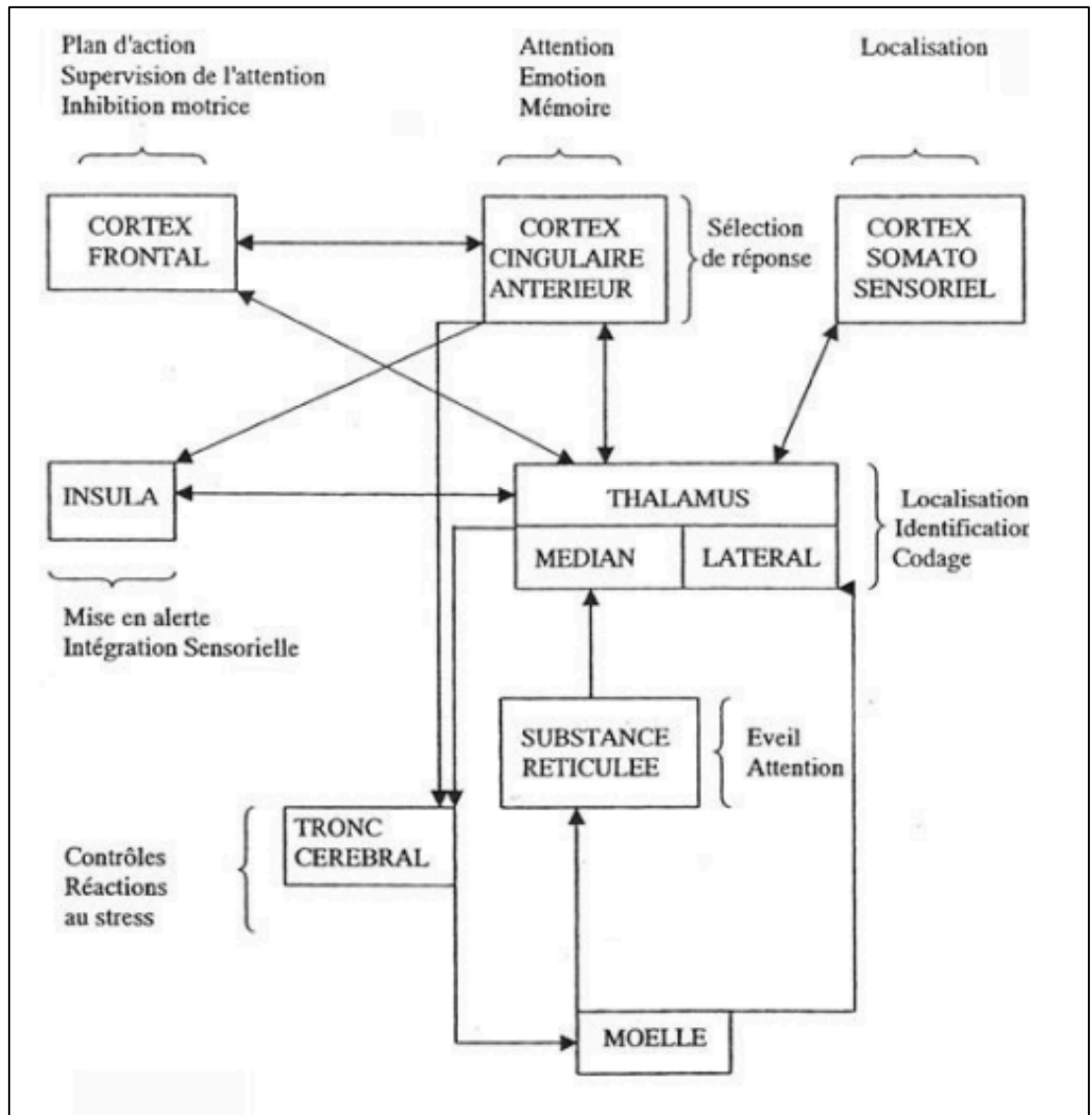


Figure 14 : schématisation et rôle des structures centrales

Comme vu précédemment, les réponses au niveau de l'aire S2 et du thalamus latéral reflètent la composante sensori-discriminative de la douleur.

La réponse de l'aire S1 est plus en rapport avec la stimulation nociceptive cutanée de surface et elle est modulée par l'attention portée au stimulus. Le thalamus médian participe à l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles à la douleur.

La réponse cingulaire antérieure reflète plutôt des processus attentionnels et émotionnels. L'attention au stimulus douloureux fait intervenir également le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal dorso-latéral qui participent au réseau cortical attentionnel et mnésique. (36)

Ce sont donc ces différentes aires cérébrales qui concourent à l'élaboration de la perception de la douleur. L'idée d'un « centre » de la douleur est donc abandonnée.(22,37)

3.6 Composantes de la douleur

Quelle qu'en soit l'origine, la douleur est sensorielle, émotionnelle, subjective et individuelle.

Le patient doit être considéré comme le meilleur et seul juge de sa douleur (38).

La douleur est une expérience s'articulant autour de quatre composantes fondamentales, qui sont : (3,39–41)

3.6.1 Composante sensori-discriminative

La composante sensori-discriminative correspond aux aspects qualitatifs et quantitatifs de la sensation douloureuse, c'est-à-dire aux mécanismes physiologiques permettant l'analyse de la douleur.

Via cette composante on peut alors déterminer la nature (brûlure, piqûre) et la localisation, l'intensité et la durée du stimulus.

La composante sensori-discriminative a valeur sémiologique car les réponses aux questions posées permettent d'évoquer des causes possibles, c'est donc une composante importante pour le diagnostic.

3.6.2 Composante psycho-émotionnelle

La composante psycho-émotionnelle regroupe l'interprétation et les stratégies mentales permettant de moduler la perception du stimulus. Elle permet de définir la perception douloureuse comme un caractère désagréable. Cette composante peut se prolonger et être ressentie comme particulièrement pénible, horrible, fatigante, déprimante, notamment lorsque la douleur devient chronique.

Cette composante est déterminée par la nature du stimulus nociceptif, par le contexte dans lequel le stimulus est appliqué (incompréhension de la maladie, incertitude de l'évolution de la maladie), mais aussi dépendante du caractère et de la personnalité du patient

3.6.3 Composante comportementale

La composante comportementale englobe l'ensemble des manifestations observables qu'elles soient physiologiques, verbales ou non.

Parmi les manifestations inconscientes il y a les réactions neuro-endocriniennes et neurovégétatives, des manifestations non verbales comme des attitudes et des mimiques.

Il y a aussi des manifestations verbales, paroles et mots qui peuvent en dire long sur les ressorts de la douleur : cri, hurlement, juron..

Cette composante est personnelle et individuelle puisqu'elle est soumise aux apprentissages antérieurs, à l'environnement familial et culturel, ainsi que les standards sociaux (âge, sexe).

La manifestation de la douleur peut être plus ou moins démonstrative selon les individus. Mais manifester sa douleur, c'est faire part aux autres de sa souffrance, c'est demander explicitement ou non une reconnaissance et un soulagement, c'est aussi une tentative pour maîtriser celle-ci.

3.6.4 Composante cognitive

La composante cognitive correspond aux processus mentaux susceptibles d'influencer la perception de la douleur et les réactions comportementales mises en jeu par la douleur.

En d'autres termes cette composante détermine la perception consciente ou non de la douleur et l'attention qu'y accorde le patient.

Cette composante est dépendante de facteurs socio-culturels, des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées du patient mais également le rapport que l'individu entretient avec la douleur, déterminé en parti par son éducation.

On a donc de nombreux facteurs intriqués qui déterminent la composante cognitive comme la nature de l'affection responsable de la douleur, l'évolution inéluctable de l'affection, mais aussi les circonstances de survenue de la douleur et les conséquences qui en découlent bénéfiques ou non (attention accordée au patient, arrêt de travail).

3.7 Système de modulation

Dans la partie ci-dessus, une vision schématique des mécanismes et voies de la douleur a été présentée.

La douleur est la perception d'une sensation désagréable, cette perception peut être modulée par différents moyens. Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulation.

Cette modulation de la perception douloureuse résulte de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs et facilitateurs exercés sur les structures supra-spinales et spinales.

3.7.1 Théorie du portillon (*gate control theory*) : contrôles médullaires

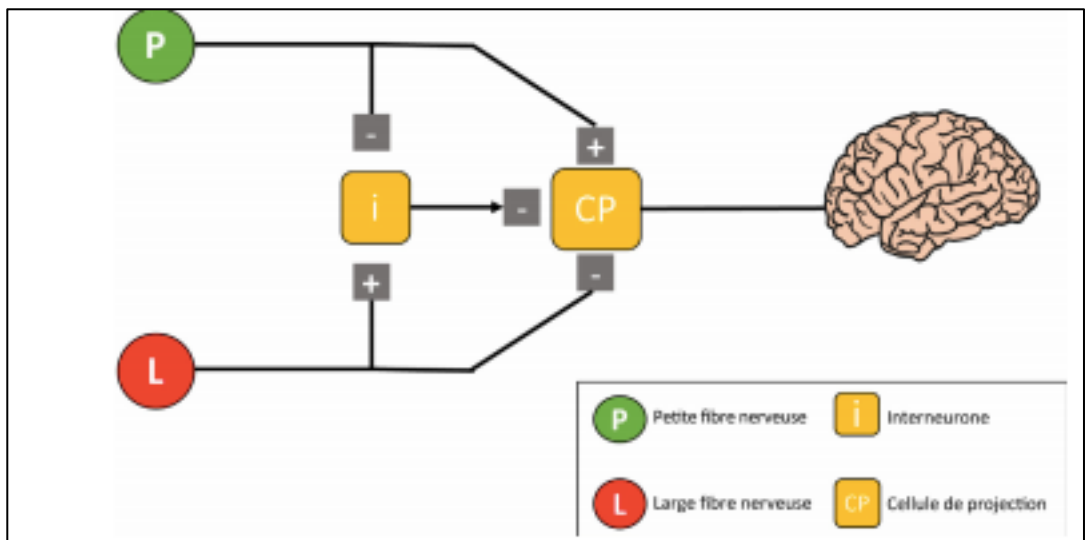


Figure 15: théorie du portillon de Melzack & Wall (42)

La théorie du portillon, ou « gate control » a été modélisée par Melzack et Wall en 1965, et est la théorie encore aujourd'hui reconnue pour décrire les mécanismes de contrôle descendant de la douleur. (35–37)

Ce modèle théorique repose sur l'existence d'un équilibre entre deux activités neuronales excitatrices et inhibitrices exercées sur les neurones nociceptifs (Figure 15).

Au niveau périphérique, les fibres nociceptives A δ et C de petit diamètre, sont activatrices alors que les fibres A α et β de gros diamètre, non nociceptives, sont inhibitrices.

L'activation des fibres A α et β impliquées dans la sensibilité tactile, inhibe les réponses nociceptives. Cette inhibition se fait via des mécanismes d'inhibition exercés par l'activation de deux familles d'inter-neurones segmentaires (localisées dans la couche II de Rexed).

L'une des familles est inhibitrice des neurones à convergence à l'origine des faisceaux ascendants des voies extra-lemniscas (neurone T « trigger cells ») activés par les fibres A α , β et l'autre famille est activatrice des neurones T activés par les fibres A δ et C.

Ces deux familles sont sous le contrôle de systèmes descendants d'origine supraspinale par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l'acide gamma aminobutyrique (GABA). L'activation des fibres de la sensibilité tactile légère A α et β , en augmentant l'activité des interneurones inhibiteurs, fermerait le portillon et bloquerait la transmission de l'information nociceptive vers les structures supraspinales (43)

La perception douloureuse ne survient que lorsque le neurone T est activé avec une rupture de cet équilibre. Cet équilibre tend alors en faveur des activités excitatrices soit par un excès d'activités des fibres nociceptives, soit par un déficit des contrôles inhibiteurs.

L'antalgie obtenue par l'utilisation d'un appareil de Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) en mode « conventionnel » (stimulation continue entre 80 et 100Hz) est expliquée par cette théorie du gate control. L'utilisation

du TENS trouve sa place pour soulager la douleur en réduisant la perception de l'information nociceptive.

3.7.2 Contrôles descendants

Au niveau de la région bulbaire ventro-médiane (RBVM), deux types de neurones interviennent :

- Les neurones « ON » ou excitateurs : qui exercent un effet facilitateur c'est-à-dire pro-algique.
- Les neurones « OFF » ou inhibiteurs : qui renforcent l'inhibition descendante, c'est-à-dire antalgique.

▪ **Les contrôles facilitateurs descendants :**

Les contrôles facilitateurs descendants sont également issus du tronc cérébral en particulier de la RBVM, ils vont exacerber les conséquences d'une stimulation nociceptive.

L'activation des cellules « off » inhibe la transmission de l'information nociceptive au niveau spinal de la corne postérieure et peut donc être corrélée avec le renforcement de l'inhibition « descendante » de la réponse nociceptive spinale.

▪ **Les contrôles inhibiteurs descendants :**

Dans le système inhibiteur descendant, les voies descendantes inhibitrices prennent leurs origines au niveau du tronc cérébral et s'exercent à partir de deux structures :

- La substance grise périaqueducale (SGPA) au niveau du mésencéphale et la région bulbaire rostroventrale (RBRV) : au niveau bulbaire pour la voie sérotoninergique (5HT)
- Et au niveau du locus coeruleus pour la voie noradrénergique (NA)

La stimulation des neurones de ces structures est à l'origine d'effets analgésiques résultant de l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission du message nociceptif. La libération des monoamines provoquent la libération pré-synaptique et post-synaptique des opioïdes endogènes par les inter-neurones inhibiteurs des lames (I, II et V) de Rexed sur les afférences nociceptives primaires.(28,44)

Ces voies inhibitrices ont et constituent de nombreuses cibles thérapeutiques pharmacologiques pour les douleurs neuropathiques tel que les antidépresseurs (tricyclique et inhibiteur de la sérotonine et noradrénaline) qui exercent leurs actions par le biais d'un renforcement de ces voies (Figure 16).

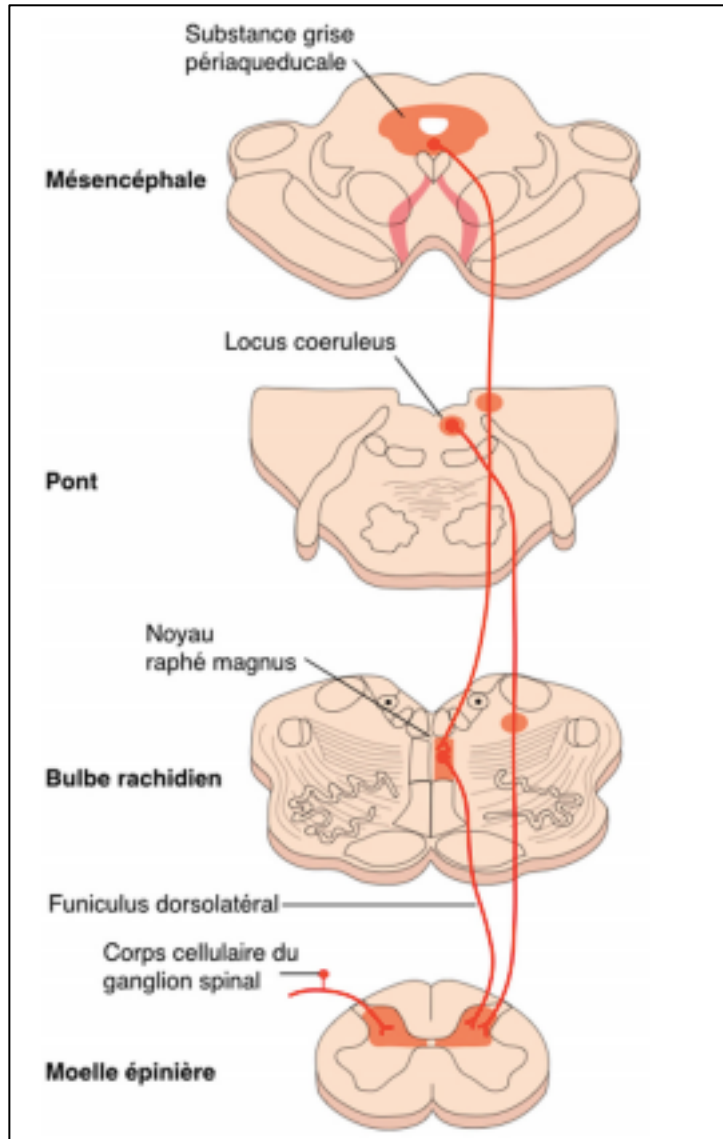


Figure 16 : voies inhibitrices descendantes(42)

3.7.3 Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)

Depuis de nombreuses années on sait qu'une douleur, issue d'un endroit quelconque du corps, peut être réduite par une autre stimulation douloureuse. C'est ainsi qu'au cours de leur recherche Le Bars et al. ont développé le concept de « Diffuse Noxious Inhibitory Controls ».

Les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive se réfèrent à l'observation selon laquelle l'activité des neurones à convergence de la moelle épinière et du système trigéminal peut être considérablement inhibée par une stimulation nociceptive intense appliquée en dehors de leur champ récepteur périphérique.

Les CIDN ont encore de nombreuses informations à nous dévoiler. En effet on ignore dans quelles mesures les CIDN semblent impliqués dans certaines pathologies comme la fibromyalgie, la névralgie trigéminal ou encore la migraine. (44,46)

A l'avenir, la compréhension plus approfondie de ces différents systèmes régulateurs, et en particulier leurs relations étroites avec les systèmes fonctionnels, devrait permettre une meilleure compréhension de certaines pathologies, notamment neuropathiques et conduire à une thérapie mieux ciblée.

3.7.4 Le système endocannabinoïde

De nombreuses données récentes suggèrent que le système cannabinoïde est impliqué dans la modulation de la douleur via l'activation de récepteurs CB₁ et CB₂ (Figure 17) couplés aux protéines G. Ils interagissent avec des canaux potassiques et calciques impliqués dans la cascade MAP-kinase (Gi/o).

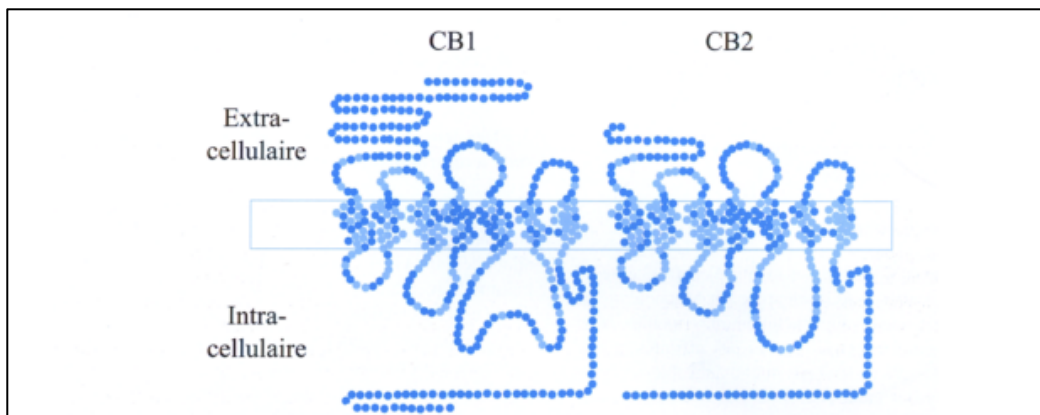


Figure 17 : structure moléculaire des Récepteurs CB1 et CB2 (47)

Les récepteurs CB₁ sont localisés principalement au niveau du système nerveux central, et également le long des voies de la douleur. Ils sont trouvés en forte concentration au niveau des neurones pré-synaptiques terminaux GABA et GLU, aux niveaux des noyaux gris centraux de l'hippocampe (mémoire à court terme), du néocortex (qui sert aux pensées complexes), de l'hypothalamus et du cortex limbique (impliqué dans l'appétit et la sédation). (48)

Les CB₁ sont présents également au niveau de la substance grise périaqueducale de la moelle épinière (impliquée dans le relais de l'information douloureuse) exerçant un contrôle inhibiteur (rétrocontrôle) en passant par la voie descendante de régulation de l'information douloureuse. (49)

Les récepteurs CB₂ semblent avoir leur expression restreinte aux tissus périphériques. Les récepteurs CB₂ peuvent exercer une influence sur l'activité inflammatoire et immunosuppressive (régulation de la synthèse des prostaglandines et des cytokines ou chémokines pro-inflammatoires).

Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de signalisation couplées à ce récepteur. Les deux principaux endocannabinoïdes humains sont l'anandamide,

un agoniste des récepteurs CB₁, et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), un agoniste des récepteurs CB₁ et CB₂. (50) (Figure 18).

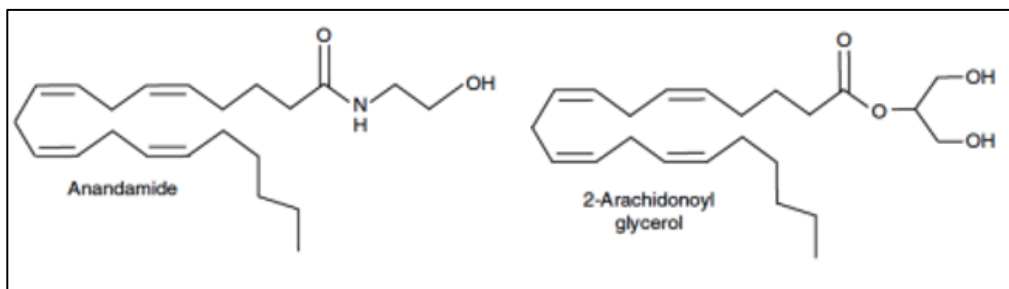


Figure 18 : Structure chimique des principaux endocannabinoïdes (50)

Au niveau du système nerveux central, les cannabinoïdes agissent comme des neurotransmetteurs. Contrairement aux « neurotransmetteurs classiques » libérés par un site présynaptique puis se fixant sur des sites post-synaptiques, ils agissent par un signal rétrograde (Figure 19).

Ils sont rapidement et transitoirement synthétisés après activation d'un site postsynaptique puis relargués dans l'espace inter-synaptique pour aller se fixer sur les récepteurs CB₁ localisés sur des sites pré-synaptiques. (47)

Après activation, les récepteurs cannabinoïdes mettent en jeu des seconds messagers intracellulaires aboutissant à une inhibition de l'adénylate cyclase et de la production d'AMP cyclique, une activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et, pour le récepteur CB₁ uniquement, une ouverture des canaux potassiques et une inhibition de canaux calciques membranaires. (50)

L'effet produit est alors une diminution de la libération d'autres neurotransmetteurs comme le glutamate ou le GABA. (47)

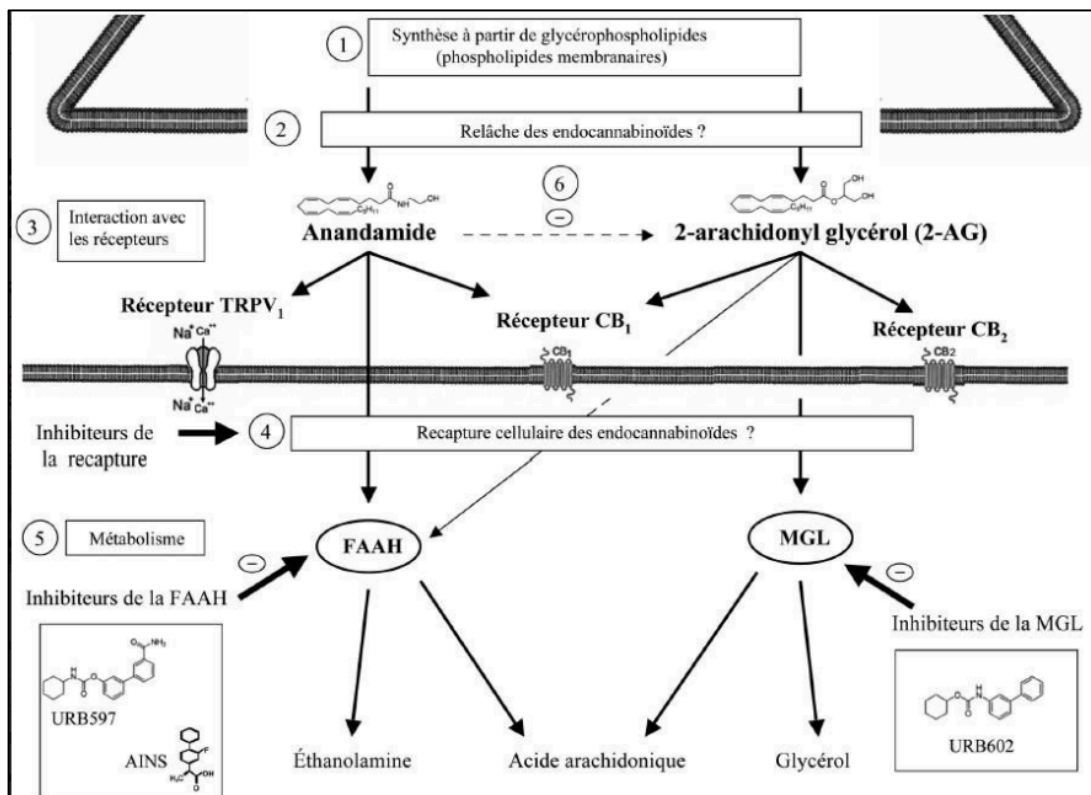


Figure 19 : Le système endocannabinoïdes (50)

Les récepteurs cannabinoïdes sont omniprésents à tous les niveaux des voies de la douleur.

Ainsi se pose la question, du rôle analgésique des cannabinoïdes exogènes et donc de leur utilisation dans le traitement de la douleur.

Les effets des cannabinoïdes chez l'Homme sur les différents systèmes (nerveux, cardiovasculaire, respiratoire, oculaire...) ne sont plus à démontrer. Cependant les données divergent entre le modèle in-vitro, chez l'animal et chez l'homme en ce qui concerne la douleur.

Le tétrahydrocannabinol (THC) et plus généralement les agonistes cannabinoïdes ont montré leur efficacité à bloquer les stimuli nociceptifs. Des études réalisées sur différents modèles animaux ont montré que les cannabinoïdes sont actifs sur un type de douleur chronique, qui reste mal soulagé par les opiacés (51). Par conséquent, les ligands CB1 pourraient être

plus actifs que la morphine dans la suppression de douleurs neuropathiques. (52)

Ces observations tendent à confirmer que les cannabinoïdes sont des analgésiques potentiellement puissants dont les effets anti-nociceptifs se produisent à divers niveaux du cerveau jusqu'aux nerfs périphériques, et que le système endocannabinoïde fait partie du réseau de défense contre la douleur de l'organisme. Ainsi, les cannabinoïdes pourraient constituer de nouveaux médicaments peu toxiques et efficaces pour traiter certaines douleurs mal contrôlées par la pharmacopée traditionnelle. Utilisés seuls ou en association, ils pourraient compléter la panoplie des antalgiques disponibles. (53)

La recherche sur les propriétés du cannabis dans le traitement de la douleur chez l'homme en est encore à son début. Les résultats selon le modèle animal et humain semblent différer mais les études montrent une supériorité des cannabinoïdes versus placebo.

IV Les douleurs neuropathiques :

4.1 Spécificités physiopathologiques de la douleur neuropathique

La douleur neuropathique résulte en premier lieu d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux ce qui peut être le cas lors des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale modulée par les contrôles inhibiteurs spinaux et supra-spinaux. Elle résulte également d'une plasticité synaptique au niveau du système nerveux central (SNC) impliquant de nombreuses molécules et récepteurs. Plusieurs phénomènes s'entremêlent qui pourraient être un début de réponse à la compréhension de la survenue des douleurs neuropathiques (Figure 20).

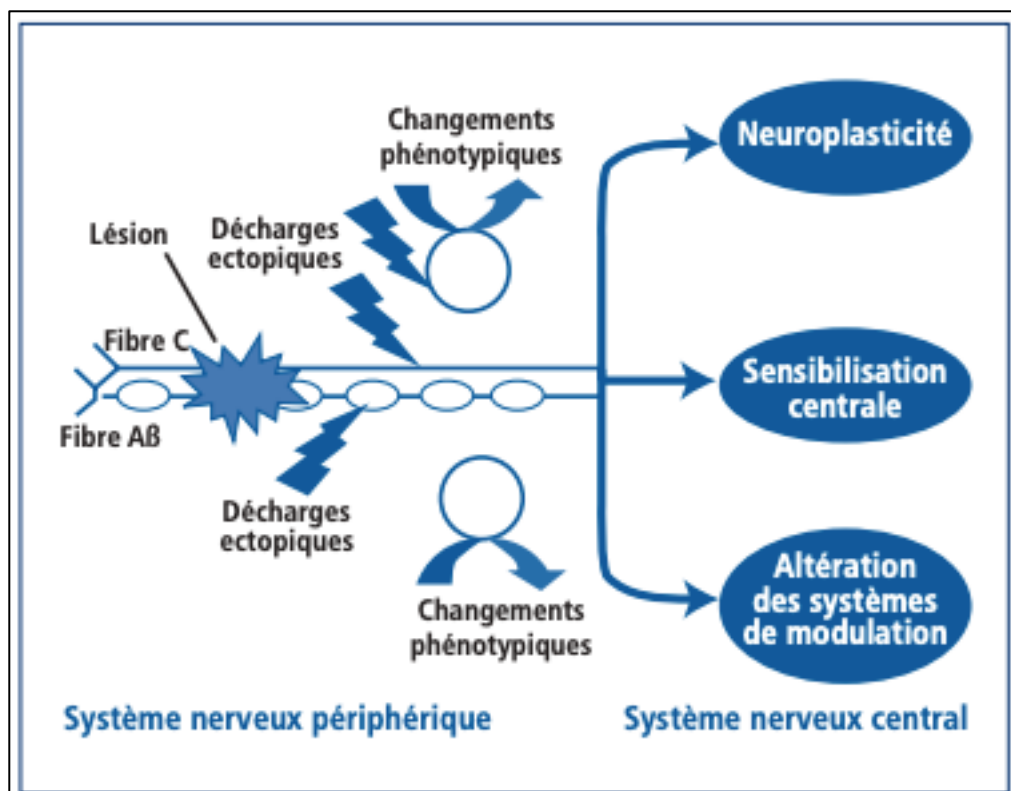


Figure 20 : illustrations des principaux mécanismes périphériques et centraux à l'origine des douleurs neuropathiques (54)

4.1.1 Modifications périphériques

Parmi les nombreux mécanismes périphériques révélés par les études expérimentales, les plus documentés sont l'apparition de décharges d'activités anormales au sein des nerfs lésés ainsi que les modifications métaboliques. Ces modifications seraient susceptibles de conduire à de véritables changements phénotypiques des fibres périphérique.

- **Genèse de décharges ectopiques dans les fibres lésées**

Dans les sites de démyélinisation axonale, on retrouve une augmentation de la génération spontanée de potentiel d'action. Celle-ci est liée à l'expression exagérée de canaux sodiques voltage-dépendants. Les changements d'expression des canaux sodiques se retrouvent également au niveau spinal.

L'augmentation de la densité de canaux sodiques voltage-dépendants entraîne une genèse importante de charges ectopiques dans les fibres lésées et leurs ganglions. (55–57)

Cette genèse est responsable des violentes douleurs spontanées pouvant être ressenti sans facteur déclenchant. Elle serait également impliquée dans l'allodynie au toucher et dans l'hyperalgésie secondaire.

Cliniquement, la mise en évidence de cette super-activité des canaux sodiques permet de comprendre l'intérêt de certains médicaments sur certaines douleurs neuropathiques. Notamment l'utilisation de médicaments stabiliseurs des canaux sodiques (tels que le Tégrétol ®, Lamictal ®) ainsi que les anesthésiants locaux de la famille de la lidocaïne qui se fixent et inactivent les canaux sodiques voltage-dépendants.

- **Activité anormale des fibres nociceptives**

En cas de lésions axonales distales au ganglion rachidien, les fibres C développent plusieurs anomalies. Les fibres C partageant une portion de leur trajet avec les fibres lésées vont développer des décharges anormales. Ces décharges pourraient jouer un rôle dans l'initiation du maintien des phénomènes douloureux. (57–59)

L'hyperactivité des fibres C serait à la base des phénomènes d'hyperalgésie thermique. C'est pourquoi on utilise en pratique la capsaïcine qui a une action spécifique aux nocicepteurs, dans certaines douleurs neuropathiques périphériques.

- **Surexpression des canaux calciques**

L'entrée de calcium déclenche la libération de neurotransmetteurs aux niveaux des fibres nociceptives, elle est elle-même dépendante de l'activité des canaux calcique voltage-dépendants (CCVD). Il a été mis en évidence, une sur-expression des CCVD au niveau du ganglion rachidien, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'entrée de calcium et donc une augmentation de la libération de neurotransmetteur, comme le glutamate. (57,60,61)

Cette sur-expression pourrait être à l'origine de l'efficacité de médicaments bloquant les canaux calcique voltage dépendant, par analogie structurale du GABA diminuant la libération de glutamate, comme la prégabaline (Lyrica®) ou la gabapentine (Neurontin®).

▪ Changements phénotypiques et mécanismes épigénétique

Suite à une lésion nerveuse, des modifications phénotypiques dans les neurones ont également lieu.

Certaines fibres A β pourraient subir des changements phénotypiques et ainsi voir leur contenu neurochimique se modifier au cours du processus de cicatrisation.

Ces fibres peuvent alors se mettre à exprimer des neurotransmetteurs propres aux neurones nociceptifs. (57,62,63)

Ces modifications phénotypiques se traduisent par une réduction ou une augmentation de l'expression de certains gènes, y compris ceux impliqués dans la production et la libération de neuropeptides (substance P, CGRP, VIP, galanine, somatostatine, etc.), dont on connaît l'importance dans la transmission des messages nociceptifs.

Ces arguments pourraient fournir un exemple supplémentaire des mécanismes d'activation nociceptive, contribuant à leur sensibilisation.

Le terme épigénétique définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes sans changement des séquences nucléotidiques. (64)

Plusieurs recherches démontrent l'implication de mécanismes épigénétiques dans la douleur chronique. Ils comprennent les ARN non codants, la méthylation de l'ADN ainsi que les modifications post-traductionnelles des histones.

L'identification de ces mécanismes et des futurs autres, pourrait contribuer à la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Des variations d'expression de certains ARNm dans le système nerveux central ou périphérique ont été mises en évidence dans différents modèles de douleurs chroniques (neuropathiques et inflammatoires). (64)

⇒ **Les ARN non codants** appartenant à la famille des microARNs (miARNs) sont essentiels au fonctionnement du système nerveux. Plusieurs études ont montré que les niveaux d'expression de ces miARNs étaient modulés dans différents modèles de douleurs inflammatoires et/ ou neuropathiques. Par exemple la répression de l'expression du miARN-124a chez les animaux sains a été corrélée à une exacerbation de la réponse nociceptive. Plusieurs autres variations d'expression des mi ARNs ont également été décrites chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, chez les femmes atteintes d'endométrioses, ou des pathologies induisant des douleurs chroniques.

Il semblerait donc que les miARNs jouent un rôle important dans la nociception ainsi que dans la genèse des douleurs chroniques. (64)

⇒ **La méthylation de séquence d'ADN** : la méthylation sur les cytosines composant les dinucléotides CG est considérée comme une marque épigénétique répressive de la transcription. En effet une étude réalisée sur le rat montre que l'augmentation globale de la méthylation de l'ADN et la sur-expression de la protéine MeCP2 sous sa forme phosphorylée entraîne la sur-expression de plusieurs gènes impliqués dans la douleur inflammatoire. La protéine MeCP2 se fixe via des îlots CpG méthylés sur des promoteurs permettant de recruter des protéines impliquées dans les modifications post-traductionnelles (HDACs (Histone Deacetylases) et des HMTs (Histone Methyl Transferases)).

La phosphorylation de MeCP2 semblerait permettre la transcription de gènes (réprimé en contexte physiologique) impliqués dans la réponse au

stress ou à une stimulation et in fine en modifierait la perception de la douleur. Le 5-azacytidine (Vidaza[®]), un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase (permettant la méthylation de la protéine MeCP2), dispose d'une AMM en tant qu'anti-néoplasique, mais n'a pas eu d'étude sur son action antalgique (probablement à cause de ses effets secondaires). (64)

La méthylation de l'ADN ouvre de nombreuses portes pour l'innovation thérapeutique comme pour le Vidaza[®]. Mais cela nécessite encore de nombreuses recherches afin de connaître le profil de méthylation de l'ADN de chaque tissu, afin d'en isoler des cibles potentielles.

⇒ **Les modifications post traductionnelles des histones** semblent constituer également des marqueurs épigénétiques. Ces modifications permettent de recruter des complexes protéiques induisant ou non une compaction de l'ADN inhibant ou favorisant respectivement l'expression de gène.

Le facteur NRSF est un facteur de transcription capable d'induire un remodelage de la chromatine. Il assure la mise en place d'un grand nombre de marqueur épigénétique mais est également capable de désacétylation ou de méthylation de groupement d'histone. De récentes recherches ont montré que la sur-expression du facteur de transcription NRSF au niveau des ganglions des racines dorsales induisait des modifications de l'expression de gène codant pour des canaux ioniques et de gène codant pour le récepteur opioïde μ (à l'origine de la faible efficacité de la morphine sur l'hyperalgésie induite par la lésion d'un nerf sur un modèle animal).

L'acétylation des histones, est l'une des modifications post-traductionnelles la plus étudiée dans le domaine de la douleur.

L'acétylation des histones est mise en place par les HATs (Histones Acetyltransférases) et supprimée par les HDACs (Histones déacétyltransférase). A l'heure actuelle des études sur des HDACi, inhibiteurs des HDACs (développé pour des propriétés anti-neoplasiques), révèlent une action efficace dans le traitement de la douleur.

Les HDACi ont confirmé dans plusieurs études menées chez le rat, leurs actions sur la douleur avec une diminution de l'hypersensibilité inflammatoire et neuropathique.

L'effet anti-hyperalgique des HDACi a été démontré chez l'homme au cours d'un essai clinique dans le traitement de l'arthrite juvénile après l'administration de Givinostat®.

Les mécanismes de chronisation de la douleur sont des mécanismes complexes et loin d'être compris dans leur intégralité. La compréhension des mécanismes épigénétiques pourrait permettre des progrès dans la prise en charge des douleurs, que ce soit pour la genèse et/ou le maintien des douleurs chroniques. (64)

4.1.2 Mécanismes centraux

Les modifications périphériques bien que partiellement élucidées ne peuvent rendre compte à elles seules de l'ensemble des caractéristiques cliniques des douleurs neuropathiques, en particulier lorsque l'on parle des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie.

- **Phénomène de sensibilisation centrale ; allodynie et hyperalgésie**

La douleur neuropathique est caractérisée en dehors de la composante douloureuse plus ou moins continue par la présence de douleurs provoquées, que sont l'allodynie et hyperalgésie.

L'allodynie correspond à une douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse. Alors que l'hyperalgésie correspond à une douleur ressentie excessive par rapport au niveau de douleur attendu pour une stimulation douloureuse.

La sensibilisation centrale correspond à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs centraux de la corne postérieure de la moelle, se traduisant par une augmentation de leur activité spontanée.

L'allodynie et l'hyperalgésie secondaires aux lésions nerveuses sont facilitées par des phénomènes de sensibilisation centrale (Figure 21)

La sensibilisation centrale implique la sécrétion d'acides aminés excitateurs (AAE) tels que le glutamate et de neuropeptides comme la substance P dans la corne dorsale de la moelle épinière. La libération de glutamate, de substance P et de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) ainsi que d'autres médiateurs entraîne l'activation des récepteurs neurokinine 1 (NK1) et la phosphorylation des récepteurs -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4- propionate (AMPA) et acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) au niveau post-synaptique, jouant un rôle essentiel dans cette sensibilisation centrale. (65–68)

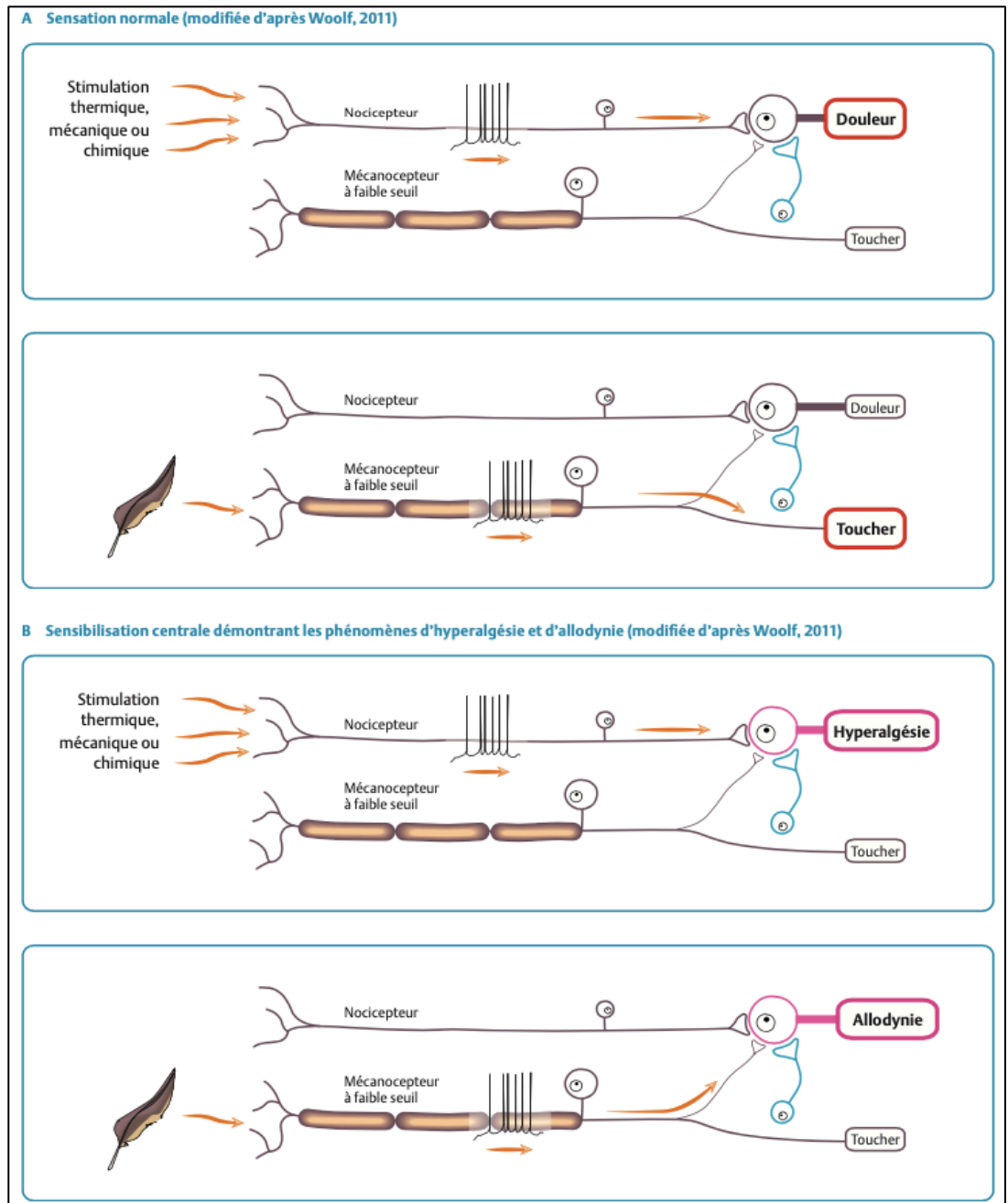


Figure 21 : Hyperalgésie / allodynie et sensibilisation centrale et périphérique

Ces différents mécanismes et sécrétions induisent secondairement une hyperexcitabilité neuronale permettant aux fibres A β et A δ d'activer des

neurones nociceptifs, expliquant la douleur ressentie pour de simples stimuli tactiles.

- **Altération des systèmes de modulation :**

La transmission des messages nociceptifs est soumise dès l'étage médullaire à de puissants mécanismes de modulation.

Ces systèmes sont capables de réduire, d'augmenter ou de filtrer le flux des informations. Des dysfonctionnements des contrôles descendants s'exerçant sur les neurones nociceptifs médullaires apparaissent modifiés au cours des neuropathies dans des conditions expérimentales chez l'animal et chez les patients douloureux.

Il a été également observé la réduction des inhibitions après lésion traumatique du nerf sciatique chez l'animal. Celle-ci pourrait être liée à une réduction de la concentration en neurotransmetteurs inhibiteurs, comme l'acide gamma aminobutyrique (GABA), dans la corne postérieure ou le ganglion sensitif.

Ces altérations des systèmes de modulation pourraient donc être corrélées à la survenue des douleurs de type neuropathique. (57,69–71)

- **Neuroplasticité centrale**

Toute atteinte nerveuse périphérique est à même d'induire de profondes réorganisations topographiques.

Ainsi après la lésion d'un nerf périphérique, certaines afférences vont émettre des ramifications et aboutir à un remaniement des terminaisons nerveuses. Une telle réorganisation pourrait fournir un substrat anatomique à l'allodynie, dans

la mesure où les neurones nociceptifs de la couche II de Rexed, normalement activés par les stimulations intenses, pourraient, dans ces conditions pathologiques, l'être aussi par des stimulations tactiles de faible intensité.

Dans des travaux plus récents reposant sur la neuro-imagerie fonctionnelle, il a été rapporté qu'il existait une corrélation entre l'intensité douloureuse et réorganisation plastique cérébrale. En effet, une importante réorganisation plastique corticale a été mise en évidence chez des sujets souffrant de douleur du membre fantômes par comparaison à des patients non douloureux. (57,62,72)

Il reste cependant difficile d'établir un lien direct entre neuroplasticité corticale et douleur neuropathique.

4.1.3 Phénomène inflammatoire

Par ailleurs, des phénomènes inflammatoires interviendraient dans le déclenchement et le maintien des douleurs neuropathiques.

Toute lésion nerveuse provoque une réaction inflammatoire faisant intervenir des polynucléaires neutrophiles, puis des macrophages, envahissant le ganglion dorsal, induisant alors une activation des cellules gliales. Cette réaction inflammatoire est à l'origine de la production de certaines cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et l'activation de cellules micro-gliales dans le système nerveux central. (57,67,73,74)

Cette « neuro-inflammation » assure des effets neuroprotecteurs et neurotrophiques qui favorisent la guérison, mais en même temps celle-ci cause des dommages neuronaux et participe à la genèse de la douleur neuropathique.

En effet, un ensemble de données expérimentales a mis en évidence le rôle des interactions neuro-immunes médiées par les cytokines et les cellules gliales dans le développement de l'hyperexcitabilité médullaire. (57,67,73,74)

La compréhension des spécificités physiopathologiques des douleurs neuropathiques est incontestablement en évolution permanente.

Certains mécanismes moléculaires et cellulaires présentés permettent d'apprécier la complexité et l'importance des phénomènes périphériques et centraux liés aux douleurs neuropathiques.

Les futurs travaux permettront un jour de comprendre toute la subtilité des spécificités des douleurs neuropathiques afin de définir de nouvelles cibles et de développer de nouveaux agents pharmacologiques. (57,67,73,74)

La compréhension du phénomène de douleurs neuropathique dans sa globalité, nous entraîne en réalité dans une prise en charge globale et adaptée à chaque patient, puisque vraisemblablement plusieurs mécanismes entrent en jeu simultanément chez un même patient.

4.2 Sémiologie de la douleur neuropathique

La sémiologie de la douleur neuropathique associe le plus souvent une composante douloureuse spontanée et une composante douloureuse évoquée. Ces deux composantes peuvent exister seules ou en association chez un même patient. Les douleurs neuropathiques se présentent donc sous différentes formes (Figure 22).

Il a été plus récemment proposé de définir la douleur neuropathique comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel » (même si cette définition n'est pas officiellement acceptée).

4.2.1 Les douleurs spontanées

Lors de douleurs spontanées il n'existe pas de relation entre un stimulus précis et la douleur ressentie.

Quelles que soient l'étiologie et la localisation de la douleur neuropathique, il peut survenir deux types de douleur spontanée, pouvant s'associer entre elles.

On retrouve un fond douloureux au sein des douleurs spontanées continues. Celles-ci peuvent être superficielles décrites comme une brûlure, ou plus profonde comme une impression d'étau ou d'arrachement. Le phénomène de dysesthésies (c'est-à-dire une diminution ou une augmentation de la sensibilité) peut apparaître dans le syndrome douloureux spontané.

Sur ce fond douloureux se greffent parfois des douleurs spontanées paroxystiques (accès douloureux bref mais intense), qui sont ici caractérisées par une sensation de décharges électriques ou d'élancement accentuant un peu plus la douleur. (75)

Ces douleurs surviennent généralement au repos, et se distinguent des douleurs nociceptives.

Lors du diagnostic, un interrogatoire minutieux permet de retrouver dans les antécédents personnels bien souvent une lésion neurologique. L'apparition de la douleur peut survenir quelques jours après cette lésion à plusieurs mois, voire plusieurs années.

4.2.2 Les douleurs provoquées

Les douleurs provoquées par une stimulation externe sont très représentatives des douleurs neuropathiques.

L'allodynie et l'hyperalgésie sont les deux symptômes principaux des douleurs provoquées mais sont plus difficiles à appréhender.

L'allodynie se caractérise par une perception douloureuse face à une stimulation normalement non nociceptive. Cette perception douloureuse survient principalement lors de frottement, de pression ou alors provoquée par le froid. L'allodynie mécanique au frottement reste l'une des principales et l'une des plus gênantes douleurs, notamment lors de certaines étiologies comme les douleurs post-zostériennes ou lors de lésions traumatiques.

Lorsque le patient souffre d'allodynie, le contact de la peau concernée avec un vêtement ou un effleurement lui est insupportable.

On retrouve également l'hyperalgésie qui est une augmentation de la douleur en réponse à un stimulus normalement responsable de douleur. C'est une réaction exagérée, avec une perception de la douleur amplifiée par rapport à la norme. La mise en évidence d'hyperalgésie se fait typiquement lors de l'épreuve du touché/ piqué, avec une réaction au piqué démesurée face à la relative innocuité du stimulus.

Ces deux symptômes positifs sont classés selon les modalités sensorielles qui provoquent la douleur : thermique (froid, chaud) ou mécanique (contact, effleurement, pression).

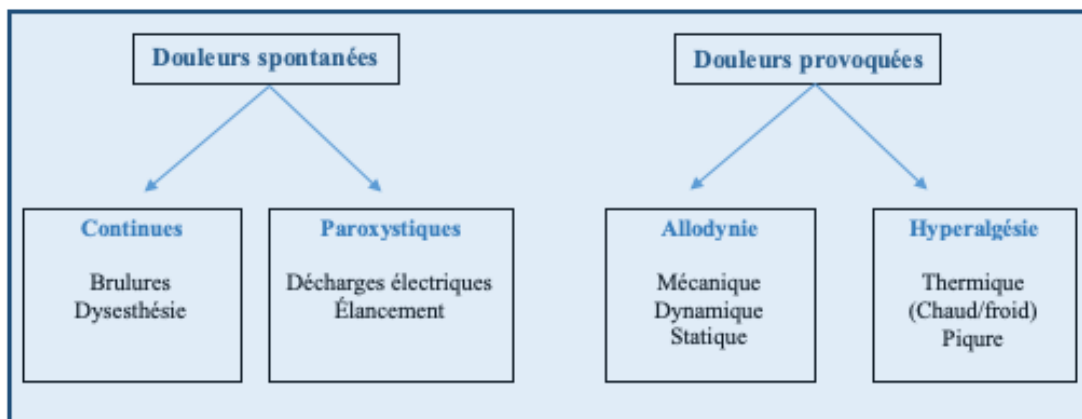


Figure 22 : douleurs spontanées et provoquées

La sémiologie par définition est l'étude de la présence ou absence de maladie. A ce jour l'interrogatoire permet de rechercher un contexte éventuel de lésion ou de maladie du système nerveux. Mais parfois aucune lésion est visible, décelable, pourtant la douleur neuropathique est bien présente.

Elle est présente d'une part au travers de l'examen clinique qui révèle une association de signes neurologiques (déficit sensitif tactile, déficit moteur, altération du système nerveux autonome..). Et d'autre part par la présence de douleurs spontanées et/ou provoquées.(6)

Tout cela respecte une topographie neurologique. Il peut s'agir d'une topographie cérébrale, médullaire ou périphérique : radiculaire, plexique ou tronculaire.

C'est la concordance anatomo-clinique entre le tableau clinique présenté et ce que l'on comprend de la lésion neurologique réelle ou supposée qui permet d'arriver au diagnostic.

4.2.3 Les outils cliniques :

A l'heure actuelle plusieurs outils d'aide au diagnostic sont utilisés par les équipes médicales des centres de la douleur.

Devant des caractéristiques sémiologiques particulière évoquées ci-dessus, l'examen clinique permet le plus souvent de conforter le diagnostic, et se fait sous forme d'interrogatoire. (6)

L'examen clinique a pour but de confirmer la composante douloureuse évoquée. On peut retrouver une allodynie mécanique statique qui correspond à une douleur déclenchée par un stimulus statique tel qu'une pression. Dans ce cas l'examen de sensibilité mécanique et tactile passe par les tests de monofilament (à l'aide d'un poil de Von Frey calibré), qui consiste à appliquer le stylet muni du monofilament à la perpendiculaire sur la peau du patient. Le monofilament se courbe alors légèrement et le sujet doit dire s'il sent ou non la pression appliquée. S'il ne ressent rien, on teste le monofilament du diamètre supérieur, jusqu'à ce que la pression soit ressentie. L'objectif est d'étudier l'intégrité des fibres afférentes primaires A δ et C.

En pratique quotidienne, l'utilisation du monofilament permet de rechercher un déficit sensitif ou une allodynie. Dans le premier cas on cherche à quantifier un seuil de perception, dans le second cas on quantifie le seuil de déclenchement de la douleur. En consultation il est fréquemment utilisé, si le patient ressent une douleur de type piquûre lorsque le monofilament le touche (monofilament d'un calibre « infra-nociceptif), alors on admet qu'il existe une allodynie.

La neuropathie sensitive est un marqueur clé notamment pour les douleurs neuropathiques du pied diabétique. (76)

L'intérêt de ce premier test a progressivement diminué au profit de la recherche de l'allodynie dynamique, retrouvée plus fréquemment dans les douleurs neuropathiques. Une douleur dite dynamique, est une douleur liée à un stimulus

mobile tel que l'eau qui s'écoule sur la peau, la sensation de l'air sur la peau ou même un frôlement...

De plus l'allodynie thermique est idéalement recherchée par l'épreuve des tubes froids/ chauds ou par l'utilisation de rouleaux thermiques. (77)

L'utilisation du Thermotest® a pour but d'évaluer de manière quantitative la sensibilité cutanée thermique. Ce test permet d'examiner l'intégrité fonctionnelle des petites fibres nerveuses afférentes cutanées. Au cours de l'examen la thermode de contact est appliquée au niveau de la peau du patient (pied ou main ou autre zone cutanée), afin de délivrer de brefs stimuli thermiques chauds (50° max.) et froids (0° max.). Pour quantifier le seuil douloureux, le patient a pour consigne d'appuyer sur le bouton dès que le chaud ou le froid devient douloureux.(78)

Il peut être également recherché des signes sensitifs déficitaires, on utilisera dans ce cas les mêmes outils diagnostics. Le test de la pique d'aiguille permet dans ce cas de mettre en évidence une hypoesthésie ou une anesthésie soulignant une lésion nerveuse à l'origine de douleurs neuropathiques.

Ces tests peuvent donner lieu à une évaluation quantitative standardisée des seuils de perception et de déclenchement de la douleur, le QST (Quantitative Sensory Testing).

Le QST permet une analyse complète de toutes les fonctions sensorielles présentant un intérêt clinique. Le patient doit comprendre aisément ces tests, ils seront exécutés au niveau d'une zone douloureuse (zone test) et d'une zone non affectée par la douleur (zone contrôle).

Le QST permet une évaluation standardisée précise et reproductible avec des instruments spécialement conçus, dans le but de réaliser une évaluation complète de la fonction somatosensorielle.

En 2006, a été édité et recommandé par la DFNS (réseau allemand de recherche concernant les douleurs neuropathiques) un protocole avec la mesure de 13

paramètres permettant la détection d'anomalies sensorielles chez les patients. Ces 13 paramètres sont regroupés en 3 catégories comme présenté dans le Tableau III.

Tableau III: protocole standardisée du QST (79)

<p>Les seuils thermiques</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le seuil de détection du froid (CDT – Cold detection threshold) 2. Le seuil de détection de chaleur (WDT – Warm detection threshold) 3. Le seuil de douleur au froid (CPT – Cold pain threshold) 4. Le seuil de douleur au chaud (HPT – Heat pain threshold) 5. Le seuil sensoriel thermique (TSL – Thermal sensory limen)
<p>Les seuils mécaniques</p>	<ol style="list-style-type: none"> 6. Le seuil de détection mécanique (MDT – Mechanical detection threshold) 7. Le seuil de détection de vibration (VDT – Vibration detection threshold) 8. Le seuil de douleur mécanique (MPT – Mechanical pain threshold) 9. Le seuil de douleur à la pression (PPT – Pressure pain threshold) 10. La sensibilité douloureuse mécanique (MPS – Mechanical pain sensitivity)
<p>Les fonctions « stimuli-réponses »</p>	<ol style="list-style-type: none"> 11. L'allodynie mécanique dynamique (DMA – Dynamic mechanical allodynia) 12. Le Wind up Ratio (WUR) : évaluation de la sommation temporelle de la douleur. 13. La sensation paradoxale de chaleur (PHS – Paradoxical heat sensations), appréciée durant le test du seuil sensoriel thermique (TSL)

4.3 Étiologies

L'existence d'une douleur neuropathique doit être évoquée devant une symptomatologie et des caractéristiques sémiologiques particulières rapportées par le patient. Tout en prenant en compte le contexte de survenue de la douleur, on en déduit l'étiologie bien souvent correspondante.

Les douleurs neuropathiques peuvent avoir des étiologies variables selon si elles sont d'origine centrale ou périphérique, comme indiqué dans le Tableau IV.

Tableau IV: Principales étiologies neuropathiques chez l'adulte d'origine centrale et périphérique (5,6,77)

Douleurs neuropathiques d'origines périphériques :	
Radiculopathies	⇨ Radiculopathie : hernie discale, SIDA, diabète ⇨ Polyradiculopathies : Syndrome de Guillain-Barré, syndrome de la queue de cheval, canal lombaire étroit ⇨ Plexopathies : traumatique, tumorales, post-chirurgie du rachis ⇨ Névralgie cervico-brachiales, cruralgie, sciatique
Mononeuropathies	⇨ Mononeuropathies post chirurgicales ou post traumatiques ⇨ Neuropathie péri-cicatricielles ⇨ Syndrome canalaire ⇨ Zona et douleurs post-zostérienne ⇨ Douleurs associées au cancer par compression ou envahissement nerveux ⇨ Diabète ⇨ Hypothyroïdie
Polyneuropathies	⇨ Neuropathie diabétique ⇨ Neuropathie du VIH ⇨ Polyneuropathies idiopathiques sensibles distales à petite fibres ⇨ Neuropathie alcoolique ⇨ Neuropathies iatrogènes : toxiques et chimio induite
Étiologies plus rares	⇨ <i>Neuropathie des maladies du système : Lupus érythémateux disséminé</i>

	⇒ <i>Neuropathie nutritionnelle : anémie de Biermer par exemple</i> ⇒ <i>Neuropathie héréditaire : porphyrie, maladie de Fabry</i> ⇒ <i>Neuropathie dysimmunitaire : gammapathie monoclonale</i>
Douleurs neuropathiques d'origines centrales :	
Étiologies fréquentes	⇒ Sclérose en plaque (SEP) ⇒ Atteintes inflammatoires autres que la SEP : myélite, Tabes ⇒ Post- Accident vasculaire cérébrale ⇒ Lésions médullaires traumatiques ⇒ Douleur du membre fantôme
Étiologies plus rares	⇒ <i>Syringomyélie</i> ⇒ <i>Autres lésions médullaires</i> ⇒ <i>Lésions vasculaires cérébrales autres que AVC</i>

Les étiologies les plus emblématiques rencontrées en officines :

4.3.1 Polyneuropathie diabétique

En 2019, le diabète touche environ 4,5 millions de personnes en France. La neuropathie diabétique affecte environ 20% des patients diabétiques de type 2 et environ 5 % des patients diabétiques de type 1.

Plusieurs études ont été réalisées, démontrant que 43 % des patients présentent une polyneuropathie sensitive, avec une prépondérance chez les diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1. (80)

Environ un tiers de ces patients souffrent de neuropathie diabétique douloureuse (NDD), notamment douleurs neuropathiques des membres inférieurs, avec une prévalence importante chez les diabétiques de type 2.

La neuropathie diabétique douloureuse entraîne une diminution de la qualité de vie des patients. L'étude Benbow et al (81), a démontré qu'il existait une différence significative de la qualité de vie en évaluant six domaines (énergie, sommeil, douleur, mobilité physique, réactions émotionnelles) entre des patients atteints de NDD et des personnes non diabétiques.

Le déséquilibre glycémique induisant une augmentation de la production des radicaux libres et des produits de glycation, conduit à une dégradation des cellules neuronales et endothéliales. Le diabète associé à une hypertension artérielle augmente le risque de neuropathie diabétique.

La polyneuropathie diabétique est une neuropathie sensitive, distale et symétrique. Elle débute donc en général aux pieds et s'étend progressivement aux chevilles, mollet ; elle est dite « en chaussettes ». On y retrouve une atteinte précocement et majoritairement des petites fibres nerveuses (fibres C) puis des grosses fibres. Les lésions consistent à une dégénérescence des fibres nerveuses associée à un processus de démyélinisation segmentaire.

Dans les formes sévères l'atteinte des fibres est telle que leurs fonctions essentielles sont altérées (impactant les flux sanguins tissulaires, la régulation de la température, la perception de la douleur et la sudation).

Cliniquement la polyneuropathie diabétique s'exprime le plus souvent avec douleurs au repos, pouvant être intensifiées la nuit. Cette douleur peut être continue, paroxystique ou provoquée par diverses stimulations. Le patient peut souffrir de paresthésies, de brûlures, d'allodynie, de crampes et/ou de picotements.

La symptomatologie peut être donc très variable, avec des manifestations cliniques gênantes susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'induire des complications sévères. Sa gravité est liée essentiellement aux risques de

complications micro-vasculaire, d'ulcérations du pied et de neuro-arthropathie de Charcot pour l'atteinte périphérique et à l'augmentation de la mortalité pour l'atteinte du système nerveux autonome. (82)

Un meilleur contrôle glycémique demeure le moyen le plus efficace pour prévenir le risque de neuropathie diabétique douloureuse. Le contrôle de l'état des pieds ainsi qu'une visite annuelle chez le pédicure-podologue (selon les recommandations de la HAS) avec une hygiène adaptée font partie de la stratégie thérapeutique préventive.

4.3.2 Douleurs Post zostériennes

Le zona est une infection fréquente, on estime son incidence à 235 000 cas par an. Cette infection résulte de la récurrence du virus varicelle Zona (VZV), chez les sujets ayant déjà été infecté par la varicelle.

À la suite d'une primo-infection survenue pendant l'enfance, le VZV reste à l'état latent dans les cellules ganglionnaires, notamment au niveau des ganglions rachidiens et crâniens sensitifs.

Une réactivation du VZV peut avoir lieu à la suite d'une diminution fonctionnelle du système immunitaire soit lié à l'âge, soit par une immunodépression et ainsi induire des lésions vésiculeuses en flasques avec une topographie radiculaire unilatérale sur une voire plusieurs racines adjacentes. Cette réactivation survient généralement chez les sujets âgés (âge supérieur à 60ans) et une seule fois au cours de la vie, sauf exception. (83–85)

Lors de la phase aiguë de la réactivation, des douleurs associées aux lésions vésiculeuses sont quasi constantes, celle-ci régressent après la cicatrisation. Les lésions vont suivre une extension sur une (ou quelques) racine(s) adjacente(s)

de nerf spinal dessinant alors un dermatome (Figure 23). Celui-ci est très reconnaissable du fait de cette topographie neurologique caractéristique.



Figure 23 : lésion de zona caractéristique

Mais dans certains cas, les patients présentent des douleurs pouvant persister pendant plusieurs mois voire pendant plusieurs années. Ces douleurs appelées douleurs post zostériennes DPZ ont un retentissement sur la qualité de vie du patient.

Il est considéré aujourd'hui que les DPZ correspondent à des douleurs neuropathiques persistantes (d'une durée de plus de 3 mois) apparues après une phase éruptive. La DPZ s'exprime dans le territoire métamérique correspondant au zona à sa phase aiguë.

La réactivation du virus se traduit par une migration des particules virales depuis les ganglions vers le tissu sous-cutané. Celle-ci s'accompagne d'une réaction inflammatoire au niveau des nerfs rachidiens et des ganglions sensitifs.

L'inflammation se diffuse alors sur tout le long de la fibre nerveuse atteignant parfois les racines sensitives adjacentes et la moelle épinière.

Les DPZ résultent d'une hyperexcitabilité du premier neurone afférent ou central avec une sensibilisation à la suite d'une fibrose cicatricielle.

Plusieurs facteurs de risque de DPZ sont identifiés : l'âge du patient, les caractéristiques du zona (sévérité, localisation), l'intensité de la douleur à la phase aiguë, et l'utilisation précoce de traitement antiviraux.

4.3.3 Sclérose en plaque SEP

La sclérose en plaque SEP est une maladie inflammatoire touchant le système nerveux central. Cette affection neurologique, d'origine mal connue, est évolutive touchant les sujets jeunes.

Elle évolue le plus souvent par poussées avec entre deux, des phases de rémission.

La SEP est caractérisée par l'existence d'une grande diversité de symptômes et de manifestations cliniques possible.

La douleur est un symptôme fréquent de la maladie, touchant un patient sur deux.

Les douleurs provoquées par celle-ci sont caractérisées de neuropathique puisqu'elles sont directement liées à l'atteinte du système nerveux central. (86)

Différents mécanismes de douleurs souvent intriqués peuvent être en cause dans la SEP, on retrouve des douleurs nociceptives (d'origine osseuse, musculaire, tendineuse ou viscérale) et des douleurs neuropathiques.

Depuis plusieurs années des études cliniques et épidémiologiques ont été menées chez des patients atteints de SEP que ce soit à un stade précoce ou avancé de la maladie.

On distingue alors différentes douleurs neuropathiques, les plus souvent rapportées sont :

- La névralgie du Trijumeau, avec une prévalence de 1 à 2 % des patients atteints de SEP, est caractérisée par des douleurs violentes en générale unilatérales et situées sur le territoire des 3 branches du nerf V(trijumeau).
- Le signe de Lhermitte, signe évocateur de la SEP, entraine une douleur électrique déclenchée par une flexion de la nuque chez 7 à 13% des patients.
- Les spasmes toniques douloureux touchent un ou plusieurs membres. Les épisodes de spasmes peuvent être provoqués par un contact cutané, un mouvement ou un autre stimulus. Leur prévalence est de 4 à 30% selon les formes de SEP.
- Enfin les douleurs centrales ou dysesthésies sont les plus fréquemment retrouvées dans la SEP. Les dysesthésies des extrémités sont retrouvées avec une prévalence de 17%. La localisation est très variable, la douleur ressentie est le plus souvent à la fois superficielle et profonde. Les caractéristiques concordent bien avec les douleurs neuropathiques, c'est-à-dire : douleurs lancinantes, sensation de brulure ou picotement d'intensité variable.

Les douleurs peuvent apparaître dès le début de la maladie avec un retentissement psychique et un impact sur la qualité de vie (personnelle, psychique, professionnelle) des patients quelques soit la forme de la SEP.

4.3.4 Douleurs d'amputation

Les douleurs dites « douleurs d'amputation » sont classées en 2 grandes classes :

- Les douleurs de moignons : avec une mixité des douleurs, douleurs neuropathiques et nociceptives
- Les douleurs de membre fantôme qui sont des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

La douleur du moignon, la sensation de membre fantôme (non douloureuse) et la douleur de membre fantôme sont souvent intriquées avec une physiopathologie complexe. (87)

▪ Les douleurs du moignon

La douleur du moignon est une douleur localisée qui survient précocement en post-opératoire et disparaît avec la cicatrisation.

Dans 10% des cas environ la douleur du moignon persiste et peut même évoluer avec le temps.

Les causes de la douleur du moignon peuvent être révélées avec un examen de celui-ci : infection cutanée, point de pression (escarre), névrome (une croissance ou une tumeur bénigne sous-cutanée du tissu nerveux), épérons osseux, cicatrice adhérente...

Lorsque la douleur persiste, un examen neurologique approfondi peut mettre en évidence une hyperalgésie et/ou une allodynie. Les patients décrivent à ce moment-là une douleur tranchante, lancinante, de type brûlure ou piquêr d'aiguille. (88,89)

Les douleurs neuropathiques du moignon sont le plus souvent cicatricielles ou de névrome (un neurinome douloureux peut se former au niveau de n'importe quel nerf sectionné et peut provoquer une douleur focale ou élargie). Ces

douleurs persistantes sont difficiles à prendre en charge et interfèrent avec l'utilisation d'une prothèse et la réhabilitation des patients.

- **La douleur de membre fantôme DMF**

La douleur du membre fantôme est une complication fréquente de l'amputation de membre. Environ 80% des personnes amputées vont ressentir une douleur au niveau de la partie du corps absente, amputée.

Ici encore ce sont des douleurs neuropathiques décrites avec des sensations douloureuses de type : courant électrique fort, piqûres, brûlures, crampes, écrasement, pressions, coups de couteau.

La DMF est habituellement intermittente, seuls quelques patients souffrent de douleurs continues.

Le mécanisme physiopathologique est supposé impliquer des facteurs périphériques et centraux. Plusieurs théories ont été émises incluant des éléments du système nerveux périphérique, de la moelle épinière et du cerveau (Figure 24).

Il est probable que l'évènement déclencheur survienne en périphérie puis déclenche une cascade d'évènements plus centraux. (88,89)

Les douleurs mémorisées pendant et avant l'amputation pourraient être à l'origine de douleur du membre fantôme.

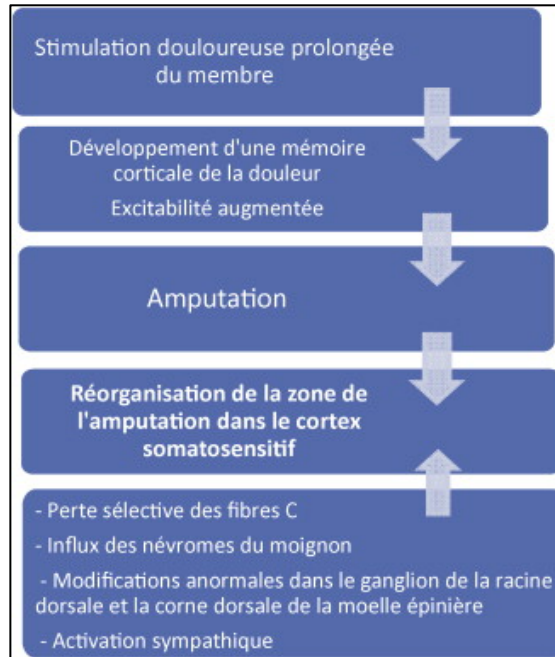


Figure 24: Synthèse des éléments concourant à la genèse de la douleur de membre fantôme.(88,90,91)

Aujourd'hui encore une meilleure compréhension de la physiopathologie de la douleur du membre fantôme permettrait d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques, que ce soit spécifiquement pour la DMF ou plus généralement pour les douleurs chroniques.

4.4 Diagnostic

Lors de toute douleur, il est nécessaire de faire la différence entre douleur nociceptive ou neuropathique qu'elle soit aiguë ou chronique (persistance de la douleur depuis plus de trois mois).

La douleur étant le premier motif de consultation en médecine générale, l'analyse de la douleur participe activement au diagnostic de la cause.

La société française d'étude et de traitement de la douleur SFETD a émis des recommandations visant à établir le diagnostic des douleurs neuropathiques.

4.4.1 Anamnèse – écoute du patient

En pratique, le diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique du patient.

L'existence de douleur neuropathique doit être évoquée dès lorsqu'un patient souffre de douleurs chroniques avec des caractéristiques sémiologiques particulières.

Dans un premier temps l'anamnèse doit s'attacher à repérer une sémiologie douloureuse particulière.

Plusieurs méthodes d'anamnèse existent, mais la plus classique est constituée de 4 questions :

- Où se situe/ent la / les douleurs ? : on cherche une topographie centrale ou périphérique (radiculaire ou tronculaire)
- Quand survient-elle ? : on cherche à savoir si la douleur comporte des aspects spontanés et/ou déclenchés.
- Comment se manifeste-t-elle ? : on recherche à décrire les douleurs (brûlure, fourmillement, picotement).
- Combien ? : le combien fait allusion à l'intensité de la douleur, on cote la douleur avec les échelles d'évaluation de la douleur.

En premier lieu il convient de rechercher la preuve d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux central. Comme vu précédemment il peut exister un intervalle libre entre la lésion et l'apparition de la douleur.

La douleur neuropathique comporte bien souvent une composante spontanée à laquelle peut y être associée une composante continue, paroxystique ou provoquée. Ces composantes peuvent coexister chez un même patient.

Au cours de l'interrogatoire et de l'examen clinique plusieurs éléments peuvent orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique (Tableau V). Une attention particulière sera faite sur le vocabulaire utilisé par le patient pour décrire les symptômes douloureux.

L'apparition des symptômes sera détaillée afin de rechercher des facteurs déclenchant ou aggravant la douleur ou encore la coexistence d'autres symptômes.

Tableau V : Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic de douleur neuropathique (6)

Contexte de survenue	Lésion ou maladie connue ou suspectée du système nerveux Contexte particulier : post opératoire, traumatique, pouvant s'accompagner d'une lésion nerveuse Décours temporel plausible entre la lésion et l'apparition de la douleur. Il peut exister un intervalle libre de plusieurs semaines ou mois entre la lésion et l'apparition de douleur.
Description des douleurs	Caractéristiques particulières des douleurs spontanées continues (brûlure, froid) ou paroxystiques. Association à des douleurs provoquées, allodynie au frottement et au froid étant des plus caractéristiques de ces douleurs
Sensations positives non douloureuses associées	Engourdissements, fourmillements, picotements, démangeaisons
Signes neurologiques négatifs dans la zone douloureuse	Déficit thermo-algique Autres déficit sensitifs tels (tact, proprioception) Déficit moteur
Signes neurologiques positifs	Allodynie au frottement, à la pression, au froid ou au chaud
Aire douloureuse	La douleur siège dans un territoire déficitaire systématisé compatible avec une lésion neurologiques périphériques ou centrale

De plus, il sera évoqué avec le patient les thérapeutiques essayées et leur efficacité, aussi sera analysée la présence de facteur soulageant la douleur.

4.4.2 Outils d'évaluation de la douleur

L'intensité et le degré de la douleur peuvent comporter plusieurs dimensions et peuvent être donc évalués de différentes façons.

Classiquement, l'intensité de la douleur est évaluée selon son degré, à l'aide de plusieurs échelles.

Au cours des recherches et de la compréhension de la perception douloureuse les échelles d'évaluation de la douleur ont évolué.

La douleur comportant plusieurs composantes, il était nécessaire de parler également d'échelle multidimensionnelle.

Cette évaluation de la douleur comporte en grande partie un caractère d'auto-évaluation, puisque le patient est le seul expert de sa douleur.

▪ Les échelles quantitatives

Afin d'évaluer simplement et de façon linéaire le degré d'intensité, on utilise le plus souvent l'une des 3 échelles suivantes (Tableau VI).

Ces trois échelles sont reconnues par l'HAS : (92)

- l'EVA ou Échelle Visuelle Analogique : échelle numérotée de 0 à 10 ou de 0 à 100. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EVA \geq 4/10$ (échelle de 0 à 10 en cm) ou $EVA \geq 40/100$ (échelle de 0 à 100 en mm).
- l'EN ou Échelle Numérique

- et l'EVS ou Échelle Verbale Simple. Cette échelle comporte 4 stades : douleur absente = 0 ; douleur faible = 1 ; douleur modérée = 2 ; douleur intense = 3 ; douleur extrêmement intense = 4. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si EVS ≥ 2 (échelle de 0 à 4).

Ces trois échelles sont simples d'utilisation et rapides. Le choix des échelles dépend du patient, de son âge, des capacités d'attention et d'abstraction. L'EN semble être l'échelle la plus fiable selon les praticiens.

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Echelle Verbale Simple	0 - 4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0 - 100	0	1 - 39	40 - 59	60 - 79	80 - 100
ENS ou EVA (en cm)	0 - 10	0	1 - 3	4 - 5	6 - 7	8 - 10
Autres échelles acceptées		Pas de douleur	Faible	Modérée	Forte	Insupportable

Tableau VI: Tableau de correspondance des niveaux de douleur (92)

Dans le cas de patient non communicant, chez l'enfant ou chez une personne âgée où les échelles dites d'auto-évaluations ne sont pas utilisables, il est possible d'avoir recours à des échelles comportementales d'hétéro-évaluation.

On peut citer dans cette catégorie d'échelle de la douleur : l'Échelle Douleur Enfant Gustave Roussy (DEGR), l'Échelle DOLOPLUS 2 (93) ou encore l'Échelle Comportementale pour Personnes Âgées (ECPA).

▪ Échelles qualitatives :

Afin de respecter l'aspect clinique caractéristique des douleurs neuropathiques plusieurs outils de dépistage ont été élaborés. Parmi eux, l'outil DN4 (douleur

neuropathique en quatre questions) est l'un des plus utilisé du fait de sa simplicité et de sa rapidité d'utilisation, permettant une analyse qualitative des douleurs du patient (Figure 25).

Cet outil comporte deux parties :

- Une partie interrogatoire qui vise à rechercher la présence d'éléments, de symptômes pouvant orienter vers la présence de douleur neuropathique. Ce questionnaire est constitué de 4 questions : 2 questions portant sur les données de l'interrogatoire et 2 questions portant sur les données de l'examen clinique.
- Une partie examen clinique. L'examen clinique objective la présence de signes de neuropathie, précise leur distribution spatiale et oriente vers une typologie clinique particulière. (94)

Ainsi cet outil permet de rechercher la présence de 10 des caractéristiques sémiologiques de la douleur neuropathique. La présence d'une de ces caractéristiques sémiologiques valant un point, le score global peut donc varier de 0 à 10 points.

On considère une valeur seuil de 4 pour le score global, c'est-à-dire : avec un score égal ou supérieur à 4, le DN4 permet de « dépister » une douleur neuropathique avec une excellente sensibilité (82,9%) et spécificité (89,9%).

Selon les recommandations de la HAS sur la prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques, en complément de l'examen général, l'examen clinique repose sur (94):

- La force globale et segmentaire, aux 4 membres, distale et proximale
- Les réflexes ostéotendineux achilléens, rotuliens, bicipitaux, tricipitaux, stylo-radiaux et cubito-pronateurs ;

- Les différents types de sensibilité : à la température, à la douleur, au toucher (notamment avec un monofilament), à la mobilisation des articulations et à la vibration (le diapason doit être appliqué jusqu'au gros orteil).

Pour la sensibilité à la douleur, il est recommandé de rechercher :

- Une allodynie (douleur déclenchée par une stimulation normalement non douloureuse) ;
- Une hyperalgésie (réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse) ;
- Une hyperpathie (réponse exagérée, parfois explosive, à un stimulus répétitif dont le seuil est augmenté).
- La position debout, pieds joints, yeux ouverts puis fermés, à la recherche d'une instabilité par déficit proprioceptif.

Enfin, un dernier outil diagnostic souvent utilisé le NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory (55). Il permet d'évaluer l'intensité de plusieurs composantes de douleurs neuropathiques. Il est également nommé QEDN, questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques.

Le questionnaire NPSI est un auto-questionnaire spécialement conçu pour évaluer les différents symptômes de la douleur neuropathique (Figure 26).

On y retrouve plusieurs parties :

Une partie descriptive divisée en quatre évaluant 5 dimensions distinctes :

- les questions 1 à 3 évaluent les caractéristiques des douleurs spontanées /superficielles ou profondes.
- les questions 5 et 6 évaluent les caractéristiques des douleurs paroxystiques
- les questions 8 à 10 évaluent les caractéristiques de l'allodynie et hyperalgésie.

- les questions 11 et 12 évaluent les caractéristiques des paresthésies et dysesthésies.

Une partie quantitative composée de 2 questions (question 4 et 7) concerne la durée des douleurs spontanées et le nombre de crises par 24 heures.

Chaque sous partie donne un score sur 10, le total se fait donc sur 100. Chez un patient non douloureux, le score total du NPSI doit être égal à zéro.

L'objectif de ce questionnaire est de caractériser et d'individualiser des sous-groupes de douleurs neuropathiques.

Le questionnaire NPSI est encore source d'études, il pourrait ainsi permettre d'identifier si les sous-scores obtenus sont plus sensibles à des traitements que les scores individuels. Mais également d'identifier des groupes cliniques au sein de la population souffrant de douleurs neuropathiques. (95)

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org



Figure 25: Questionnaire DN4 (96)

Appendix A. Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques

Date: _____
 Prénom: _____ Nom: _____
 Sexe: _____
 Age: _____

Vous souffrez de douleurs secondaires à une lésion du système nerveux. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types. Il existe des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs présentes en l'absence de toute stimulation, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des douleurs provoquées par diverses stimulations (frottement, pression, contact avec le froid). Vous pouvez ressentir un ou plusieurs types de douleur. Le questionnaire que vous allez remplir a été conçu pour permettre à votre médecin de mieux connaître les différents types de douleurs dont vous souffrez, afin de mieux adapter votre traitement.

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q1. Votre douleur est-elle comme une brûlure?

Aucune brûlure	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Brûlure maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q2. Votre douleur est-elle comme un étai?

Aucun étai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Etai maximal imaginable
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

Q3. Votre douleur est-elle comme une compression?

Aucune compression	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Compression maximale imaginable
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------

Q4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

En permanence	/
Entre 8 et 12 heures	/
Entre 4 et 7 heures	/
Entre 1 et 3 heures	/
Moins d' 1 heure	/

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques?

Aucune décharge électrique	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Décharge électrique maximale imaginable
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

Q6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau?

Aucun coup de couteau	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Coup de couteau maximal imaginable
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Q7. Au cours des dernières 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté?

Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

Plus de 20	/
Entre 11 et 20	/
Entre 6 et 10	/
Entre 1 et 5	/
Pas de crise douloureuse	/

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse?

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

Q11. Avez-vous des picotements?

Aucun picotement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Picotement maximal imaginable
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------------

Q12. Avez-vous des fourmillements?

Aucun fourmillement	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Fourmillement maximal imaginable
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------------

Figure 26: Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques NPSI (97)

▪ Échelles multidimensionnelles

Les échelles multidimensionnelles font appel à des questionnaires utilisés dans l'évaluation de la douleur chronique.

En France, le Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA) est le plus fréquemment utilisé. Celui-ci est une adaptation française du questionnaire anglais Mc Gill Pain.

La version française a été élaboré après traduction et à la suite nombreux travaux (Tableau VII).

Le QDSA permet d'évaluer qualitativement la douleur chronique, en particulier les douleurs neuropathiques.

Il se compose de 58 adjectifs descriptifs répartis en 16 groupes de 4 mots. Ces 16 catégories proposent plusieurs dimensions permettant de décrire l'expérience douloureuse.

Pour chaque groupe de mots, le patient doit sélectionner celui correspondant le mieux à son ressenti, et y attribuer une note : de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement fort).

Lors de la consultation d'évaluation de la douleur, le praticien pourra calculer un score total, celui-ci étant composé :

- D'un score sensoriel sur les 9 premiers groupes représentée par les mots de « A à I », permettant parfois d'évoquer des composantes neuropathiques.
- D'un score affectif sur les 7 derniers groupes par les mots de « J à P », permet de donner un aperçu du retentissement psychologique de la douleur.

L'analyse du score du QDSA n'a que très peu de sens seul mais c'est sa reproduction et l'étude de l'évolution des scores qui permet d'apprécier l'évolution de la douleur dans le temps. (98)

QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA)

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez d'habitude. Dans chaque groupe de mots, choisissez le plus exact. Donnez au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4

Cotation : 0=Absent/Pas du tout

1=Faible/Un peu

2=Modéré/Moyennement

3=Fort/Beaucoup

4=Extrêmement fort/Extrêmement

A	Battements	<input type="checkbox"/>
	Pulsations	<input type="checkbox"/>
	Élancements	<input type="checkbox"/>
	En éclairs	<input type="checkbox"/>
	Décharges électriques	<input type="checkbox"/>
	Coups de marteau	<input type="checkbox"/>

B	Rayonnante	<input type="checkbox"/>
	Irradiante	<input type="checkbox"/>

C	Piqûre	<input type="checkbox"/>
	Coupure	<input type="checkbox"/>
	Pénétrante	<input type="checkbox"/>
	Transperçante	<input type="checkbox"/>
	Coups de poignard	<input type="checkbox"/>

D	Pincement	<input type="checkbox"/>
	Serrement	<input type="checkbox"/>
	Compression	<input type="checkbox"/>
	Écrasement	<input type="checkbox"/>
	En étau	<input type="checkbox"/>
	Broiement	<input type="checkbox"/>

E	Tiraillement	<input type="checkbox"/>
	Étirement	<input type="checkbox"/>
	Distension	<input type="checkbox"/>
	Déchirure	<input type="checkbox"/>
	Torsion	<input type="checkbox"/>
	Arrachement	<input type="checkbox"/>

F	Chaleur	<input type="checkbox"/>
	Brûlure	<input type="checkbox"/>

G	Froid	<input type="checkbox"/>
	Glace	<input type="checkbox"/>

H	Picotements	<input type="checkbox"/>
	Fourmillements	<input type="checkbox"/>
	Démangeaisons	<input type="checkbox"/>

I	Engourdissement	<input type="checkbox"/>
	Lourdeur	<input type="checkbox"/>
	Sourde	<input type="checkbox"/>

A à I : critères sensoriels

J	Fatigante	<input type="checkbox"/>
	Énervante	<input type="checkbox"/>
	Éreintante	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>

K	Nauséuse	<input type="checkbox"/>
	Suffocante	<input type="checkbox"/>
	Syncopale	<input type="checkbox"/>

L	Inquiétante	<input type="checkbox"/>
	Oppressante	<input type="checkbox"/>
	Angoissante	<input type="checkbox"/>

M	Harcelante	<input type="checkbox"/>
	Obsédante	<input type="checkbox"/>
	Cruelle	<input type="checkbox"/>
	Torturante	<input type="checkbox"/>
	Supplicante	<input type="checkbox"/>

N	Gênante	<input type="checkbox"/>
	Exaspérante	<input type="checkbox"/>
	Pénible	<input type="checkbox"/>
	Insupportable	<input type="checkbox"/>

O	Énervante	<input type="checkbox"/>
	Exaspérante	<input type="checkbox"/>
	Horripilante	<input type="checkbox"/>

P	Déprimante	<input type="checkbox"/>
	Suicidaire	<input type="checkbox"/>

TOTAL :

J à P : critères affectifs

Illustrant les différentes composantes de la douleur, le QDSA (version française du Mac Gill Pain Questionary-MPQ) permet essentiellement une évaluation qualitative de la douleur chronique, en particulier la douleur neuropathique.

Le QDSA nécessite, pour le patient douloureux un bon niveau de compréhension et un vocabulaire assez riche. Il en existe une version abrégée.

Tableau VII: Questionnaire Douleur de Saint Antoine (99)

Il existe également un autre questionnaire fréquemment utilisé : le questionnaire concis sur les douleurs. C'est une adaptation française du BPI (Brief Pain Inventory) qui était initialement développée pour évaluer la douleur cancéreuse. La version française concise est recommandée pour l'évaluation de la douleur chronique non liée au cancer.

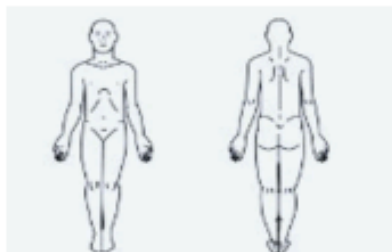
Celui-ci permet ainsi d'évaluer les dimensions principales de la douleur c'est-à-dire : l'intensité, l'incapacité fonctionnelle, les répercussions sociales et familiales ou encore l'atteinte psychologique. Pour ce faire le patient évalue la localisation de sa douleur, son intensité et détermine l'influence de cette douleur.

Le questionnaire est à analyser dans sa globalité (Figure 27) :

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

☐ Oui ☐ Non

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



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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										
Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer										

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										
Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer										

5 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										
Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer										

6 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										
Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer										

7 – Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8 – La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage de soulagement obtenu ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration										Amélioration complète

9 – Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

E) Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

Figure 27: Questionnaire concis de la douleur (100)

4.4.3 Examens complémentaires

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'émettre une ou des hypothèses étiologiques.

Les différents examens complémentaires (biologie, imagerie, électrophysiologie...) viennent aider à confirmer ou infirmer ces hypothèses: (101)

- Les examens complémentaires comme la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique IRM ou encore la biopsie, ont pour seul intérêt de rechercher une lésion nerveuse (anatomiquement ou fonctionnellement décelable) à l'origine de douleur neuropathique, dans un but étiologique.
- Une glycémie à jeun : à la recherche d'un diabète, pouvant être source de douleur neuropathique (pied diabétique).
- Une numération formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une anémie, macrocytose ou d'une hémopathie maligne
- D'un dosage de protéine C et/ou vitesse de sédimentation : à la recherche d'un syndrome inflammatoire, ou d'une hémopathie maligne.
- Dosage des gamma-glutamyl transpeptidases et des transaminases : à la recherche d'une hépatite ou d'une consommation excessive d'alcool source de neuropathie périphérique alcoolique.

Cependant lorsque le diagnostic clinique ne peut affirmer l'existence de douleurs neuropathique, le praticien peut avoir recours à d'autres examens complémentaires.

Un examen électro-physiologique n'est pas recommandé en première intention mais lorsqu'il y aura discordance entre le tableau clinique et l'étiologie supposée, celui-ci sera proposé.

C'est dans ce cadre, le médecin utilise l'électroneuromyogramme (ENMG). L'ENMG a pour objectif d'analyser l'influx nerveux aux niveaux des nerfs moteurs, des nerfs sensitifs mais également au niveau des muscles et d'en évaluer leurs fonctionnements.

Cet examen se divise en deux parties : la neurographie motrice et la neurographie sensitive.

Mais d'une manière générale, l'ENMG n'examine que les fibres myélinisées de grand diamètre. Elle ne donne pas d'information valable pour les fibres amyéliniques responsables de la transmission douloureuse. Pour ce faire, il est possible de recourir à la biopsie cutanée avec quantification microscopique des fibres nerveuses. (102)

Enfin, les connaissances sur la sémiologie des douleurs neuropathiques ne cessent d'évoluer, tout comme les outils diagnostiques.

Dernièrement, l'IASP a proposé l'évolution de la démarche diagnostique sous le nom de « grading system » (103).

Cette méthode diagnostique repose sur l'interrogatoire et l'examen du patient, permettant de déterminer le degré de certitude de diagnostic de douleur neuropathique (Figure 28).

On distingue 3 niveaux : « possible », « probable » et « certain » d'atteinte neuropathique.

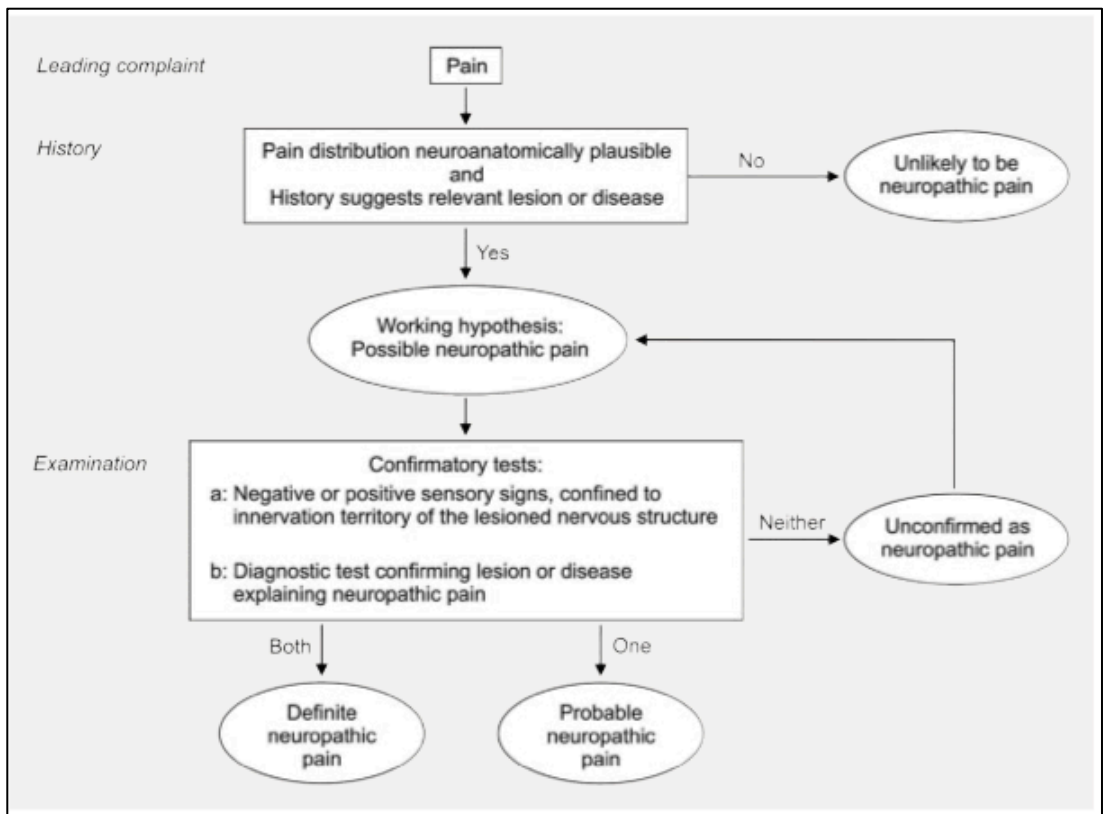


Figure 28: organigramme du "grading system" (103)

En cas de douleur avec un antécédent suggérant une lésion ou une pathologie compatible associée à une topographie neuro-anatomiquement plausible pour évoquer une DN on recherche **2 critères d'examen** :

- d'une part la présence de signes sensitifs dans le territoire d'innervation de la structure nerveuse lésée
- d'autre part un test diagnostique paraclinique confirmant la lésion ou la maladie responsable de la douleur neuropathique (imagerie, électrophysiologie, biopsie ou prélèvement sanguin...).

⇒ Si les **2 critères** cliniques sont réunis, la DN est « **certaine** »,

- ⇒ Si **1 seul** des 2 critères est présent, la douleur est « **probable** »,
- ⇒ S'il n'existe **aucun** de ces critères d'examen alors la DN est dite « **possible** ».

V Prise en charge actuelle des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques restent encore aujourd'hui très difficiles à soulager étant donné les multiples étiologies mais et surtout puisqu'il faut une prise en charge personnelle et pluridisciplinaire.

Plusieurs recommandations ont été émises ces dernières années, cette partie s'appuie principalement sur les recommandations de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur de 2020 et des recommandations de l'OMEDIT Centre Val de Loire de 2020 (Figure 29).

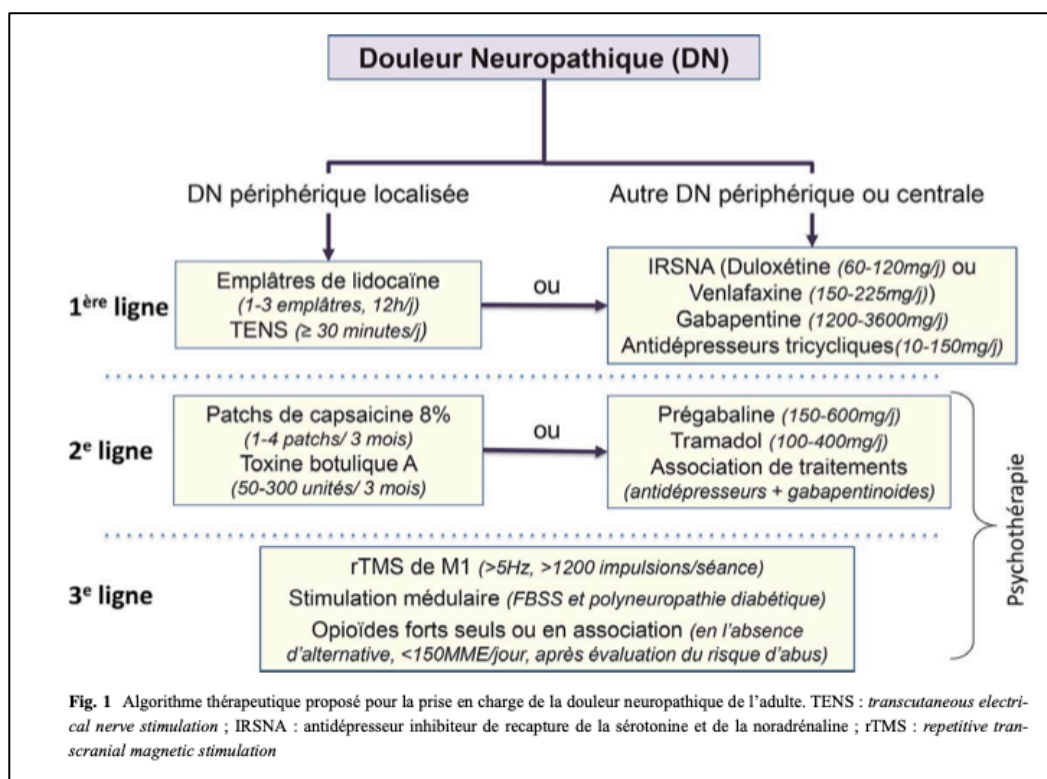


Figure 29 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des douleurs neuropathiques (104,105)

La douleur neuropathique, causée par une maladie affectant le système nerveux central ou par une lésion, a un impact considérable sur la qualité de vie du

patient. La prise en charge de celle-ci s'est révélée insuffisante dans les précédentes recommandations puisque limitée à un type de traitement spécifique tel que la pharmacothérapie ou la neurostimulation.

L'objectif des différents traitements est de bloquer les fibres nociceptives afin d'interrompre la transmission du message nerveux.

De nombreuses cibles (Figure 30) ont été identifiées à la suite de la compréhension (encore partielle) des différents mécanismes impliqués dans les douleurs neuropathiques, il en reste cependant beaucoup à découvrir afin de potentiellement arriver à bloquer les médiateurs algogènes impliqués dans le phénomène inflammatoire.

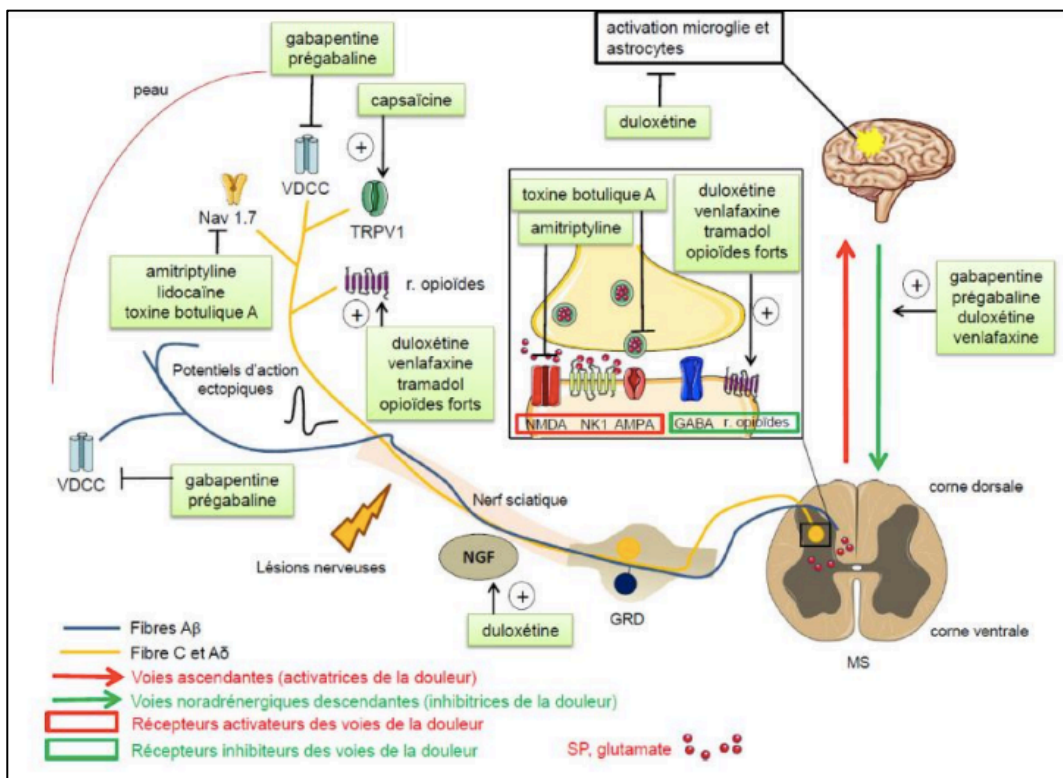


Figure 30 : Cibles pharmacologiques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (106)

Outre les approches pharmacologiques qui seront détaillées, les approches non pharmacologiques telles que la neurostimulation, l'hypnose et la psychothérapie seront abordées puisqu'elles font partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire nécessaire dans les douleurs neuropathiques.

5.1 Traitements des douleurs neuropathiques uniquement focales : première ligne

5.1.1 Emplâtre de lidocaïne

Les emplâtres de lidocaïne sont recommandés en première intention par la SFETD dans les douleurs neuropathiques périphériques focales.

Commercialisés sous le nom de Versatis ®, les emplâtres de lidocaïne comportent 700mg de principe actif.

La lidocaïne contenue dans le patch diffuse de façon continue à travers la peau produisant un effet antalgique. La lidocaïne est un anesthésique local de la famille des amino-amides.

Son action antalgique serait due à la stabilisation des membranes cellulaires entraînant une diminution des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur (Figure 31). Le patch permet également une protection mécanique de la zone douloureuse.

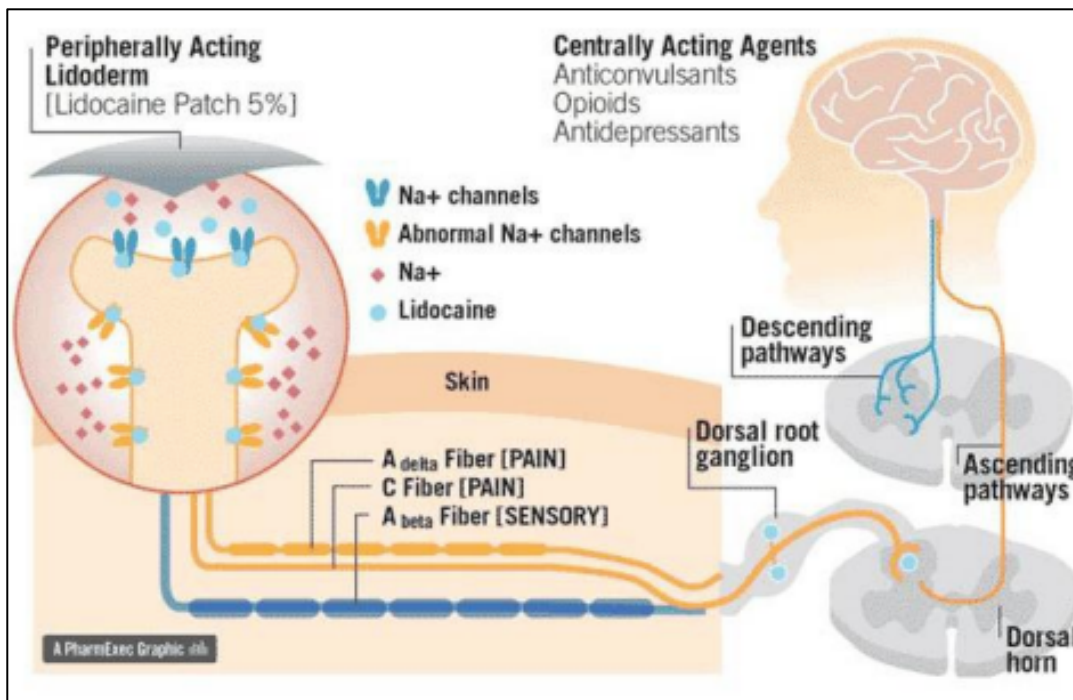


Figure 31 : Mécanisme d'action de la lidocaïne dans les douleurs neuropathiques (107)

Les patchs Versatis[®] n'ont actuellement une AMM que pour les douleurs post-zostériennes, et font l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie uniquement dans ce cadre.

Il est possible de disposer simultanément 1 à 3 emplâtres selon l'étendue de la douleur pour une durée de 12 heures par jour maximum. Il peut être appliqué indifféremment au cours de la journée ou de la nuit.

Les effets indésirables sont principalement des réactions locales. Les plus fréquemment rapportées sont : une irritation cutanée au niveau du site d'application ou des réactions allergiques se traduisant par un prurit, des brûlures, ou dermatites avec ou sans vésicules.

Les interactions médicamenteuses sont peu probables puisque les concentrations plasmatiques de lidocaïne sont faibles. Malgré ce faible passage

plasmatique, les patches de lidocaïne seront à utiliser avec prudence chez les patients recevant des anti-arythmiques de classe I comme la flécaïnide puisque les effets systémiques additifs ne peuvent être exclus.

Le patch de lidocaïne peut être utilisé seul ou en association si nécessaire avec des médicaments systémiques présentés plus loin.

5.1.2 TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)

En première ligne, on retrouve également une prise en charge non pharmacologique qui est la neurostimulation, indiqué dans l'arbre décisionnel sous le nom de TENS.

L'utilisation de la stimulation électrique transcutanée ou TENS est une méthode non invasive.

La neurostimulation repose sur la mise en jeu des systèmes naturels de contrôle de la douleur fondée sur 2 mécanismes :

- Stimulation conventionnelle ou Gate Control
- Stimulation endorphinique

La TENS se base sur le principe de la théorie du gate control. Le premier relais synaptique situé au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière est un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif.

Comme vu précédemment, les douleurs neuropathiques seraient en partie liées à une perte des contrôles nociceptifs.

La neurostimulation a pour but de stimuler les voies non nociceptives restantes afin de rétablir une partie de ces contrôles puisque la stimulation des fibres tactiles A β bloque les réponses des fibres C nociceptives. (108)

De plus, la neurostimulation entraîne la libération de neurotransmetteurs de type sérotonine et endorphine, ayant des effets anti-inflammatoires. (109)

La stimulation transcutanée est bien tolérée et peut s'avérer très efficace, pouvant éviter le passage à la stimulation médullaire et cérébrale profonde qui nécessite une intervention.

La TENS est la technique la plus courante de neurostimulation périphérique (les moins courante étant la stimulation corticale et médullaire). Elle a l'avantage d'être non invasive puisque l'on place les électrodes autocollantes sur la peau au voisinage de la zone douloureuse.

L'efficacité de la TENS est subordonnée à la personnalisation de la mise en place de la technique, de son apprentissage et du suivi adapté au patient.

Le patient pourra suivre une formation à l'utilisation du TENS (formation pouvant être faite par le prescripteur ou par un professionnel de santé ayant validé un DES : pharmacien, masseur kinésithérapeute, infirmier diplômé d'État) et ainsi pourra participer activement à sa prise en charge.

L'action de la stimulation transcutanée électrique nerveuse diffère suivant la fréquence :

- TENS basse fréquence : activation des récepteurs opioïdes de type μ
- TENS haute fréquence : activation des récepteurs opioïdes de type δ

Selon la programmation de l'appareil le patient peut ressentir diverses sensations : fourmillements, battements, massage. Les réglages et l'intensité sont individuels.

Les électrodes peuvent être placées de manière différente selon l'examen clinique et le ressenti du patient : soit en encadrant la zone douloureuse ou soit en suivant le trajet douloureux (Figure 32).

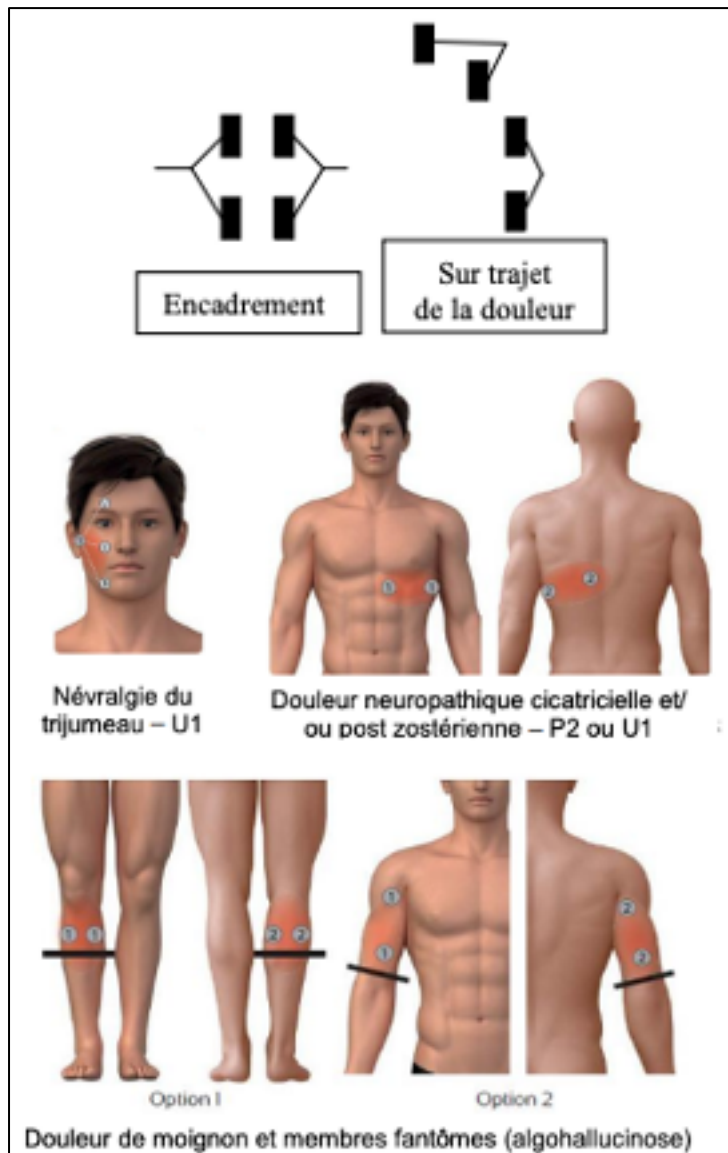


Figure 32 : exemples de placement des électrodes lors des séances de neurostimulation transcutanée (110)

Les contre-indications à l'utilisation de TENS sont le placement des électrodes au niveau des sinus carotidiens et de la région thoracique et le placement sur

l'abdomen pour les femmes enceintes et pour les individus portant un pace-maker.

Le cadre de mise en œuvre de la neurostimulation transcutanée est à respecter. L'appareil à TENS peut être loué en officine pour une durée maximale de 6 mois (la location étant prise en charge à hauteur de 12,20€ par mois). La prescription est réservée aux médecins exerçant dans une structure de traitement de la douleur chronique (ou médecin ayant validé un DES comprenant une formation à l'électrothérapie). L'appareil ne peut être substitué par un autre par le pharmacien sans autorisation du médecin préalable.

L'évaluation du soulagement de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie se fait au cours des premiers mois permettant par la suite l'achat de l'appareil. L'achat est pris en charge à hauteur de 112, 05€ laissant un reste à charge au patient différent selon l'appareil et pouvant être pris en charge en partie par la complémentaire

L'utilisation des électrodes souples est également prise en charge par la sécurité sociale à hauteur de 5,18€ correspondant à un lot de 4 électrodes tous les 15 jours. (111)

5.2 Traitements des douleurs neuropathiques uniquement focales : traitements de deuxième ligne

5.2.1 Patch de capsaïcine 8 %

La capsaïcine est extraite du piment et fait partie de la famille des vanilloïdes. L'action de la capsaïcine provoque la dégénérescence exclusive des fibres C sans léser les grosses fibres A α et A β .

La capsaïcine est un agoniste sélectif des récepteurs TRPV1. L'effet initial de la capsaïcine est l'activation des nocicepteurs cutanés exprimant TRPV1 à l'origine de sensations de brûlure/picotement pendant les quinze premières minutes d'application consécutives à la libération de substance P au niveau des terminaisons nociceptives (Figure 33).

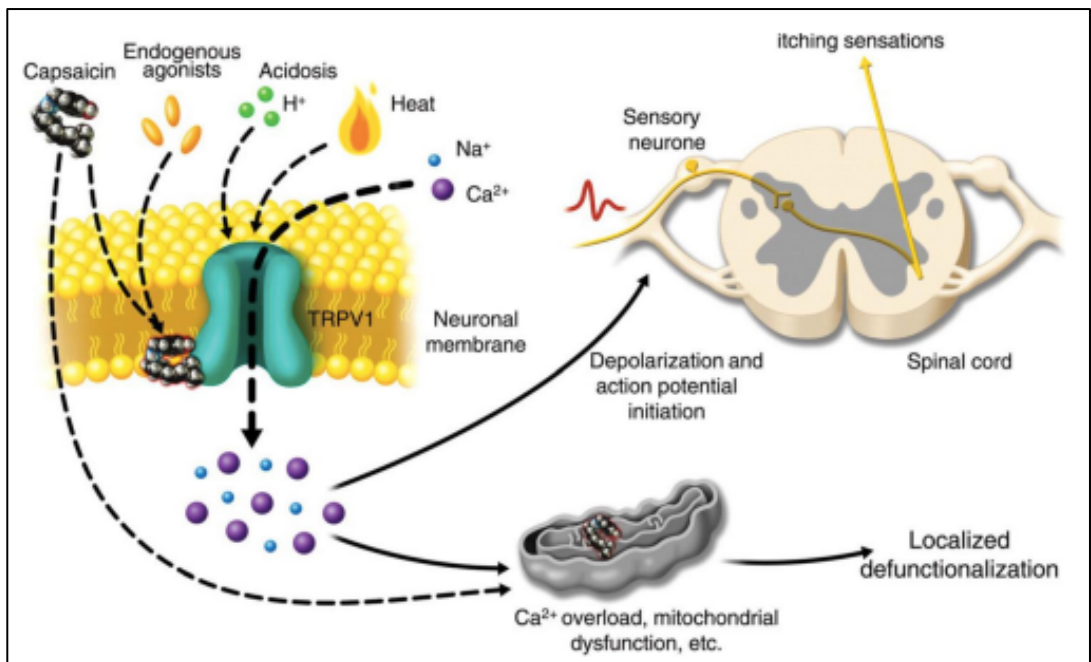


Figure 33 : Mécanisme d'action de la capsaïcine dans les douleurs neuropathiques (112)

Les terminaisons nerveuses nociceptives sont par la suite désensibilisées, provoquant une action analgésique dans les 24 - 48 heures suivant l'application du patch. Cette action antalgique dure environ trois à quatre mois. Cette durée

d'action correspond au temps de synthèse de nouveaux neuromédiateurs de la douleur. (106)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont liés à l'activation des récepteurs TRVP1 : sensation de brûlure, douleur, érythème ou prurit. Ce sont des effets secondaires locaux et transitoires au niveau du site d'application.

Les patchs sont appliqués à raison d'un à quatre patchs tous les 90 jours. Le délai de 90 jours peut être dans certains cas raccourcis à 60 jours sur avis médical.

La pose du patch se fait en milieu hospitalier et sous surveillance. La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau (Figure 34).

Il est recommandé d'appliquer les patchs durant 30 minutes sur les pieds et 60 minutes sur les autres parties du corps.

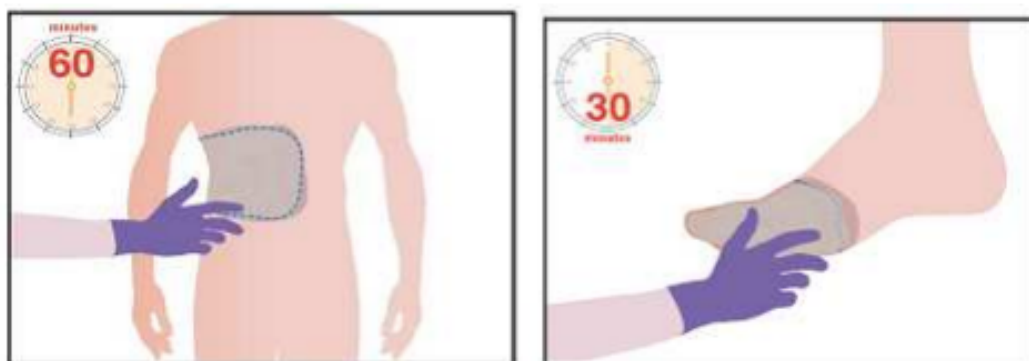


Figure 34 : Mise en place d'un patch de Qutenza®

Les patchs de capsaïcine sont commercialisés sous le nom de Qutenza® et sont sous réserve hospitalière. Ils ont l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte en monothérapie ou associées à d'autres thérapeutiques.

Le Tableau VIII regroupe les traitements des douleurs neuropathiques focales.

Tableau VIII : traitements des douleurs neuropathiques focales

1 ^{ère} intention : le choix se faisant selon les différentes classes, les comorbidités, leur sécurité d'emploi et leur coût							
Classe médicamenteuse	Nom commercial	DCI	Posologies moyenne à maximales	Effets indésirables fréquents	Indication de l'AMM	Niveau de preuve	Prise en charge dans les indications
Anesthésique local	Versatis® 700mg	Lidocaïne	Maximum 3 emplâtres durant 12h sur 24h	Réactions locales : érythème, prurit, rash	Douleurs neuropathiques post zostériennes chez l'adulte	Faible	OUI
2 ^{ème} intention							
Anesthésique local	Qutenza® 179mg	Capsaïcine	Maximum 4 patch selon la douleur : 30min pour les pieds, 60min sur les autres sites, tous les 90jours	Douleurs après application, rougeurs et gonflement	Douleurs neuropathiques chez les adultes non diabétique. Seul ou en association	Faible	OUI

5.2.2 La toxine botulique A

La toxine botulique de type A s'utilise dans les douleurs neuropathiques en injection sous-cutanée (50 à 300 unités tous les 3 mois à proximité de la zone douloureuse).

Le niveau de recommandation reste faible, malgré quelques études positives récentes (Lakhan SE et al., 2015, Oh HM et al., 2015 ou Moon YE et al., 2016). La dose totale de toxine botulique de type A pouvant être injectée est limitée par sa toxicité, et seules les neuropathies localisées sont concernées. (113)

La toxine botulique est injectée à proximité d'un trajet nerveux sensitif. Elle agit en bloquant l'influx, à la manière d'un anesthésique local mais de manière durable. Les mécanismes de cette action sont encore mal élucidés.

Son mécanisme d'action passerait par le blocage de l'exocytose de plusieurs neuropeptides, en particulier la substance P et le CGRP, le glutamate et inhiberait l'activité des récepteurs vanilloïdes.

La toxine botulique ne possède pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques mais serait efficace sur la névralgie du trijumeau les douleurs

post-zostériennes et les douleurs neuropathiques périphériques (les AMM relatives à la douleur sont les spasmes tels que le torticolis spasmodique et la migraine).

L'ensemble des études menées à confirmer l'absence d'effets secondaires systémiques à la suite de l'injection de la toxine botulique en sous-cutané. La majorité des études ont rapportés des douleurs au point d'injection et parfois des œdèmes transitoires. (114)

5.3 Traitements des douleurs neuropathiques centrales et autres douleurs neuropathiques (y compris focales) : traitement de première ligne

5.3.1 Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline IRSNA

Les molécules recommandées en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques sont présentées dans le tableau XXX.

Nous retrouvons en traitement de première ligne les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) parmi lesquels la duloxétine et la venlafaxine.

La duloxétine bénéficie de recommandations basées sur un fort niveau de preuve selon la SFETD et plus particulièrement dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique (qui a reçu une approbation spécifique de la FDA et de l'EMA).

La venlafaxine est aussi recommandée sur un fort niveau de preuve mais ne présente pas d'AMM dans les douleurs neuropathiques.

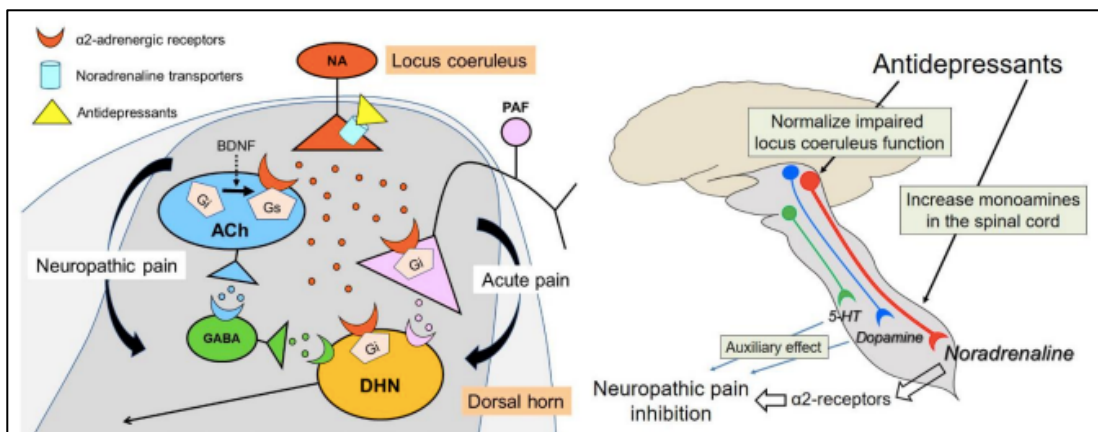


Figure 35 : Mécanisme d'action des IRSNAs dans les douleurs neuropathiques(115)

Le mécanisme d'action des 2 IRSNAs dans les douleurs neuropathiques reste mal connu.

Les dernières études démontrent deux actions des antidépresseurs dans les douleurs neuropathiques (Figure 35). Premièrement l'augmentation de la noradrénaline dans la moelle épinière par inhibition de sa recapture inhibe directement la douleur neuropathique par les récepteurs α_2 -adrénergiques. Deuxièmement l'augmentation de la noradrénaline agit sur le locus coeruleus et améliore la fonction du système inhibiteur noradrénergique descendant altéré. De même, la sérotonine et la dopamine peuvent renforcer les effets noradrénergiques pour inhiber la douleur neuropathique. (115)

Il semblerait que pour la duloxétine l'effet bénéfique soit indépendamment lié à son action antidépresseur et que son action soit médiée par le système opioïde périphérique et plus particulièrement par les récepteurs opioïdes δ .

La dose recommandée est de 60 à 120 mg par jour en 1 à 2 prises.

En ce qui concerne la venlafaxine il semblerait que son effet bénéfique dans le traitement de la douleur neuropathique diffère de son mode action dans le traitement de la dépression : il serait médié par recrutement des voies noradrénergiques descendantes et par les récepteurs opioïdes κ et μ .

La dose recommandée de venlafaxine est de 150 à 225mg par jour en 2 à 3 prises.

Les doses recommandées sont souvent utilisées plus faiblement (< 75 mg/j pour la venlafaxine, < 60 mg/j pour la duloxétine), puisqu'au dosage supérieur il faut prendre en compte le risque d'hypotension et de cardiotoxicité.

Les IRSNAs sont à l'origine de nombreux effets indésirables généraux tels que des nausées, une somnolence, des insomnies ou encore une baisse de la libido. Leur profil d'acceptabilité reste plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques (ATCs).

L'association des IRSNAs avec certains médicaments est contre-indiquée ou déconseillée. On note principalement dans les nombreuses interactions médicamenteuses :

- L'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase IMAO en raison du risque de syndrome sérotoninergique.
- Pour la duloxétine : l'association avec les médicaments inhibiteurs du CYP 1A2 (fluvoxamine) pouvant entraîner une augmentation des concentrations de duloxétine et donc de sa toxicité

De ce fait l'association de la duloxétine avec les antidépresseurs tricycliques doit être évitée en raison du risque important de syndrome sérotoninergique qui en découle.

5.3.2 Gabapentine

Nous comptons aussi parmi les traitements de première ligne les gabapentinoïdes tels que la gabapentine (Neurontin[®]).

La gabapentine est utilisée initialement comme traitement anti-convulsivant. Mais la gabapentine dispose d'une AMM en France dans le traitement des douleurs neuropathiques notamment la neuropathie diabétique.

La gabapentine possède également une action dans les douleurs continues (sensation de brûlure) et dans les douleurs paroxystiques.

La gabapentine et la prégabaline (qui fait partie de la 2^{ème} ligne de traitement) ont des mécanismes d'actions similaires.

Ce sont des ligands de la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants. Cette liaison provoque une baisse de l'influx calcique dans les cellules et entraîne une diminution de libération du glutamate à l'origine des effets bénéfiques dans les douleurs neuropathiques (Figure 36).

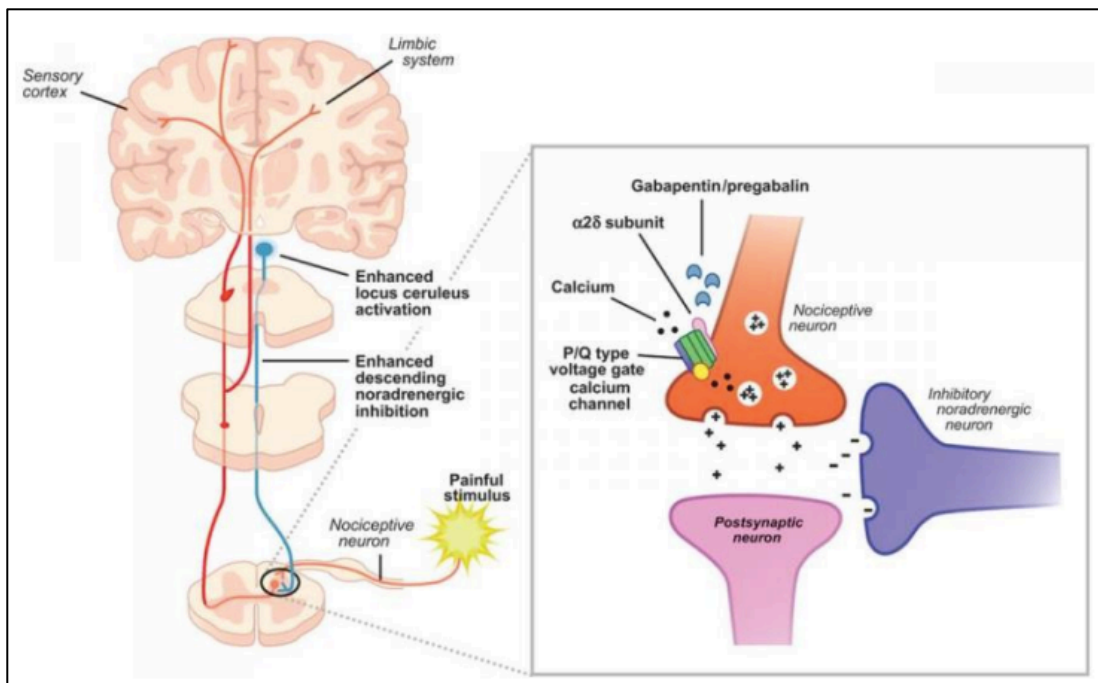


Figure 36 :Mécanisme d'action de la gabapentine dans les douleurs neuropathiques (116)

La gabapentine doit être instaurée progressivement. Un schéma de titration est à respecter au moment de l'instauration :

- 300mg 1 fois par jour pendant 3 jours
- Puis 300mg 2 fois par jour pendant 3 jours
- Puis 300mg 3 fois par jour, soit une titration sur 7 à 10 jours

L'augmentation sera progressive en fonction de la tolérance du patient. La gabapentine est recommandée en traitement d'entretien à des doses allant de 1200 à 3600 mg en trois prises par jour.

Un délai minimum d'une semaine sera à respecter pour atteindre une dose de 1800mg par jour, un délai de 2 semaines pour atteindre 2400mg par jour et un délai de 3 semaines pour atteindre la dose de 3600mg par jour.

Il sera indispensable d'adapter la posologie selon la fonction rénale du patient comme indiqué dans le Tableau IX :

Tableau IX: Adaptation de la gabapentine selon la fonction rénale du patient.

POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE SELON LA FONCTION RENALE	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale^a (mg/jour)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

La prise de la gabapentine peut se faire au moment ou en dehors des repas.

La gabapentine est plutôt bien tolérée lorsque le délai de titration est respecté. Les effets indésirables les plus fréquents étant une somnolence, une prise de poids, des maux de tête, une asthénie, une sécheresse buccale et des troubles cognitifs avec « le manque de mot ».

La gabapentine a une forte recommandation pour une utilisation dans la douleur neuropathique. La recommandation pour l'utilisation de la prégabaline est faible, car les essais les plus récents de haute qualité ont donné des résultats négatifs, avec un équilibre entre l'efficacité et les effets indésirables inférieur à celui de la gabapentine (117)

5.3.3 Antidépresseur tricyclique

Enfin en première ligne, on retrouve les antidépresseurs tricycliques (ATCs) que sont la Clomipramine (Anafranil[®]), l'Imipramine (Tofranil[®]) et en chef de file l'Amitriptyline (Laroxyl[®]).

L'efficacité des ATCs est considérée comme comparable dans les différents types de douleurs neuropathiques que ce soit pour les neuropathies diabétiques, ou les névralgies post-zostériennes. L'amitriptyline semble être le plus prescrit dans le traitement des douleurs neuropathiques en raison de sa facilité de dosage notamment par son conditionnement en goutte. Les recommandations

concernant l'amitryptiline proposent des doses importantes entraînant un effet sédatif plus marqué. Cela permet alors de jouer sur la « qualité » du sommeil, notamment pour l'amitryptiline en goutte. En pratique le conditionnement en goutte permet au médecin en CETD d'utiliser l'amitryptiline à faible dose par rapport aux recommandations.

Les ATCs inhibent la recapture de la sérotonine ainsi que le blocage des récepteurs glutamatergiques à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). L'effet thérapeutique des ATCs passerait également par un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants (Figure 37).

Enfin les récepteurs opioïdes δ semblent être impliqués dans les effets bénéfiques sur les douleurs neuropathiques.

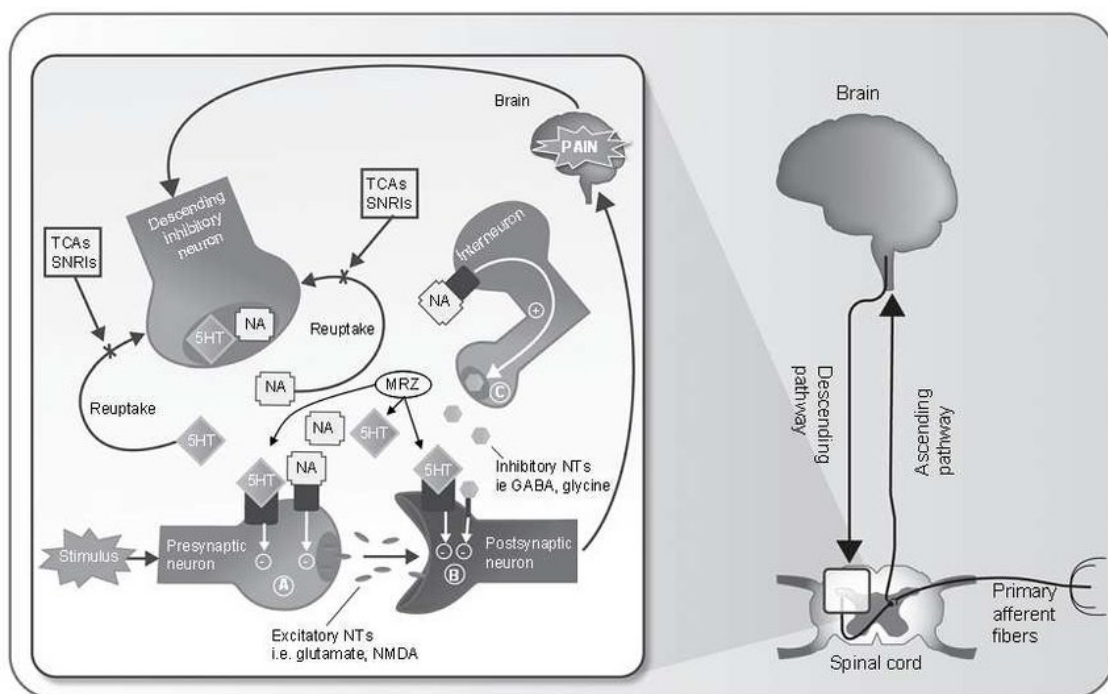


Figure 37 : Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neuropathiques (118)

Les ATCs ont un fort niveau de recommandation mais leur tolérance en comparaison aux autres traitements de première ligne est variable, par conséquent leur utilisation demeure limitée au vu du rapport bénéfices/risques.

L'amitriptyline est utilisé dans le cadre des douleurs neuropathiques à une posologie de 25mg à 150mg par jour en 1 à 2 prises. La posologie doit être augmentée progressivement de 10 à 25mg tous les 3 à 7 jours. Cette augmentation doit se faire au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique adéquate avec des effets indésirables tolérables.

Le traitement par imipramine doit également débiter à faible dose de 10 à 25mg par jour. Une augmentation progressive par pallier de 10mg à 25mg toutes les semaines est possible. La posologie est individuelle et est conditionnée par la tolérance du patient.

La posologie moyenne utilisée dans les douleurs neuropathiques est de 25 à 300mg par jour 1 à 2 prises

Le dernier ATC est la clomipramine. La clomipramine est aussi à instaurer en posologie progressive. Le traitement doit débiter à de faible dose 10 à 25mg par jour pendant une semaine. La dose est augmentée progressivement par pallier de 10 à 25mg toutes les semaines selon la tolérance du patient. Le traitement d'entretien moyen est de 10 à 150mg par jour en 1 ou 2 prises.

Les effets secondaires provoqués par les ATCs sont fréquemment rapportés. Du fait de leurs propriétés anticholinergiques à forte dose telles que la sécheresse buccale, une rétention urinaire, des nausées ou encore des palpitations, ils sont contre-indiqués chez un certain nombre de patients notamment ceux souffrant de troubles cardiaques ou de glaucome. (119)

Toutes ces posologies sont conditionnées par la tolérance du patient mais doivent tenir compte également des traitements analgésiques éventuellement associés.

En effet de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prendre en compte :

- L'association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs et sélectifs de type A et B (IMAO) est contre indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique.
- Plusieurs associations sont non recommandées également avec : les médicaments sympathomimétiques, les antihypertenseurs d'action centrale, les médicaments à action anticholinergiques et/ou médicaments qui allongent l'intervalle QT.
- Des associations déconseillées sont également à noter pour les ATCs du fait de leur métabolisme par les isoenzymes (CYP 2D6, CYP 2C19 et CYP450) hépatiques. Une association déconseillée fréquemment vue et celle d'un ATC avec le tramadol.

Pour ces trois molécules un arrêt brutal est à éviter du fait de la survenue possible des symptômes de sevrage (céphalées, malaises, sensation vertigineuse, nausée et anxiété). Il sera alors proposé un schéma de posologie dégressive.

Le Tableau X fait la synthèse des médicaments utilisés en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Tableau X : Molécules recommandées en première intention dans le traitement de la douleur neuropathique

Classe médicamenteuse	Nom commercial	DCI	Posologies moyenne à maximales	Effets indésirables fréquents	Indication de l'AMM	Niveau de preuve	Prise en charge dans les indications
IRSNA	CYMBALTA® et génériques	Duloxétine	60 à 120 mg/j (en 1 ou 2 fois/j)	Nausées, somnolence, sécheresse buccale, insomnies, vertiges, constipation, troubles sexuels	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques de l'adulte	Fort	OUI
	EFFEXOR LP® et génériques	Venlafaxine	150 à 225 mg/j (en 2 ou 3 fois/j)	Duloxétine : troubles hépatiques Venlafaxine : allongement intervalle QT	Hors AMM		NON
ANTI-EPILEPTIQUE	NEURONTIN® et génériques	Gabapentine	1200 à 3600 mg/j (en 3 fois/j) Patients IR : adapter obligatoirement à la clairance rénale	Somnolence, constipation, nausées, vertiges, prise de poids	Douleurs neuropathiques périphériques (diabétique et post-zostérienne) chez l'adulte	Fort	OUI
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES	LAROXYL®	Amitriptyline	25 à 150 mg/j (en 1 ou 2 fois/j)	Sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique, confusion (sujet âgé) Surveillance à réaliser	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte	Fort	OUI
	TOFRANIL®	Imipramine	25 à 300 mg/j (en 1 ou 2 fois/j)		Douleurs neuropathiques de l'adulte		
	ANAFRANIL® et génériques	Clomipramine	10 à 150 mg/j (en 1 ou 2 fois/j)				

Le choix entre la classe des antidépresseurs et des analogues de la gabapentine se fait selon les comorbidités associées et les précautions d'emploi tout cela en sachant que le rapport bénéfices / risques reste modeste dans le traitement des douleurs neuropathiques.

5.4 Traitement des douleurs neuropathiques centrales et autres douleurs neuropathiques (y compris focales) : traitement de deuxième ligne

5.4.1 Prégabaline

La prégabaline fait partie de la classe des gabapentinoïdes comme la gabapentine.

La prégabaline et la gabapentine possède une activité comparable dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. De ce fait la HAS a émis un avis

favorable pour leur utilisation en première ligne. Mais récemment la SFETD a déclassé la prégabaline en deuxième intention.

La recommandation de la SFETD s'explique en partie par l'addiction que peut engendrer la prise de prégabaline. D'ailleurs du fait de nombreux détournements, d'abus et d'usage détourné et ainsi que le risque de pharmacodépendance la prégabaline est soumise depuis le 24 mai 2021 à une restriction de prescription et de délivrance. Le Lyrica[®] et ses génériques sont donc soumis à une prescription sur ordonnance sécurisée et est limitée à 6 mois.

La dose recommandée d'entretien se situe entre 300 et 600mg par jour en 2 ou 3 prises. L'instauration du traitement se fera selon le RCP (Résumé Caractéristique du Produit) à 150mg par jour administrés en 2 ou 3 prises. En fonction de la réponse du patient ainsi que sa tolérance la dose peut être augmentée à 300mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours. Si besoin cette dose peut être augmentée à 600mg par jour avec un intervalle de 7 jours supplémentaires.

En pratique quotidienne, l'initiation se fait à un dosage plus faible, il est souvent proposé par le médecin une augmentation progressive par exemple, pour un patient adulte sans comorbidités associées : 25mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 50mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 75mg 2 fois par jour pendant 7 jours.

La posologie sera déterminée par l'efficacité individuelle ainsi que le profil d'acceptabilité de la prégabaline chez le patient.

Les effets indésirables les plus fréquents étant une somnolence, une prise de poids, des maux de tête, une asthénie, une sécheresse buccale. (106)

Les données récentes démontrent une augmentation du taux de suicide chez les patients sous anti-épileptiques (à pondérer en raison du terrain favorable à la

dépression), il faut redoubler de vigilance et être d'autant plus à l'affût de tout signe précurseur chez ces patients.

La prégabaline augmente le risque de décès par overdose aux opiacés (en association avec le tramadol par exemple).

Ces molécules présentent un potentiel d'abus et de dépendance, cela est plus marqué pour la prégabaline en raison de ses effets euphorisants, nécessitant une surveillance accrue.

5.4.2 Tramadol

Enfin parmi les molécules recommandées dans les douleurs neuropathiques en seconde intention, on trouve le tramadol.

Le tramadol est un dérivé morphinique, antalgique de pallier II.

L'action du tramadol est double puisqu'il agit en tant qu'agoniste sur les récepteurs opioïdes avec une affinité plus élevée pour les récepteurs de type μ (même si cette affinité est 6000 fois plus faible que la morphine) mais également en tant qu'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, il entraîne aussi une augmentation de la libération de sérotonine (Figure 28).

Son action pharmacologique est donc proche de celle d'un antidépresseur.

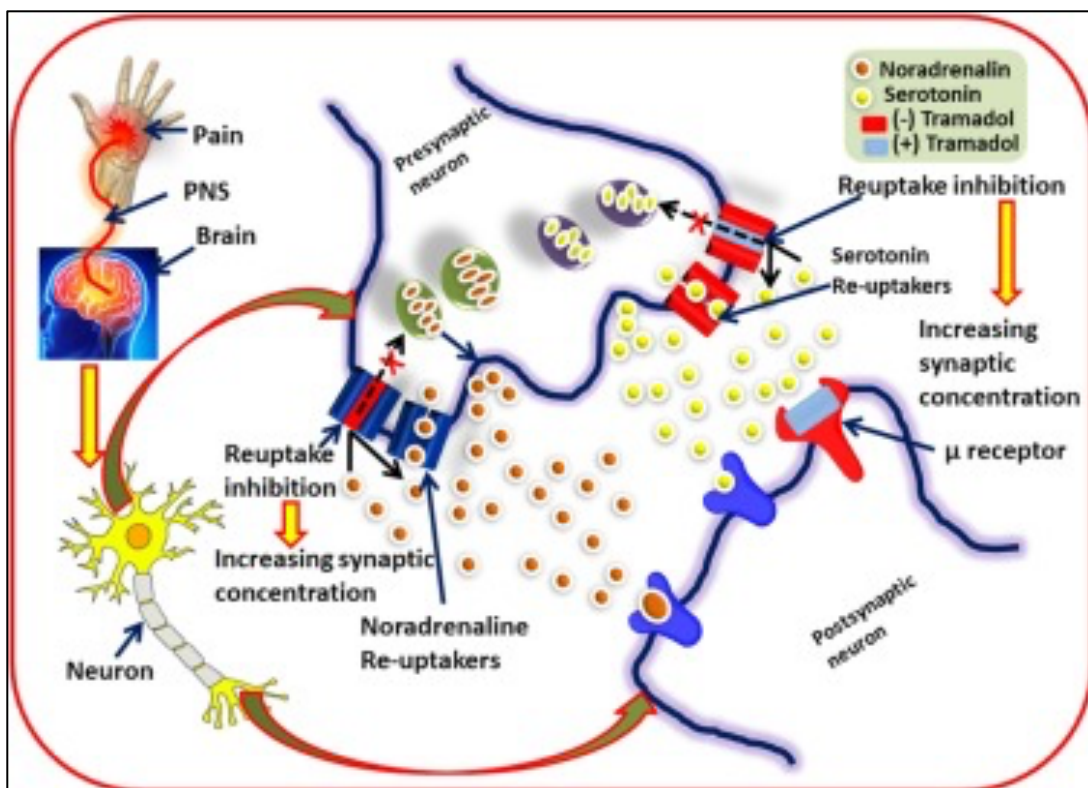


Figure 38 : Mécanisme d'action du tramadol dans les douleurs neuropathiques (120)

Le tramadol ne dispose pas en France d'AMM spécifique pour le traitement des douleurs neuropathiques. Cependant, une efficacité modérée a été démontrée dans les douleurs neuropathiques surtout dans le cadre de polyneuropathie d'origine diabétique, justifiant sa recommandation d'utilisation par la SFETD en deuxième intention alors que les autres dérivés morphiniques sont positionnés en troisième intention.

Dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, le tramadol peut être utilisé à des doses comprises entre 200mg à 400mg par jour réparties en 2 ou 3 prises.

L'utilisation du tramadol doit être particulièrement surveillée puisque le risque d'abus et d'overdose sont en constante évolution depuis une dizaine d'années. Le tramadol est aussi pourvu de nombreux effets secondaires le plaçant donc en deuxième intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques :

vertiges, nausées, constipation, augmentation du nombre de crises chez les patients épileptiques.(119)

Le tramadol peut interagir avec d'autres médicaments (IMAO, dépresseurs centraux, anti-épileptiques, benzodiazépine pour ne citer qu'eux) mais également les médicaments partageant la même voie métabolique et utilisant les mêmes enzymes (CYP3A4 et CYP2D6).

On surveille notamment le risque de syndrome sérotoninergique (*tableau clinique associant rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperreflexie, manifestations dysautonomiques, avec un risque de choc à résistances vasculaires périphériques basses, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de coagulation intra-vasculaire disséminée*).

5.4.3 Association antidépresseur

Pour finir, en plus des différentes molécules évoquées ci-dessus, une association thérapeutique peut être faite en deuxième intention.

On retrouve en association :

Antidépresseurs tricycliques (25 – 75 mg/j) ou Duloxétine (60 mg /j)
+ Antiépileptiques (Gabapentine 1200 – 1800 mg/j ou Prégabaline 150 – 300 mg/j)

Les précédentes études n'ont pas montré d'efficacité accrue, cependant ces études sont à nuancer du fait de la diversité des mécanismes physiopathologiques mis en jeu et qui ne permettent pas de prédire l'efficacité

des combinaisons de traitement dans tous les types de douleurs neuropathiques.
(65)

La prise en charge des douleurs neuropathiques ne passe pas seulement par les traitements pharmacologiques.

En effet pour les traitements de 2^e et 3^e intention y est associée la psychothérapie.

Diverses techniques de psychothérapie ont un intérêt reconnu dans la prise en charge des douleurs neuropathiques compte tenu de leurs fréquents retentissements sur le psychisme. Parmi les options susceptibles d'être proposées aux patients au sein des centres de la douleur, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), qui ont démontré leur efficacité notamment dans les lombalgies chroniques et les fibromyalgies, peuvent être appliquées aux douleurs neuropathiques, en association à des techniques de relaxation, d'hypnose, d'acupuncture. (121)

Le Tableau XI fait la synthèse des traitements utilisés en deuxième intention dans les douleurs neuropathiques.

Tableau XI: Molécules recommandées en deuxième intention dans le traitement de la douleur neuropathique

Classe médicamenteuse	Nom commercial	DCI	Posologies moyenne à maximales	Effets indésirables fréquents	Indication de l'AMM	Niveau de preuve	Prise en charge dans les indications
ANTI-EPILEPTIQUE	Lyrica® et génériques	Prégabaline	150 à 600 mg/ jour (en 2 ou 3 fois/j)	Troubles confusionnels, somnolence, constipation, nausées, vertiges, prise de poids	Douleurs neuropathiques périphériques ou centrales chez l'adulte	Faible	OUI
ANTALGIQUE DE PALLIER II (opioïdes)	Topalgic®	Tramadol	100 à 400mg / jour Forme standard : toutes les 6h Forme LP : toutes les 12h	Constipations, somnolence, nausées, vertiges	Douleurs modérées à sévères	Faibles	OUI
ASSOCIATION	Antidépresseurs Tricycliques (25- 75mg / jour) ou Duloxétine (60mg/j) + Antiépileptiques (Gabapentine 1200 -1800mg/j ou Prégabaline 150- 300mg/j)						

5.5 Traitement des douleurs neuropathiques, traitement de troisième ligne

5.5.1 Opioïdes de palier III, seul ou en association

En troisième ligne de traitement pharmacologique, on retrouve les opioïdes de palier III, utilisés seuls ou en association.

La morphine ou l'oxycodone sont donc en troisième intention même si l'efficacité de ces opioïdes forts dans le traitement des douleurs neuropathiques reste modérée.

L'efficacité des opiacés est nettement diminuée en cas de lésion neuropathique, en raison de l'interférence avec d'autres récepteurs présynaptiques activateurs (anti-opioïdes : CCK).

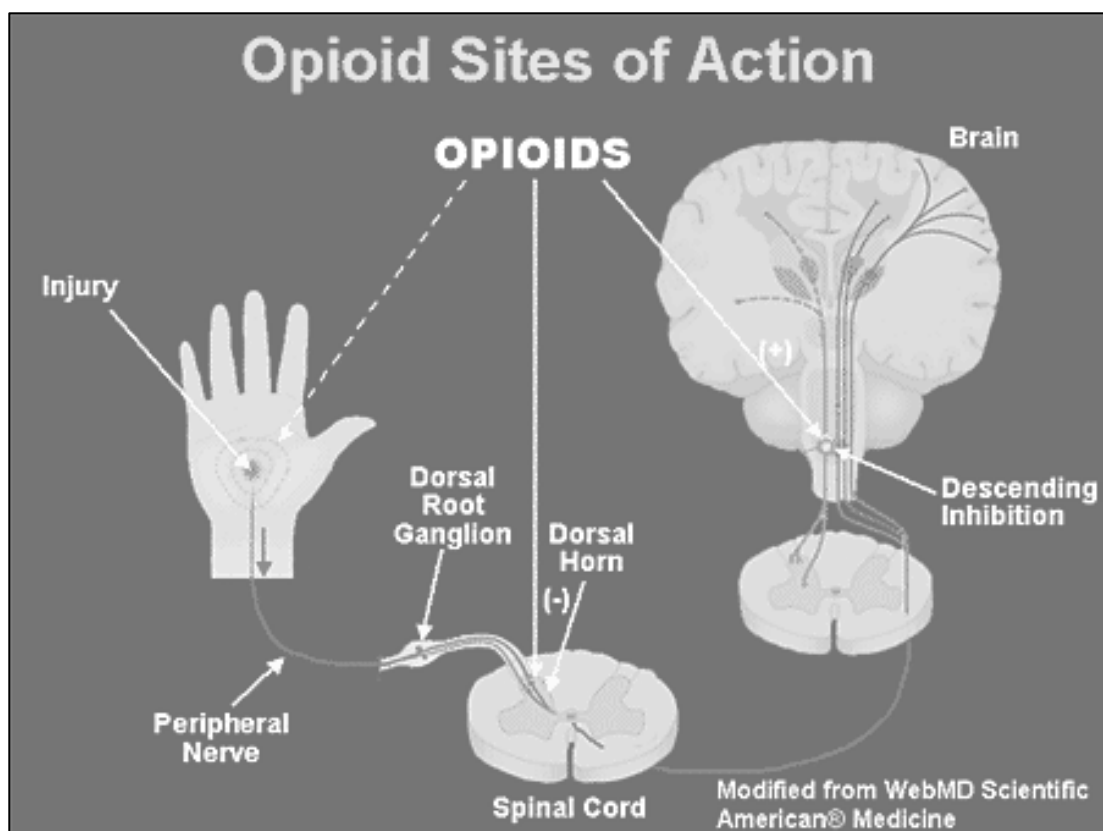


Figure 39 : mécanisme d'action des opioïdes dans les douleurs neuropathiques (122)

Les doses ne font pas l'objet de recommandations particulières mais sont à adapter selon le patient.

L'instauration du traitement se fera par titration individuelle, en recherchant la dose minimale efficace, sur une durée d'utilisation la plus courte possible et après évaluation du risque de dépendance.

Dans les essais cliniques publiés, la morphine et l'oxycodone ont été utilisées à des doses allant respectivement de 90 à 240 mg par jour et de 10 à 120 mg par jour.

On privilégie les formes à libération prolongée LP par rapport aux formes à libération immédiate qui sont à déconseiller (plus d'effets indésirables ressentis par le patient).

Lorsque la douleur reste incontrôlée, il est possible d'augmenter de 25 à 50% les doses. Soit en réduisant l'intervalle entre les prises, soit en augmentant la dose à chaque prise.

A savoir que dans le processus d'ajustement de dose, il n'y a pas de posologies maximales tant que les effets indésirables sont contrôlés.

A l'arrêt du traitement il convient de réduire les doses d'oxycodone ou de morphine progressivement afin d'éviter un syndrome de sevrage

L'usage de ces morphiniques est limité à cause de leurs nombreux effets indésirables : constipation, somnolence, nausées, dysurie, prurit mais également source d'hypogonadisme ou des modifications immunologiques.

De nombreuses associations sont contre indiquées avec les morphiniques, ce qui limite leur usage. On n'associera pas les morphiniques avec les médicaments tels que : les morphiniques agonistes-antagonistes, les morphiniques antagonistes partiels, les benzodiazépines, les ISRS, les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et certains inducteurs du CYP3A4 (en ce qui concerne le fentanyl et pour l'oxycodone).

Le Tableau XII résume l'utilisation des antalgiques de palier III dans les douleurs neuropathiques.

Tableau XII: Molécules recommandées en troisième intention dans le traitement de la douleur neuropathique

Classe médicamenteuse	Nom commercial	DCI	Posologies moyenne à maximales	Effets indésirables fréquents	Indication de l'AMM	Niveau de preuve	Prise en charge dans les indications
ANTALGIQUE DE PALIER III	SKENAN® LP et génériques OXYCONTIN® LP et génériques	Morphine LP ou Oxycodone LP	Titration individuelle : recherche de la dose minimale efficace	Constipation, Somnolence, nausées, dysurie	Douleurs sévères	Faible	OUI

5.5.2 Les différentes stimulations nerveuses centrales

- **SMTr : Stimulation Magnétique Transcranienne répétitive :**

En premier lieu, on retrouve la stimulation magnétique transcranienne répétée à haute fréquence du cortex primaire S1 (SMTr) qui commence à s'installer dans l'arsenal thérapeutique des centres de la douleur.

La SMTr agit en dépolarisant des fibres corticothalamiques impliquées dans la modulation de la perception et notamment celle de la douleur (le cortex prémoteur dorsal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex somatosensoriel primaire [S1], le cortex cingulaire antérieur, les noyaux gris centraux et le cervelet...), ainsi que les systèmes opioïdes, dopaminergiques et gabaergiques. (123)

Cette stimulation est réalisée par application sur la surface du cuir chevelu d'un champ magnétique permettant de stimuler directement le cortex.

La SMTr consiste à émettre un certain nombre d'impulsions (>1200 impulsions par session) électromagnétiques biphasiques, à intervalle de temps donné, selon un patron de stimulation prédéterminé pour modifier l'activité du cortex moteur. Ces stimulations sont faites via une bobine elle-même composée de deux bobines de fils de cuivre juxtaposées, qui permet une stimulation très focale. (123)

Ces séances se répètent tous les jours au début puis s'espacent de plus en plus pour arriver à des stimulations échelonnées de parfois plus d'un mois afin d'entretenir sur le long terme l'efficacité du traitement.

Des études ont montré son intérêt dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les fréquences élevées (supérieure à 5Hz, le plus souvent à 10Hz) de stimulation magnétique pourraient agir en renforçant les systèmes de contrôle intracorticaux inhibiteurs de la douleur. (121)

Cette technique est absolument indolore, non invasive et bien tolérée, à l'exception faite de rares céphalées et de contractures musculaires au site de l'application du champ.

Enfin la SMTr n'a que peu de contre-indications hormis : des antécédents d'épilepsie au risque de déclencher une nouvelle crise. Elle est aussi contre indiquée chez le patient présentant un matériel au niveau intra- ou péricrânien (comme les stimulations cérébrales profondes ou implants cochléaires). (123)

▪ Stimulation de la moelle épinière.

Une seconde stimulation est possible qui est la stimulation de la moelle épinière lorsque la douleur est insuffisamment contrôlée.

La stimulation de la moelle épinière se fait au moyen d'électrodes posées sur l'espace épidural le long de la colonne dorsale et connectées par voie sous-cutanée à un générateur d'impulsions implantables (Figure 40).

On a ici des impulsions électriques de basses fréquences à la différence de la SMTr. Ces impulsions électriques continues masquent alors les signaux douloureux qui voyagent le long de la moelle épinière pour les remplacer par des paresthésies non douloureuses.

La gamme de fréquence est de plus en plus étendue. Il y a maintenant beaucoup de propositions pour de la haute à très haute fréquence notamment pour des stimulations non ressenties (sans paresthésies).

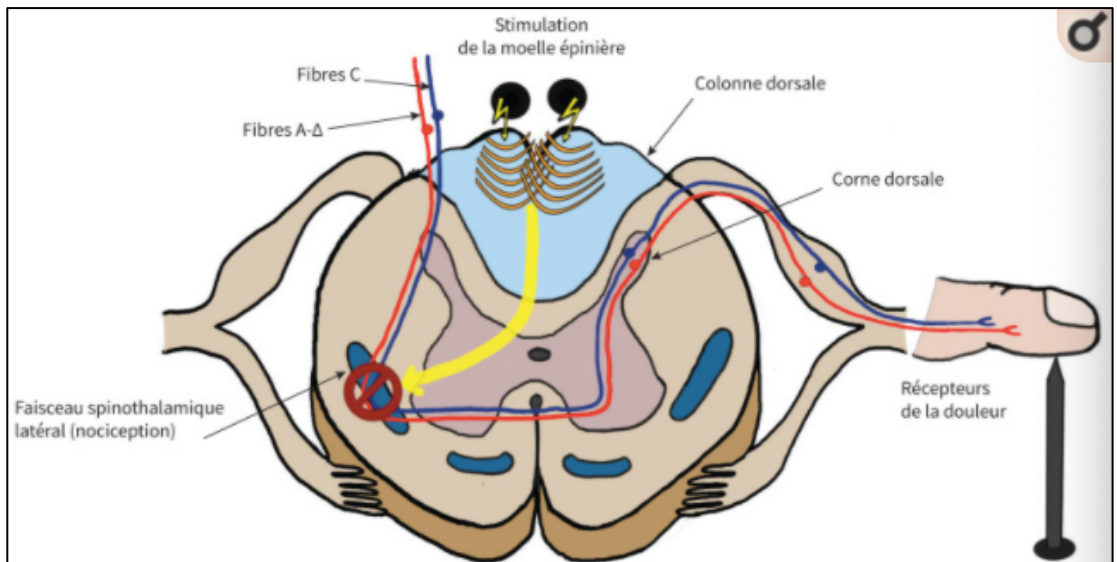


Figure 40 : théorie du portillon adaptée à la stimulation de la moelle épinière (124)

Les électrodes et le stimulateur (GII = générateurs d'impulsions implantables) sont ainsi implantés sous la peau à l'aide d'un guidage fluoroscopique permettant de les implanter de manière sécuritaire, en chirurgie externe avec une légère sédation et une anesthésie locale (Figure 41).

La stimulation de la moelle épinière est administrée en 2 phases : une phase d'essai, suivie, si elle est concluante, de l'implantation permanente. L'implantation d'un dispositif à l'essai pendant environ 1 semaine permet d'en déterminer l'efficacité. Il faut obtenir une amélioration de 50 % ou plus par rapport à la douleur de départ pour envisager l'implantation d'un dispositif permanent.(124)

Selon les études sur les patients atteints de maladies neuropathiques chroniques répondent favorablement à la stimulation de la moelle épinière, y compris le

syndrome d'échec de la chirurgie du dos (*FBSS failed back surgery syndrome*). De nouvelles indications sont en cours d'évaluation notamment pour les névralgies diabétiques et post zostérienne.

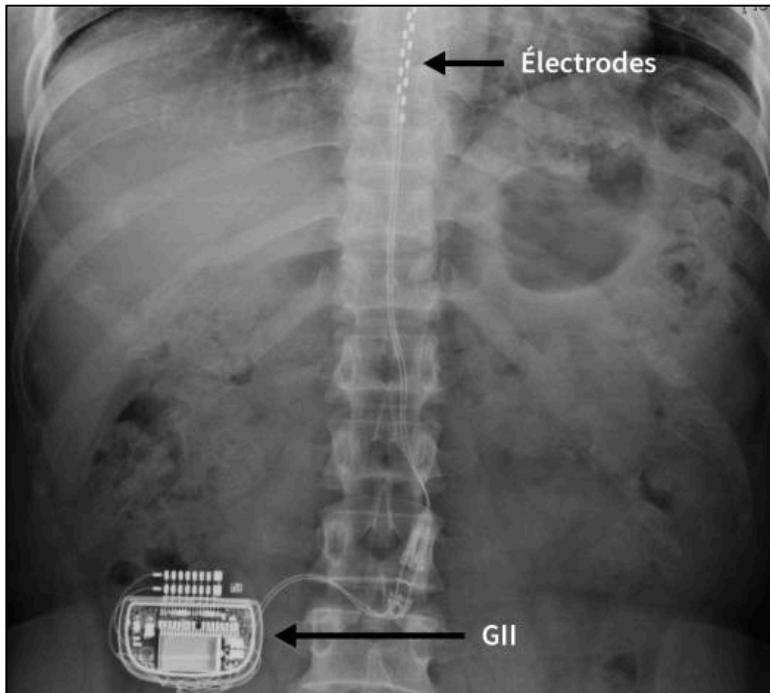


Figure 41 : Radiographie d'un stimulateur de moelle épinière et des électrodes (124)

Les effets secondaires à la stimulation de la moelle épinière sont le plus fréquemment liés aux matériels avec des risques d'infections locales (risque évalué 3 à 5% selon certaines études), de séromes au point d'insertion du générateur.

Du fait des effets secondaires, les contre-indications incluent les patients présentant des troubles psychiatriques, sous infections actives, immunodéprimés.

5.6 Autres traitements de recours

▪ **Autres médicaments antiépileptiques**

D'autres médicaments anti-épileptiques (carbamazépine, lacosamide, lamotrigine, oxcarbamazépine ou le topiramate) sont parfois prescrit dans le cadre de douleurs neuropathiques.

Leur niveau de recommandation est faible et il est impossible de conclure à l'heure actuelle sur leur efficacité, même si l'oxcarbazépine ou le lacosamide semblent avoir une efficacité dans des sous-groupes de patients. (105)

Néanmoins, il existe une indication dans laquelle la carbamazépine dispose d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques : la Névralgie du Trigéminal Classique (NTC).

La carbamazépine est peu utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques notamment du fait de sa mauvaise tolérance, du grand nombre d'interactions médicamenteuses qu'elle engendre (inducteur enzymatique) et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques mieux tolérées.

Mais dans le cadre de la névralgie du trijumeau la carbamazépine tient une grande place dans les recommandations. En effet elle entraîne un soulagement complet initial chez 70% des patients traités. C'est donc le traitement de première intention en l'absence de contre-indication (cas de bloc auriculoventriculaire, hypersensibilité à la carbamazépine, antécédents d'hypoplasie médullaire). La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour en 2 ou 3 prises. Il est recommandé d'augmenter les doses progressivement jusqu'à la suppression de la douleur, puis de diminuer progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace La dose maximale conseillée est de 1600 mg/jour. (125)

Elle nécessite une surveillance biologique : réalisation d'un hémogramme et bilan hépatique avant le début du traitement puis une fois par semaine le premier mois, un électro-cardiogramme peut-être également proposé.

La carbamazépine peut-être à l'origine d'effets indésirables parfois sévères pouvant entraîner l'interruption du traitement : manifestations cutanées allergique, altération de la fonction hépatique, modification de l'hémogramme avec apparition d'agranulocytose ou encore un syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose toxique épidermique.

L'Oxcarbazépine peut être utilisée après intolérance ou échec à la carbamazépine

Elle est probablement efficace dans le traitement de la NTC mais ne dispose pas d'AMM.

▪ **Kétamine et lidocaïne par voie intra-veineuse (IV)**

La lidocaïne et la kétamine sont deux molécules anesthésiantes. Leurs utilisations dans l'anesthésie générale ou dans certaines situations cliniques sont bien connues, mais elles s'utilisent aussi dans certains cas dans les douleurs neuropathiques.

Leur utilisation est soumise à une procédure commune. Le patient est mis sous scope et doit être surveillé en structures hospitalières disposant des conditions adéquates de surveillance pendant une heure après la fin de la perfusion. L'intensité douloureuse est évaluée avant le traitement, immédiatement après le traitement et au retour en salle d'hôpital de jour sur une échelle numérique. Le patient peut sortir accompagné en l'absence d'effets indésirables. (126)

La kétamine est un puissant antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

On connaît le rôle important du récepteur NMDA dans les phénomènes de sensibilisation centrale.

La kétamine bloque l'action du glutamate par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA. Ainsi, elle diminue la transmission glutamatergique et redémarre les circuits cérébraux de rétrocontrôle de la douleur (remise à zéro) d'où un effet rémanent observé, permettant des administrations discontinues. (127)

L'utilisation à faible dose de kétamine permet un effet anti-hyperalgésique puissant. C'est pourquoi la kétamine est utilisée dans les douleurs post-opératoires (permettant de réduire la consommation d'opioïdes) et de prévenir la chronicisation des douleurs. Elle permet également la prise en charge de douleurs neuropathiques et chroniques rebelles.(126)

La kétamine est alors utilisée par voie IV (128). La dose administrée à l'instauration du traitement varie de 0,15 à 0,5 mg/kg/j. Elle peut être progressivement augmentée après accord d'expert. En l'absence d'efficacité après 5 à 7 jours de traitement, cela impliquera l'arrêt de celui-ci.

La poursuite de la Kétamine pourra s'effectuer en hospitalisation à domicile (HAD) en l'absence d'effets indésirables la contre-indiquant et de contre-indications médicamenteuses.

La lidocaïne par voie IV peut être utilisée en dernière intention dans les douleurs rebelles après échec des traitements opioïdes et adjuvants adaptés (antidépresseurs, anticonvulsivants, kétamine).

La lidocaïne est un anesthésique local bloqueur des canaux sodiques qui peut, sur la base d'essais cliniques contrôlés, être administré par voie intraveineuse. Ce traitement s'adresse exclusivement aux patients adultes présentant une douleur chronique neuropathique périphérique ou centrale ($EN \geq 5/10$) réfractaire aux traitements médicaux bien conduits. (126)

Les propriétés de la lidocaïne en tant qu'anesthésique local ou en tant qu'anti-arythmique sont bien connues et passent par le blocage des canaux sodiques.

Lorsque la lidocaïne est injectée par voie systémique, la lidocaïne possède des effets anti-inflammatoires, antalgiques, anti-hyperalgésiques.

Pour les propriétés anti-hyperalgésiques et antalgiques l'action de la lidocaïne agit au niveau central et périphérique. En périphérie la lidocaïne par voie IV entraîne une augmentation du seuil d'excitabilité des fibres de la nociception (fibre A δ et C) aboutissant à un blocage des décharges toniques des neurones périphériques.

Au niveau central, la lidocaïne a une action directe sur la transmission nociceptive au niveau spinal [23]. Le blocage des récepteurs NMDA a été également évoqué et occasionne ainsi une réduction des phénomènes d'hyperexcitabilité au niveau médullaire. (129)

La lidocaïne IV, sans conservateur ni vasoconstricteur, peut être instaurée par une perfusion intraveineuse à la dose de 5 mg/kg/j en continu. La dose peut être augmentée par paliers de 24 heures et jusqu'à 8 mg/kg/j (accord d'experts). (130)

▪ **Méthadone :**

La méthadone est un opioïde qui suit la règle de prescription, et de délivrance des stupéfiants.

Dans le cadre de douleurs rebelles la méthadone peut être envisagée après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur).

Elle sera prescrite qu'en dernier recours après échec aux opioïdes et des autres traitements adjuvants. (131)

La méthadone est un opioïde possédant des caractéristiques antalgiques spécifiques. En effet c'est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes μ et δ . Le médicament Zoryon[®] possède une AMM uniquement dans le cadre des douleurs d'origines cancéreuse modérées à sévères.

La méthadone possède selon des études animales une activité antagoniste sur les récepteurs NMDA. Comme vu précédemment ces récepteurs sont associés au maintien de la douleur. A ce titre la méthadone serait une option potentielle dans la prise en charge des douleurs chroniques. Elle pourrait également être intéressante dans les douleurs neuropathiques en raison de son action sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline en plus de son action anti-NMDA. (132)

Le traitement sera instauré en hospitalisation par une équipe spécialisée dans la prise en charge des douleurs rebelles. L'instauration nécessite une surveillance particulière en raison du risque de surdosage retardé (jusqu'à 7 jours après le début du traitement).

La forme sirop sera prescrite en première intention et la forme gélule sera réservée à des situations d'exception (haute dose, volume de sirop important).

La titration de la méthadone est complexe, des protocoles existent pour la conversion du traitement opioïde (morphine) vers la méthadone. (131)

- **Technique de neurochirurgie : la DREZotomie (*dorsal root entry zone*) :**

A l'heure actuelle il existe plusieurs techniques de neurochirurgie lésionnelle qui ont pour principe commun d'interrompre la transmission du

message douloureux à différents niveaux du système nerveux central. On peut citer l'anesthésie thermo-algique, la thermo-coagulation, ou encore la DREZotomie présentée ci-dessous. (133)

La DREZotomie fait partie de ces techniques de neurochirurgie utilisées principalement dans les douleurs neuropathiques (Figure 42).

Le principe de cette technique est de détruire par neurochirurgie des foyers d'hyperactivité situés dans la corne dorsale responsables de certaines douleurs neuropathiques.

Dans la DREZotomie, seuls les foyers sont détruits, les autres modalités sensitives se situant dans la corne dorsale sont conservées. Il s'agit donc de la destruction sélective des afférences sensitives A delta de petit calibre.

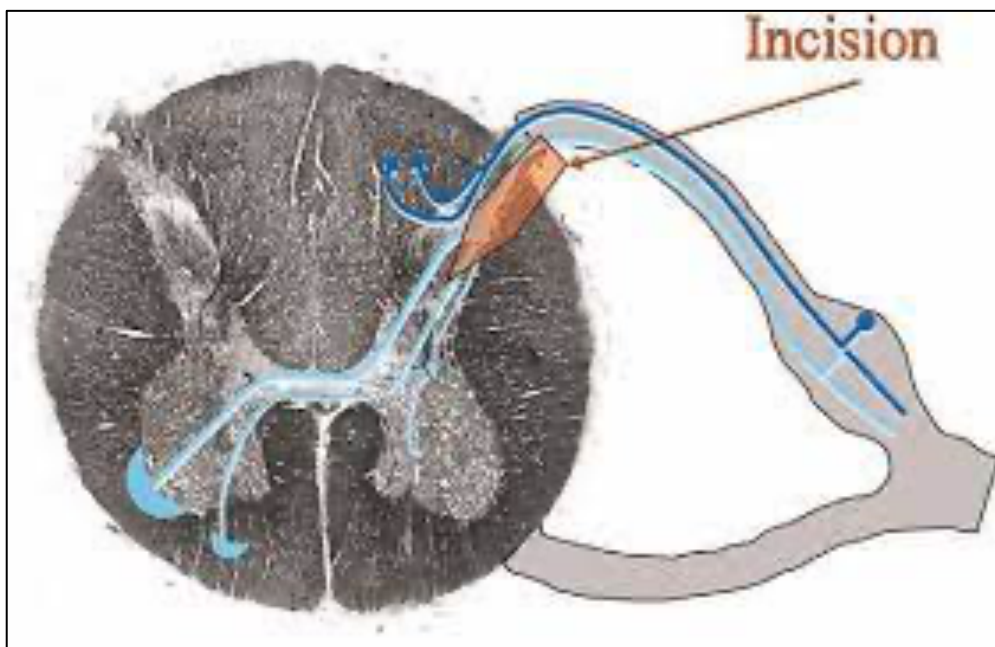


Figure 42 : technique de DREZotomie (134)

Cette technique permet de soulager des patients souffrant de douleurs neuropathiques caractérisées par des douleurs paroxystiques violentes

(comparées à des décharges électriques). Elle s'avère efficace en cas de lésion nerveuse périphérique ou d'algies post-zostériennes notamment.

La DREZotomie est dans la prise en charge des douleurs neuropathiques paroxystiques pharmacorésistantes, l'un des rares traitements efficaces avec des résultats antalgiques satisfaisants.

▪ **Antalgie intrathécale :**

L'antalgie intrathécale correspond en l'administration de médicament antalgique dans les espaces sous-arachnoïdiens péri-médullaires.

Cette injection permet d'administrer les antalgiques dans le liquide céphalo-rachidien au plus près des récepteurs médullaires impliqués dans la transmission du message nociceptif.

Cette administration se fait par l'intermédiaire d'un cathéter mis en place par voie chirurgicale et relié à une pompe (réservoir) sous-cutanée qui est remplie périodiquement (Figure 43).

L'antalgie intrathécale a plusieurs intérêts : de diminuer les doses administrées, d'en réduire les effets indésirables tout en améliorant l'antalgie.

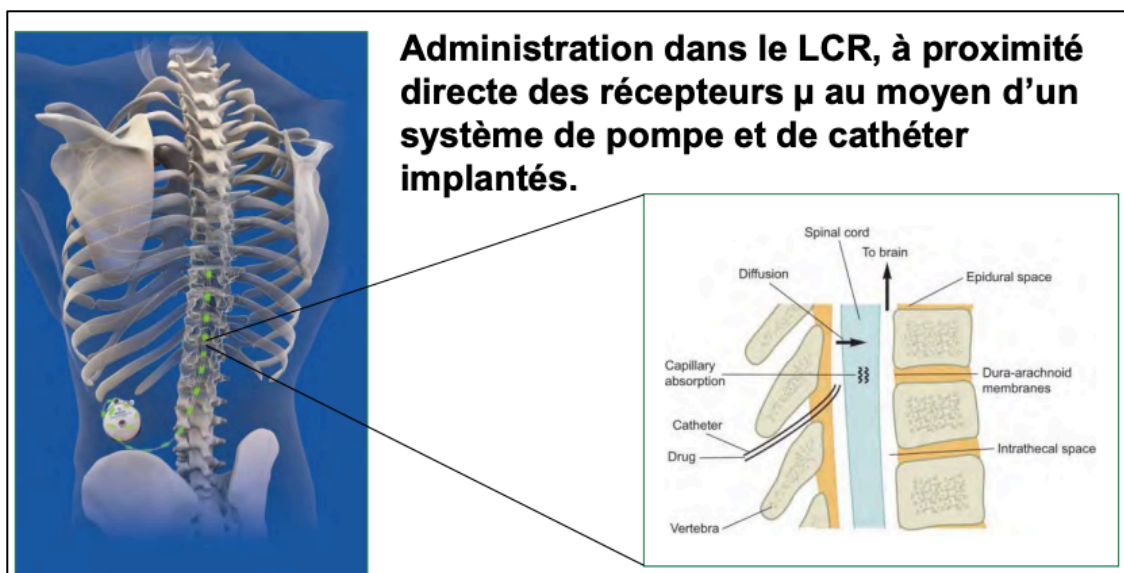


Figure 43 : système sous cutanée d'analgésie intrathécale (135)

L'analgésie intrathécale est recommandée chez les patients atteints de douleurs rebelles avec un syndrome douloureux n'étant pas contrôlé par une équivalence de l'ordre de 300mg de morphine per os.

Le traitement par voie intrathécale est administré en continu associé à des bolus déclenchés par le patient ou à sa demande via la pompe.

Les médicaments utilisés par voie intrathécale et les doses initiales analgésiques sont présentés dans le Tableau XIII (136):

Tableau XIII : Médicaments et doses initiales utilisés par voie intrathécale (136)

Médicaments utilisés (en continu sur 24h)	Doses initiales
Morphine : analgésique morphinique	1/ 300 ^{ème} de l'EMO (Equivalent Morphine Oral)
Ropivacaïne : anesthésiques locaux	4 à 8mg par jour
Ziconotide : analgésique atypique – inhibiteur de canaux calciques N	0,25 à 0,5 ug par jour
Activation possible de bolus par le patient : 1/10 ^{ème} de la dose quotidienne	
Période réfractaire : 1 heure	

5.7 Approche psychothérapique et corporelle

5.7.1 Psychothérapie

Parmi les autres approches validées pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, figurent les psychothérapies.

Ces techniques ont l'avantage d'une innocuité quasi absolue lorsqu'elles sont effectuées selon les recommandations, c'est-à-dire précédées par une évaluation psychologique et psychopathologique permettant de repérer des antécédents psychiatriques et d'adapter la prise en charge en fonction du patient. Il convient notamment d'être vigilant en cas d'antécédents de psychotraumatismes. Les psychothérapies sont recommandées en deuxième intention, en association avec les autres traitements. (117)

En effet l'évolution des douleurs dépend du traumatisme physique, psychique et de la représentation que s'en fait le patient.

Ces approches ne concernent pas spécifiquement les douleurs neuropathiques mais toutes douleurs chroniques.

Les douleurs neuropathiques peuvent renvoyer vers une image de handicap avec un retentissement familial et un isolement social, d'où la nécessité d'avoir recours à des approches non médicamenteuses.

Les TCC ou les thérapies cognitivo-comportementales sont des méthodes brèves qui permettent au patient :

- D'apprendre à gérer la douleur en lui faisant découvrir et maîtriser ce qu'il peut lui-même mettre en œuvre sur le plan douloureux ;

- D'appréhender ses croyances concernant l'origine de la douleur ;
- De penser différemment et de façon réaliste et positive.

Ces thérapies sont très utiles chez les patients anxieux. (137)

5.7.2 Hypnose

L'hypnose est un état de conscience modifié permettant de mettre en lien le conscient et l'inconscient.

L'hypnothérapie permet par le biais d'une modification de la perception douloureuse, de surmonter des périodes difficiles d'exacerbation douloureuse ou de survenue de douleurs paroxystiques, ou lorsqu'une activité nécessitant une certaine disponibilité impose une réduction de la perception douloureuse. En état de transe hypnotique, le thérapeute va utiliser des suggestions, des métaphores, afin de proposer au patient de modifier son rapport avec la douleur, avec d'autres symptômes ou plus largement avec son environnement. (138)

Cette technique est employée en complément d'autres types de prise en charge, et en particulier lorsqu'il existe un stress post-traumatique. (137)

Il existe également la technique d'autohypnose afin de réaliser seul des séances à domicile. L'autohypnose s'apprend avec le thérapeute : apprentissage de l'induction, emploi des suggestions et métaphores élaborées précédemment et sortie d'hypnose. L'autohypnose donne un rôle au patient, lui permettant de devenir actif dans sa prise en charge. (138)

5.7.3 Mesures hygiéno-diététiques

Dans la prise en charge de pathologie chronique des mesures hygiéno-diététiques sont souvent mises en place. Les douleurs neuropathiques n'y dérogent pas.

▪ **La pratique d'une activité sportive régulière :**

Le maintien d'une activité physique régulière est recommandé et est bénéfique. Le sport permet tout d'abord de garder une bonne santé cardiovasculaire, qui est indispensable.

De nombreux bienfaits pour les personnes atteintes de douleurs neuropathiques sont à allouer à la pratique sportive :

- La libération de substances endogènes responsables d'une diminution de la douleur
- Le maintien de la musculature afin de ralentir une éventuelle atrophie
- Le sommeil sera de meilleure qualité avec un endormissement plus rapide
- L'image de soi sera améliorée, permettant de garder ou regagner confiance en soi
- Le sport permet également un lien social, souvent perdu chez les personnes souffrant de neuropathies

Il est donc important de conseiller une activité physique régulière au patient, une activité plaisante et adaptée aux difficultés rencontrées. Il est également important que le patient connaisse son niveau de fatigue afin de ne pas faire d'efforts mal dosés pouvant le conduire à l'épuisement, si besoin il peut s'encadrer de coach ou en parler à son kinésithérapeute.

▪ **L'arrêt du tabac :**

Les effets négatifs du tabac sur la santé en général ne sont plus à démontrer. Des études ont démontré que les récepteurs nicotiniques sont impliqués dans la perception de la douleur. Les patients douloureux tabagiques consomment plus d'analgésiques et parmi lesquels les opioïdes. Le système opioïdergique module les effets analgésiques de la nicotine et une tolérance croisée a été démontrée entre la nicotine et la morphine. (139)

L'étude de la consommation de tabac, ou même de nicotines via les substituts nicotiniques comporte de nombreux biais.

Mais ce qui peut en être conclu c'est l'intérêt de l'arrêt du tabac qui peut avoir le double avantage d'une meilleure santé et d'une diminution de la douleur neuropathique. (122)

▪ **Un régime alimentaire adapté :**

Un régime alimentaire varié et équilibré est recommandé chez tous les patients.

Il est préconisé notamment lorsque les douleurs neuropathiques sont d'origine diabétique de suivre un régime alimentaire adapté, afin de réduire les risques de nouvelles douleurs. Le patient pourra être suivi par une diététicienne. Une alimentation riche en fibres et pauvres en glucides simples doit être suivie, en limitant l'usage de produits transformés, de confiseries de pain blanc (privilégier le pain et pâtes au blé complet), et des collations trop sucrées ou salées.

Une alimentation riche en antioxydants peut également aider à lutter contre l'inflammation (haricot sec, mure, framboise, pomme, noix de pécan).

La réduction de la consommation d'alcool est conseillée, puisque l'alcool est un facteur aggravant le développement de neuropathie. (131)

Enfin l'apport de certaines vitamines et minéraux peuvent aider à soulager les symptômes.

Les vitamines du complexe B dont les vitamines B1 – B6 et B12 ainsi que la glutamine sont des éléments protecteurs du système nerveux.

Les antioxydants tel que la vitamine E, les acides gras oméga 3 ou encore la N-acétylcystéine pourraient réduire l'inflammation et donc la sensation de douleur.

L'apport de l'Acétyl-l-carnitine (ALC) et l'Acide alpha-lipoïque peut aider au soulagement des douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie. (141)

5.7.4 Kinésithérapie

La prise en charge des douleurs neuropathiques est complexe, la kinésithérapie fait partie intégrante de sa prise en charge globale.

Il reste néanmoins difficile d'évaluer les résultats obtenus via la kinésithérapie.

La prise en charge masso-kinésithérapique des douleurs neuropathiques suit de manière simultanée trois axes :

- Un axe physique et mécanique qui a pour objectif de diminuer les facteurs d'irritations radiculaire ou tronculaire via des massages, mobilisations ou ultrasons.
- Un axe neurophysiologique visant à calmer la douleur neuropathique, comme vu précédemment par l'utilisation de neurostimulation ou par l'utilisation de cryothérapie/thermothérapie.
- Et enfin un axe cognitivo-comportemental consistant à apprendre au patient à comprendre sa douleur pour mieux la gérer en utilisant l'imagerie mentale ou via des massages.

L'éducation thérapeutique du patient fait partie intégrante de la prise en charge globale. Le patient participera à des ateliers ciblés sur l'ergonomie des ateliers de la vie quotidienne.

Les ergothérapeutes pourront également intervenir avec les kinésithérapeutes pour des questions d'aménagement du lieu de vie ou du poste de travail. Le patient sera proactif dans sa prise en charge. (142)

VI Utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des douleurs neuropathique

6.1 Du cannabis au cannabis médical

L'engouement pour le cannabis médical de nos jours n'est pas nouveau. En effet il fut vraisemblablement utilisé pour ses propriétés thérapeutiques dès l'Antiquité.

De nombreux symptômes sont traités au XIX^e siècle, âge d'or de l'utilisation thérapeutique du cannabis. Il était alors largement prescrit pour traiter des pathologies rhumatismales, la rage, l'épilepsie ou encore en tant qu'anxiolytique.

Au cours du XX^e siècle le cannabis à usage thérapeutique a connu un long déclin, du fait d'une politique prohibitionniste, de difficultés à cette époque à isoler les principes actifs du cannabis, mais également du fait de l'évolution de la médecine et de la pharmacologie.

Le cannabis a alors disparu de la pharmacopée (supprimé de la pharmacopée française en 1953) dans de nombreux pays, avant de voir sa réapparition aujourd'hui.

6.1.1 Aspect botanique du cannabis

La plante *Cannabis sativa* appartient au genre *Cannabis* de la famille des Cannabacées. D'après la classification APG IV (classification phylogénétique version 4 de l'Angiosperm Phylogeny Group) datant de 2016, *Cannabis sativa* appartient à :

- Famille des Cannabacées.
- Ordre des rosales,
- Sous-classe des Eurosidées I ou Fabidées

- Classe des Rosidées
- Superosidées
- Classe des dicotylédones : plantes comportant un embryon à deux cotylédons,
- Sous-embranchement des angiospermes : plantes à ovules protégés par des ovaires
- Embranchement des spermatophytes : plantes à graines,

La petite famille des Cannabacées contient deux genres : *Cannabis* et *Humulus*. Le genre *Cannabis* est une espèce originaire d'Asie, tandis que le genre *Humulus* est trouvé dans les régions tempérées.

6.1.2 La plante Cannabis sativa L.

L'espèce *Cannabis Sativa* est considérée comme une seule espèce ayant elle-même plusieurs variétés *var sativa*, *var indica*, *var ruderalis*, *var adghanica* et d'autres variétés plus anecdotiques.

C'est une espèce dioïque, c'est-à-dire qu'il existe des pieds portant les organes reproducteurs mâles et des pieds femelles.

La plante *Cannabis sativa L.* (Figure 44), plus communément appelée le chanvre, est une herbe annuelle dressée, sur une tige cannelée pouvant atteindre plusieurs mètres de haut (1 à 4 mètres).



Figure 44 : Planche botanique de *Cannabis sativa*.L (125)

Les feuilles à la base de la plante sont opposées et séparées en 5 à 7 folioles dentelées prenant une forme palmée caractéristique. Au sommet, les feuilles sont alternes, pouvant être simples ou segmentées en maximum 3 folioles.

Les feuilles présentent des poils à cystolithiques, des poils tecteurs et sécréteurs de résine :

- Les poils cystolithiques : ils sont formés d'une cellule renflée à la base, où se déposent des cristaux de carbonate de calcium.
- Les poils tecteurs : ils sont également unicellulaires mais sans bulbe à leur base, ils tapissent l'épiderme.
- Enfin les poils sécréteurs à résine appelés trichomes : ce sont des poils à pieds volumineux se terminant par un amas de cellules sécrétant la résine. Ces poils sont abondants dans les chanvres riches en résine. Les

trichomes sont surtout présents sur les bractées qui entourent les fleurs femelles et sur les fleurs femelles elles-même.



Figure 45 : Trichomes sur une bractée de plante femelle Cannabis sativa (144)

Les fleurs femelles sont donc composées de grappes de bractées aussi appelées calices. Chacune des bractées contiennent un ovaire et un pistil (organe reproducteur femelle). Lorsque le grain de pollen touche le stigmate, ce dernier se transporte par le tube pollinique jusqu'à l'ovaire, où il féconde et forme une graine, remplissant complètement la bractée en murissant.

Dans les cultures de cannabis, il est souhaité que les plantes femelles ne soient pas pollinisées, afin que la graine ne prenne pas d'importance par rapport à la fleur qui elle est récoltée pour ses cannabinoïdes.

Ses sommités fleuries sont mises à dispositions dans le cadre de l'expérimentation à vaporiser pour inhalation.



Figure 46 : Sommités fleuries plante femelle *Cannabis sativa* (144)

6.1.3 Les phytocannabinoïdes:

Plus de 750 composés chimiques appartenant à de nombreuses classes chimiques différentes sont isolés à partir du *Cannabis sativa*.

C. sativa se caractérise par une composition chimique complexe (Tableau XIV), comprenant des terpènes, des glucides, des acides gras et leurs esters, des amides, des amines, des phytostérols, des composés phénoliques, et les composés spécifiques de cette plante, à savoir les cannabinoïdes. (145)

Tableau XIV: Composition chimique du *C.sativa* (145)

Classe chimique	Nombre de composés
Terpènes	140
Cannabinoïdes	86
Hydrocarbures	50
Sucres et molécules apparentés	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non cannabinoïdes	25
Acides gras	23
Flavonoïdes	23
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

Les phytocannabinoïdes du *Cannabis sativa* sont principalement présent dans la résine sécrétée par les trichomes présents au niveau des inflorescences femelles. Ce sont des molécules recherchées pour leurs effets psychoactifs et thérapeutiques.

Les cannabinoïdes ont une structure chimique commune. La majorité comporte un noyau résorcinol sur lequel sont fixés différents groupements afin de former une structure lipidique.

Exemple du tétrahydrocannabinol (THC), un des principes actifs majeur du cannabis (Figure 45):

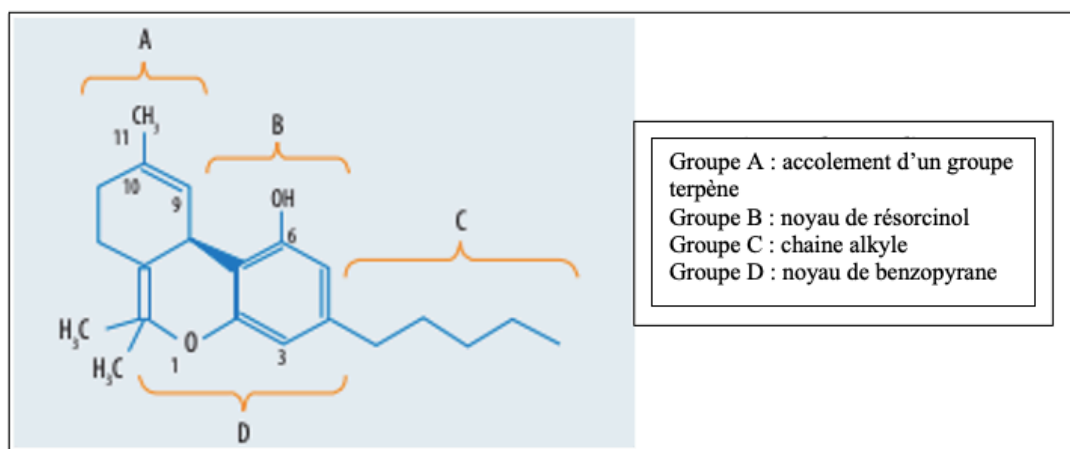


Figure 47 : structure chimique du tétrahydrocannabinol THC (127)

Plus de 100 cannabinoïdes ont été isolés, caractérisés et divisés en dix grands groupes selon leurs structures chimiques. Quelques-uns sont présents dans le Tableau XV. Les principaux cannabinoïdes utilisés sont le cannabidiol (CBD), Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabinol (CBN)..

Tableau XV: structures chimiques des grands groupes de cannabinoïdes (145,147)

Cannabichromène (CBC)	Cannabicyclol (CBL)
Cannabidiol (CBD)	Cannabielsoin (CBE)
Cannabigénol (CBG)	Cannabinodiol (CBND)
Cannabinol (CBN)	Cannabitriol (CBTL)
Δ8-tétracannabinol (Δ8-THC)	Δ9-tétracannabinol (THC)

Le THC et le CBD sont tous les deux présents dans la plante fraîche. Selon les plantes il existe des teneurs différentes en THC et en CBD totaux, on distingue alors trois types de chanvre : (148)

- 1) Type de chanvre avec un pourcentage de THC supérieur à 0,3% et une très faible concentration en CBD (inférieur à 0,5%). Ce type est caractérisé de « drogue » puisque le cannabis est considéré comme drogue lorsque l'équation

$(\% \text{ THC} + \% \text{ CBN}) / \% \text{ CBD}$ est supérieur à 1.

(où : % TCH est la concentration en THC total ramenée sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimé en % ; CBD est la concentration en CBD total ramené sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimé en %).

- 2) Type de chanvre intermédiaire avec des teneurs élevées en CBD et THC.
- 3) Type de chanvre dit « fibreux », où la teneur en THC est inférieure à 0,2% et avec une teneur en CBD élevée (supérieure à 0,5%). Lorsque le rapport de l'équation ci-dessus est inférieur à 1, le cannabis est considéré comme une fibre.

Les cannabinoïdes jouent un rôle très important en agissant sur le récepteur aux cannabinoïdes CB1 et CB2.

Au niveau neuronal comme vu dans la partie III, ils activent des voies de signalisation comme le font les endocannabinoïdes et ont donc le même mécanisme d'action.

6.1.4 Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC)

Le THC est l'un des composés les plus importants et présentant le plus d'actions pharmacologiques. Le THC est à l'origine des effets psychoactifs du cannabis, on le retrouve dans les utilisations récréatives du cannabis.

D'un point de vue médical, le THC est synthétisé sous le nom de dronabinol ou delta – 9 – tétrahydrocannabinol de synthèse. Il est commercialisé sous le nom de Marinol[®].

Le THC est fortement lié aux protéines plasmatiques (95-99%). Son caractère très lipophile implique une accumulation dans le tissu adipeux après administration répétée, qui devient alors un site de « stockage ». Une redistribution du tissu adipeux vers le compartiment sanguin conduit à une élimination lente de l'organisme (notamment lors de jeûne prolongé). La demi-vie terminale du THC a été évaluée à 25-36 heures. (149)

Sur des études *in vitro* et *in vivo*, il a été démontré que le métabolisme du THC a lieu dans le foie et est catalysé par les cytochromes CYP 2C9 et CYP 3A4. (150)

Le THC a une affinité comparable pour CB1 et CB2. L'activation du système cannabinoïde par le THC produit de multiples effets sur différents organes et systèmes, incluant les effets psychoactifs (euphorie, détachement, hallucinations).

On peut allouer plusieurs effets au THC :

- Relaxant musculaire et antispasmodique,
- Immunomodulation (anti-cancéreux) et effets anti-inflammatoires (effets sur les CB2),
- Stimulation de l'appétit, diminution des nausées et vomissements (effets sur CB1 et CB2),

- Analgésiques pour les douleurs neuropathiques et liées au cancer (effets sur CB1 et CB2),
- Effets cognitifs (diminution de la mémoire à court terme) et anxiété (du fait de son action sur les récepteurs 5-hydroxytryptamine (5HT3)).

6.1.5 Le cannabidiol (CBD)

Le cannabidiol est le composé non psychoactif dominant dans la résine de cannabis. Le CBD est source de nombreuses études du fait des potentielles actions thérapeutiques (sédatrice, anticonvulsivant, antipsychotique, antiinflammatoire, neuroprotectrice). (151)

Il est admis que le CBD a un profil plasmatique comparable à celui du THC. Le CBD est métabolisé par le CYP3A4.

Il est important de noter qu'il existe une interaction entre le Δ^9 -THC et le CBD. Plusieurs études ont révélé que l'administration de CBD avant le THC, potentialise les effets de ce dernier. Cependant, l'utilisation concomitante des deux composés suggère que le CBD antagonise les effets du delta9-THC. Cette différence pourrait s'expliquer par des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques entre les deux cannabinoïdes. (152)

Le CBD s'est avéré être un puissant inhibiteur du métabolisme hépatique, que ce soit vis-à-vis du THC ou des médicaments. (153)

Ce composé a une affinité plus faible pour les CB1 et CB2 que le THC. On considère même que le CBD pourrait être un agoniste inverse, mais son mécanisme pharmacologique n'est pas complètement élucidé.

Le CBD semble être un médicament aux multiples mécanismes d'actions et donc à de potentielles indications. On peut citer en mécanisme d'action :

- Action sur le système cannabinoïdes : Inhibition indirecte de l'activation de ce récepteur par ces agonistes
- Action sur le récepteur vanilloïde de type 1 (VR1) : le CBD aurait la possibilité d'exercer une action anti-inflammatoire en partie par désensibilisation des nocicepteurs sensoriels. (154)
- Action agoniste sur les récepteurs 5-HT : cette action du CBD serait surement impliquée dans l'effet protecteur du CBD sur l'ischémie et dans ses effets anxiolytiques. Cette action ouvre la possibilité d'utiliser le CBD dans le traitement de trouble psychiatrique, stress post traumatique. (155)
- Autres actions du CBD probables : action sur la signalisation de l'adénosine qui permettrait de réduire l'inflammation, action anti-oxydante et enfin le CBD aurait une action immunosuppressive et anti-inflammatoire. (153)

Enfin, plusieurs études amènent à penser que le CBD est à l'origine de nombreuses activités pharmacologiques (151) :

- Action antiépileptique
- Action sédatrice
- Action du CBD sur l'anxiété, les psychoses et troubles du mouvement (Chorée de Huntington)
- Action anti-oxydante et neuro-protectrice (maladie de Parkinson)
- Action anti-inflammatoire
- Action antiémétique
- Action anti-cancéreuse.

6.2 Spécialités pharmaceutiques à base de cannabis

Plusieurs spécialités pharmaceutiques sont disponibles à travers le monde (Tableau XVI).

Il existe 3 types de cannabinoïdes utilisés pour la fabrication de médicaments, en fonction de leurs origines :

- Les phytocannabinoïdes sont extraits à partir du chanvre (THC, CBD)
- Les pétrocannabinoïdes sont synthétisés chimiquement par une industrie pharmaceutique (le dronabinol par exemple)
- Et enfin les endocannabinoïdes qui sont prélevés sur les animaux vertébrés, comme l'anandamide (mais non commercialisé à ce jour).

Tableau XVI: Spécialités pharmaceutiques disponible dans le monde à base de cannabis

	Spécialités pharmaceutiques	Principe actif	Indication	Autorisation
<u>Péto-</u> <u>cannabinoïdes</u>	Dronabinol (Marinol ®)	Dronabinol (Δ^9 -tétrahydrocannabinol synthétique)	<ul style="list-style-type: none"> - Nausée / vomissement et cachexie sous chimiothérapie ou trithérapie - Douleurs réfractaires 	AMM depuis 1985 à travers le monde : (États-Unis, Canada, Afrique du Sud, Australie et Nouvelle-Zélande)) Depuis 2003, en ATU nominative en France
	Nabilone (Cesamet ®)	Nabilone (analogue synthétique du Δ^9 -tétrahydrocannabinol)	<ul style="list-style-type: none"> - Nausée / vomissement et cachexie sous chimiothérapie ou trithérapie 	AMM depuis 1982 à travers le monde Non autorisé en France

<u>Phyto-cannabinoïdes</u>	Nabiximols (Sativex®)	Extrait de Δ9-tétracannabinol et CBD	- Douleurs et spasticité dans la sclérose en plaque	AMM depuis 2010 à travers le monde AMM en France en 2014 mais Non remboursé
	Cannabidiol (Epidiolex®)	CBD	- Épilepsie réfractaire chez l'enfant	AMM depuis 2018 à travers le monde En ATU nominative en France depuis 2018
	Fleurs de chanvre médicinal (laboratoire Bedrocan ®)	CBD et THC	- Nausée / vomissement et cachexie sous chimiothérapie ou trithérapie - Douleurs et spasticité dans la sclérose en plaque - Douleurs chroniques	Cultivés à la demande du ministère de la santé néerlandais et placés sous le contrôle du bureau du cannabis médical néerlandais depuis 2016

6.3 Focus sur le Tétrahydrocannabidol : Marinol®

Le Marinol est le premier médicament issu du chanvre, commercialisé aux Etats-Unis depuis 1985. (156)

Depuis le 5 juin 2013, un décret au Journal Officiel Français permet "la délivrance d'une AMM à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés". Ce décret modifie le code de la santé public qui jusqu'ici interdisait l'emploi des dérivés de cannabis, y compris les médicaments en contenant et empêchant donc toute autorisation de mise sur le marché.

En 2003, le Marinol® est devenu disponible dans l'hexagone en ATU nominative pour des douleurs rebelles d'origine neuropathique, prescriptible par les Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur (CETD). Il est soumis à la réglementation des stupéfiants.

Le médicament Marinol® contient du dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique ; Δ9 -THC synthétique).

Il se présente sous forme de capsule orale avec deux dosages disponibles : 2,5mg ou 5mg. (157)

Il est important de préciser que la conservation des capsules se fait entre +8 et +15°C ou au réfrigérateur.

Le Marinol® est prescrit en France dans le cadre de trois indications comme présenté dans le tableau XVII, avec des posologies différentes : (158)

Tableau XVII: posologie du Marinol selon les indications

Indications	Posologie	
Douleurs neuropathiques	Dose initiale : 2,5 mg x 2/jour, avant le déjeuner et le dîner	La dose peut être diminuée à 2,5 mg/jour ou augmentée jusqu'à 20 mg/jour max répartie en plusieurs prises
Anorexie liée au SIDA	Dose initiale : 2,5 mg x 2/jour, avant le déjeuner et le dîner	
Nausées et vomissements causée par la chimiothérapie	5 mg/m ² 1 à 3 h avant la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4 h après la chimiothérapie	Maximum de 4 à 6 doses par jour (dose pouvant être augmentée par palier de 2,5 mg/m ² jusqu'à un max de 15 mg/m ²

6.3.1 Pharmacologie

Le Marinol® contient du dronabinol, un Δ -9- tétrahydrocannabinol synthétique. C'est un agoniste des récepteurs cannabinoïdes. Il se fixe préférentiellement sur les récepteurs CB1, où il exerce ses effets :

- Effets antalgiques dans les douleurs chroniques : neuropathiques et inflammatoires
- Stimulation de l'appétit et atténuation des nausées et vomissements

Le dronabinol exerce donc une activité psychotrope et antiémétique.

6.3.2 Effets indésirables

L'installation d'une posologie progressive permet de limiter la survenue d'effets indésirables. Ils disparaissent le plus souvent en quelques jours puisque la tolérance à la molécule s'améliore. Cependant certaines personnes ne tolèrent pas le Marinol®.

Le plus souvent le patient rapporte :

- Une asthénie
- Des palpitations cardiaques, tachycardie, sensation de flush (vasodilatation)
- Douleurs abdominales
- Au niveau nerveux : anxiété, confusion, vertiges, troubles de la personnalité, euphorie, paranoïa, somnolence, pensées anormales

Il est important de rappeler que le THC étant une molécule psycho-active peut engendrer un état de dépendance physique et psychologique et conduire à l'abus.

6.3.3 Précaution d'emploi et contre-indication

Le dronabinol est contre-indiqué chez : (159)

- ◆ les patients présentant une allergie avérée ou présumée à la marijuana, à d'autres cannabinoïdes ou à l'huile de sésame (excipient à effet notoire)
- ◆ les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale significative;
- ◆ les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave comme une cardiopathie ischémique, des arythmies, une hypertension mal maîtrisée ou une insuffisance cardiaque grave;
- ◆ les patients ayant des antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques;
- ◆ les enfants âgés de moins de 18 ans;
- ◆ les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraceptif fiable ou les hommes ayant l'intention d'avoir un enfant; les femmes enceintes ou qui allaitent

6.3.4 Interactions médicamenteuses

De nombreuses substances sont sources d'interactions médicamenteuses avec le dronabinol : (159)

- Alcool
- Cannabis
- Amphétamine, cocaïne, agents sympathomimétiques : peuvent entraîner des hypertensions, tachycardie, et possiblement cardiotoxicité additive
- Atropine, scopolamine, agents anticholinergiques : peuvent entraîner une tachycardie additive ou extra-additive, somnolence
- Antidépresseurs tricycliques, dépresseurs du SNC : peuvent entraîner également une tachycardie additive ou extra-additive, somnolence
- A utiliser avec précautions avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs des CYP2C9 et CYP 2C19 (on peut citer en inhibiteurs : le miconazole, le voriconazole, le pamplemousse et en inducteurs : le millepertuis, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, certain anti-infectieux...)

6.4 Douleurs neuropathiques et cannabis thérapeutique

A ce jour, plus d'une cinquantaine d'études cliniques ont été réalisées afin d'évaluer le rôle du cannabis thérapeutique dans les douleurs chroniques.

La majorité des études a été réalisée outre-Atlantique notamment aux États-Unis. Quelques études ont été réalisées en Europe.

De nombreuses études présentées ci-dessous portent sur l'intérêt marqué des cannabinoïdes dans le domaine médical. Ces études sont à retrouver sur le site PubMed en faisant une recherche par mot-clé tel que : Cannabis, Pain, THC, dronabinol.

Ces études cliniques ont pour objectif de comprendre le système complexe cannabinoïdes afin d'en connaître les applications thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs chroniques, inflammatoires et également neuropathiques.

En 2003, une importante étude est publiée. Elle porte sur 650 patients souffrant de sclérose en plaque. C'est une étude randomisée « cannabis *versus* placebo », ayant pour objectif de démontrer l'effet bénéfique des cannabinoïdes dans la spasticité et autres troubles musculaires liés à la SEP. Les résultats de cette étude ne montrent pas d'effets bénéfiques sur la spasticité évaluée par l'échelle d'Ashworth. Mais une amélioration objective de la mobilité et une amélioration de la douleur est rapportée par les patients.

Cette étude suggère que les cannabinoïdes seraient cliniquement utiles. (160)

A la suite de l'étude de 2003, les études sur l'usage du cannabis thérapeutique dans les douleurs ont connu une croissance exponentielle. Puisque la plupart des études ont été publiées à partir de 2004.

Entre 2006 et 2008, 15 études ont été publiées sur l'utilisation du cannabis (THC, extrait de cannabis Sativex ®, cannabis fumé ou Nabilone ®). Les caractéristiques cliniques étudiées sont différentes pour chaque étude, pouvant porter par exemple sur la consommation de la quantité de morphine, des scores liés à la douleur ou encore spasticité ou décompte des accès paroxystiques.

Tableau XVIII: listes des études cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur (161)

Auteur et Date	Sujets	Types d'étude	Traitement	Critères étudiés	Résultats
Beaulieu En 2006 (162)	41 patients avec douleurs post-opératoires	Étude randomisé double aveugle avec placebo	Nabilone ® 1 ou 2 mg VS kétoprofène 50mg ou placebo 3 doses en 24h	Quantité de morphine utilisées – scores de douleur au repos et au mouvement	Aucune différence entre les groupes.
Berlach et coll. En 2006 (163)	20 patients avec douleur réfractaire	Rapports de recherche	Nabilone ® 1 à 4 mg par jour	Score de douleurs-sommeil et nausée	Amélioration générale chez 75% des patients
Blake et coll En 2006 (164)	58 patients avec polyarthrite rhumatoïde	Étude randomisée double aveugle avec placebo de 5 semaines	Extrait de cannabis (vaporisation) Sativex ®	Scores de douleur au repos et au mouvement – raideur matinale-qualité de sommeil	Sativex supérieur au placebo pour douleur au repos et au mouvement
Holdcroft et coll. En 2006(165)	65 patients avec douleurs post opératoires	Étude avec augmentation des doses	THC 5, 10 ou 15mg + cannabidiol	Soulagement de la douleurs- effets secondaires – intensité de la douleur	THC 5mg + cannabidiol non efficace mais 10 ET 15mg efficaces
Ko et coll. En 2006 (166)	9 patients avec sclérose en plaque	Cas cliniques	Nabilone ® 0,2 à 1 mg au coucher	Intensité de la douleur - qualité de vie	Amélioration douleur, sommeil, diminution autres analgésiques
Pinsger et coll. En 2006 (167)	30 patients avec douleurs chroniques réfractaires musculo-squelettique	Étude randomisé double aveugle croisé avec placebo 30 semaines	Nabilone ® 0,25 à 1 mg par jour	Intensité de la douleur - qualité de vie	Supériorité de la Nabilone ® : réduction douleur spinale, et augmentation qualité de vie
Roberts et coll En 2006 (168)	13 patients volontaires avec douleur induite par stimulus thermique cutané	Étude randomisée en double aveugle avec placebo	THC 5mg per os et/ou morphine 0,02 mg/kg en IV	Score de douleur avec EVA pour composante sensitive et affective	Aucun effet du THC ou de la morphine sur les scores de douleur. Mais

					effet sur la composante affective de la douleur
Wade et coll. En 2006 (169)	137 patients avec sclérose en plaques	Étude à la suite de 10 semaines de placebo avec suivi sur 434 j en moyenne	Extrait de cannabis (vaporisation) Sativex ®	Scores de la douleur- effets secondaire	42% des patients retirés par manque d'efficacité
Wissel et coll En 2006 (170)	11 patients avec douleurs réfractaire associé à une spasticité	Étude randomisée double aveugle croisé avec placebo 9 semaines	Nabilone ® 1 mg par jour	Scores de douleur – spasticité – fonction motrice – activité quotidienne	Diminution significative de la douleur. Pas de changement pour la spasticité
Abrams et coll. En 2007 (171)	50 patients avec SIDA et douleurs neuropathiques	Étude randomisée double aveugle avec placebo 5 jours	Cannabis fumé (3,56 % THC) 3 fois par jour	Intensité de le douleur – hyperalgésie mécanique et thermique – effets secondaires	Diminution significative de la douleur avec le THC, allodynie mécanique améliore mais pas pour l'hyperalgésie thermique
Hagenbach et coll. En 2007 (172)	25 patients avec lésion de la moelle épinière	Étude ouverte en 3 phases de 6 semaines : score de spasticité par l'échelle de Ashworth	THC voie orale ou rectale Début avec 10mg par jour versus placebo	Spasticité – fonction pulmonaire – cystomanométrie – humeur	Amélioration significative avec traitement
Nurmikko et coll En 2007 (173)	125 patients avec douleurs neuropathiques périphériques	Étude randomisée double aveugle parallèle avec placebo 5 semaines	Extrait de cannabis (vaporisation) Sativex ®	Intensité de la douleur – échelle de douleur neuropathique - sommeil	Diminution significative de l'intensité de la douleur et du score de douleur neuropathique avec Sativex ®
Wallace et coll. En 2007 (174)	15 volontaires avec douleurs induite par capsaïcine	Étude randomisé double aveugle croisée, avec placebo	Cannabis inhalé 2,4 et 8% de THC	Douleur spontanée – allodynie mécanique- qualité de la douleur – concentrations sanguines en THC	Corrélation significative entre taux sanguins de THC et diminution de la douleur. Aucun effet avec le THC 2%
Frank et coll. En 2008 (175)	96 patients avec douleurs neuropathiques	Étude randomisée, double aveugle, croisée 14 semaines	Nabilone ad 2 mg (6 semaines) versus dihydrocodeine ad 240mg (6 semaines)	Intensité de la douleur – anxiété et dépression – effets secondaires	Dihydrocodéine supérieur à Nabilone ®
Skrabek et coll. En 2008 (176)	40 patients avec fibromyalgie	Étude randomisée, double aveugle, avec placebo	Nabilone ® 0,5 à 2 mg/jour pendant 4 semaines	Intensité de la douleur – qualité de vie	Nabilone ® a diminué les scores de douleur et d'anxiété à 4 semaines

Ces nombreuses études présentées dans le Tableau XVIII exposent des résultats différents.

A savoir que dans le cadre de douleur aiguë l'arsenal thérapeutique est composé actuellement du paracétamol, des opioïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdien ou encore des anesthésiques locaux. Globalement l'apport de cannabinoïdes n'avait que très peu d'effets analgésiques à faible dose et des effets modérés à dose moyenne. A forte dose de Nabilone[®] un effet analgésique était observé mais avec des effets secondaires importants. (161)

En ce qui concerne les douleurs chroniques et notamment les douleurs neuropathiques les résultats des études et essais cliniques sont également controversés. Cependant, dans la majorité des études l'utilisation de cannabinoïdes apportait un effet analgésique modeste mais significatif.

Dans le cadre de la sclérose en plaque, les études menées étaient positives avec une diminution des douleurs et de la spasticité rapportées par les patients sous cannabinoïdes (THC).

La diminution des douleurs musculo-squelettiques a aussi été rapportée dans le cadre d'étude menée sur l'utilisation de Nabilone[®] concluant qu'une majorité de patients souffrant de douleurs chroniques classent la prise de nabilone en plus du traitement standard comme une mesure avec un rapport bénéfice/risque individuel positif (167).

Une étude avec le Sativex[®] (145) dans les polyarthrites rhumatoïdes rapporte un effet analgésique significatif et l'expression de la maladie a été significativement supprimée après le traitement.

Ces résultats ont aussi été retrouvé dans une étude chez des patients atteints de fibromyalgie. Le Nabilone[®] semble être une option de traitement bénéfique et bien tolérée pour les patients atteints de fibromyalgie, avec des avantages

significatifs en termes de soulagement de la douleur et d'amélioration fonctionnelle.(178)

Les études continuent encore aujourd'hui et la France laisse place à l'expérimentation pour apporter de nouveaux résultats.

En effet comme vu dans les études énoncées, il est nécessaire d'effectuer une étude ayant pour objectifs d'évaluer les différents cannabinoïdes selon différents dosages et voies d'administration dans la prise en charge des douleurs chroniques et neuropathiques.

Les prochaines années seront cruciales pour comprendre l'action des cannabinoïdes et d'en définir leur place dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur chronique.

VII Expérience du CETD de Tours à propos de l'utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Au cours de l'année 2020 s'est déroulée une étude sur la mise en place et le suivi du traitement par cannabis thérapeutique au Centre d'étude et de traitement de la douleur (CETD) de Tours.

Le cannabis thérapeutique est interdit à la consommation en France depuis 1916. Depuis 1956, l'usage du cannabis récréatif comme thérapeutique est interdit selon le code de la santé publique (article L 3421-1 du Code de la santé publique).

En Europe, la législation diffère d'un pays à l'autre (Figure 46), que ce soit pour un usage thérapeutique ou récréatif. Les Pays-Bas ont été les précurseurs en la matière, en commercialisant et autorisant l'usage du cannabis dès 1985.

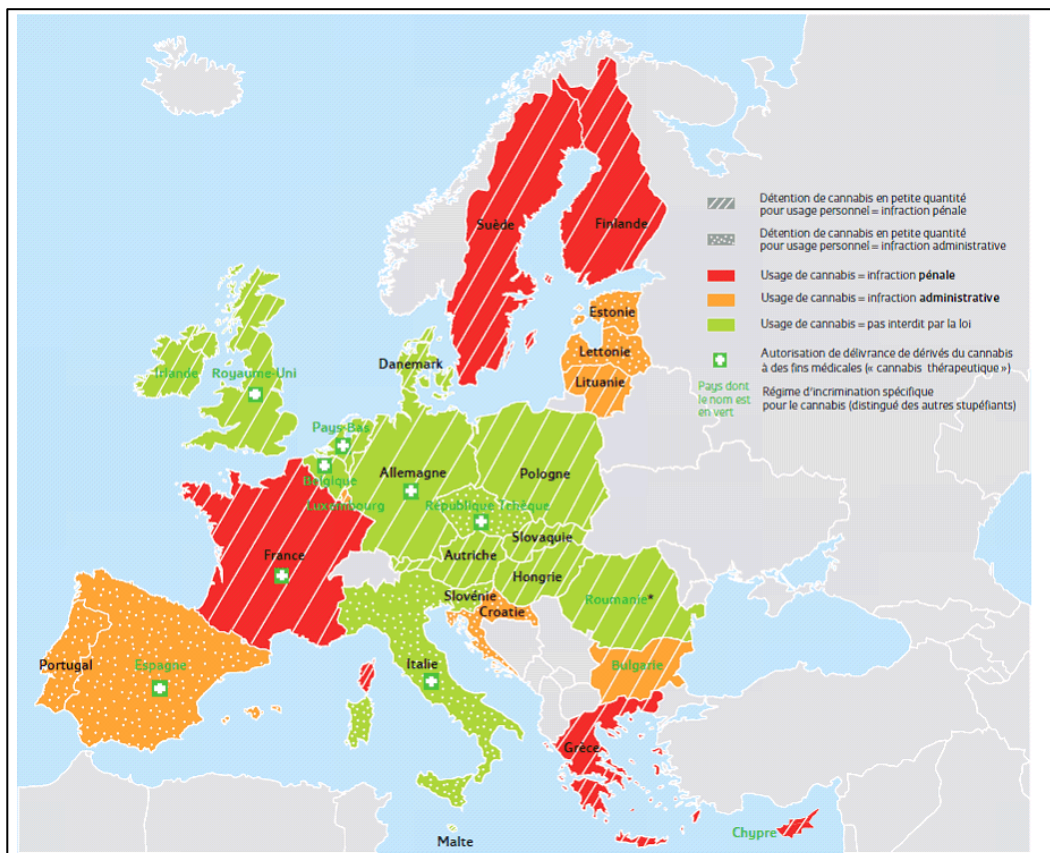


Figure 48 : État des législations et la détention du cannabis au sein de l'UE (Source OFDT 2013) (179)

En 2020, la France entre dans une ère d'expérimentation sur l'usage du cannabis thérapeutique.

L'expérimentation nationale ayant été retardée (initialement prévue en 2020), le CETD de Tours du CHRU a décidé de mettre en place une expérimentation via la prescription de Dronabinol, molécule disponible dans le cadre d'une procédure au départ en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et depuis février en AAC (Autorisation d'Accès Compassionnel) sous le nom commercial Marinol[®] auprès d'une population cible.

7.1 Présentation de l'expérimentation

L'objectif de cette étude quasi-expérimentale est d'évaluer l'efficacité du traitement par Marinol[®], en réalisant une étude avant-après avec un suivi du patient.

L'objectif de cette étude clinique ouverte était d'évaluer l'efficacité (objectif principal) et la tolérance (objectif secondaire) du traitement par Dronabinol à la posologie cible de 10 mg par jour (réparti en 2 prises) pour des patients adultes souffrant d'une douleur neuropathique centrale ou périphérique rebelle. (180).

Les critères de jugement de l'objectif principal reposaient sur le questionnaire NPSI.

L'expérimentation a pu avoir lieu après réalisation d'un protocole d'étude préalablement défini.

Des critères de jugement secondaires ont été utilisés, qui sont la tolérance du traitement et les effets indésirables.

Les données de l'expérimentation sont extraites du mémoire de Mme Roulet Mêly (180).

7.1.1 Protocole et inclusion des patients

Une sélection des patients s'est déroulée parmi l'ensemble des patients suivis par le CETD du CHRU de Tours.

Des critères d'inclusions et d'exclusions ont été notifiés comme indiqué sur le Tableau XIX :

Tableau XIX : critères d'inclusions et d'exclusions de l'étude du CETD de Tours

Critères d'inclusions	Critères d'exclusions
Douleurs neuropathiques centrales et périphériques, résistantes aux : <ul style="list-style-type: none">- Antidépresseurs IRSNA- Antidépresseurs tricycliques- Antiépileptiques- Opiacés- Topiques (lors DN périphériques)	<ul style="list-style-type: none">◆ Épilepsie◆ Insuffisances (rénale, hépatiques) majeures◆ Troubles psychiatriques◆ Refus du traitement◆ Travail à risque◆ Consommation de cannabis à visée récréative

Un protocole d'étude a été défini pour l'inclusion et le suivi de l'étude (Figure 47).

Les patients sélectionnés ont dû participer à une première réunion d'information collective. Au cours de cette réunion, deux groupes ont été créés. A ce moment-là, un accord verbal pour continuer l'expérimentation a été demandé.

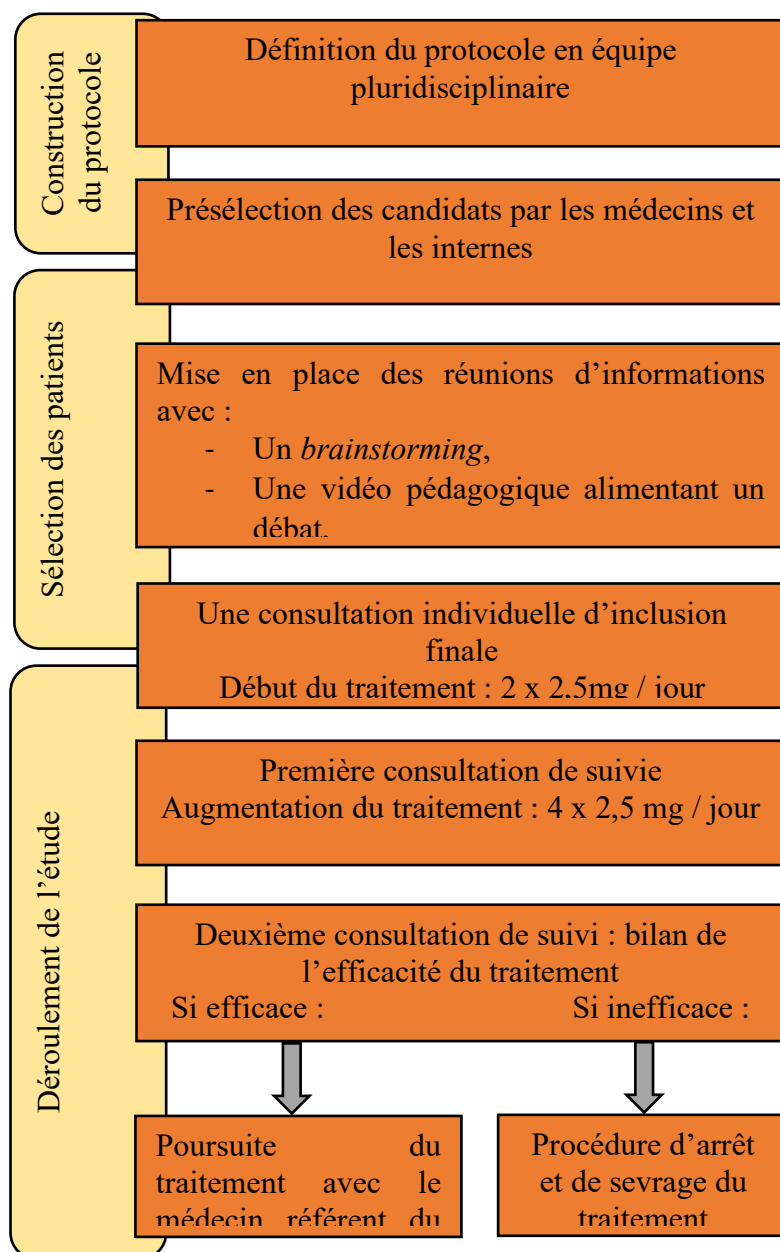


Figure 49: Protocole d'étude de l'expérimentation du cannabis thérapeutique au CETD de Tours

À la suite de la sélection, chaque patient a été convié à un entretien individuel :

- Un entretien semi-directif (Annexe 1) a été réalisé dans le but de faire un état des lieux du patient (traitement habituel, facteur de risque, recueil des antécédents...)
- Un bilan cardiaque avec ECG (électrocardiogramme) et mesure de la pression artérielle.
- Un questionnaire NPSI et ORT (Opioid Risk Tool) ont été réalisés. L'ORT est une échelle permettant d'évaluer le risque de mésusage avant la prescription d'un antalgique opioïde. Cette échelle d'évaluation est composée de 4 items avec chacun 1 à 3 questions (Tableau XX).

Tableau XX : Questionnaire Opioid Risk Tool

Antécédent familial d'abus d'une substance			Antécédent personnel d'abus d'une substance		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Age (sujet de 16 à 45 ans)	1	1	Trouble psychologique		
	Femme	Homme		femme	homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score	<input type="text"/>		Score	<input type="text"/>	

Le patient sera interrogé sur son âge, ses antécédents personnels et familiaux, sur la présence de troubles psychiques (dépression, trouble-

obsessionnel-compulsif, trouble bipolaire). Chaque réponse positive correspond à un nombre de points. Ce nombre peut varier suivant le sexe du patient.

L'ORT est réalisé afin de connaître le risque de dépendance aux opioïdes, mais dans le cadre de l'expérimentation il est calculé afin d'en déduire le risque de dépendance aux cannabinoïdes.

Un score ORT modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée.

Plusieurs facteurs de risque de mésusage les plus fréquemment rencontrés ont été rapportés :

- *Jeune âge*
 - *Sexe masculin*
 - *Maladie psychiatrique présente au moment de la prescription*
 - *Problèmes légaux et comportementaux chez les hommes*
 - *Antécédent de mésusage de substance*
 - *Antécédent d'addiction au tabac*
 - *Tabagisme actif*
 - *Consommation de produits illicites*
 - *Prescription d'opioïdes faibles*
-
- Le patient signe alors un accord signé de participation à l'expérimentation.
 - Enfin, le patient se voit remettre une première ordonnance.

A la fin de cet entretien individuel, les patients se sont vu donc remettre une ordonnance pour 28 jours à raison de 2,5mg deux fois par jour, pour l'initiation.

Une plaquette d'information réalisée par l'équipe du CETD de Tours est également donnée au patient. (Annexe 2)

14 patients ont été sélectionnés pour l'étude, mais 3 ont refusé après un temps de réflexion. Ce sont donc au total 11 patients qui ont été inclus dans l'étude.

7.2 Étude sur l'utilisation du Marinol®

Le Marinol® comme vu précédemment est composé de Dronabinol, qui est du THC de synthèse.

L'initiation du traitement s'est faite à 5mg/ jour.

Au cours de l'étude deux consultations de suivi ont eu lieu :

- La première visant à évaluer la tolérance pour permettre la majoration de posologie à 10mg/jour.
- La deuxième visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, pour soit renouveler la prescription à 10mg/j, soit proposer un sevrage.

Dans les deux entretiens, le suivi passait par :

- Un entretien semi-directif
- Une prise de tension
- Le questionnaire NPSI pour évaluer l'efficacité du traitement.

La fiche standardisée de consultation était alors remplie assidûment (figure 48).

<i>Trouble de la concentration</i>	2					
Troubles digestifs	4	0	0	4	3	1
<i>Constipation</i>	1				0	1
<i>Nausées</i>	3				3	0

Tableau XXII: Effets indésirables rapportés au dosage de 10mg

10 mg	Mineurs	Gênants	Invalidant	Total	Transitoires	Permanents
Troubles digestifs	4	1	0	5	4	1
<i>Diarrhées</i>						
<i>Nausées</i>	2					
<i>Douleurs</i>	2	1				1
Troubles cognitifs	6	1	1	8	0	8
<i>Somnolence</i>						
<i>Agressivité</i>	4					
<i>Vertiges</i>	2	1	1			
Sècheresse buccale	2	0	0	2	0	2
Dysphonie	1	0	0	1	1	0

7.3 Résultats de l'étude

Le profil des 11 patients inclus dans l'étude était :

- Age moyen de 51 ans (+/- 4,7 ans)
- Ratio homme / femme : 7 /4
- Activité professionnelle : 3 patients en activité professionnel soit 27%
- Score ORT 1,5 (+/- 1,9)

Au cours de l'étude 2 patients ont arrêté celle-ci (un perdu de vue, l'autre était une erreur d'inclusion). C'est donc 9 patients qui ont suivi l'étude dans sa globalité.

Au moment de la fin de l'étude :

- 4 patients ont arrêté le traitement : 3 pour inefficacité, 1 pour effets secondaires majeurs
- 5 ont poursuivi le traitement.

La poursuite du traitement des 5 patients s'est vu se terminer plus tôt que prévu en raison d'une pénurie nationale de Marinol[®].

Les résultats de l'étude sont présentés sur la figure 49 ci-dessous, regroupant l'évolution chronologique du NPSI.

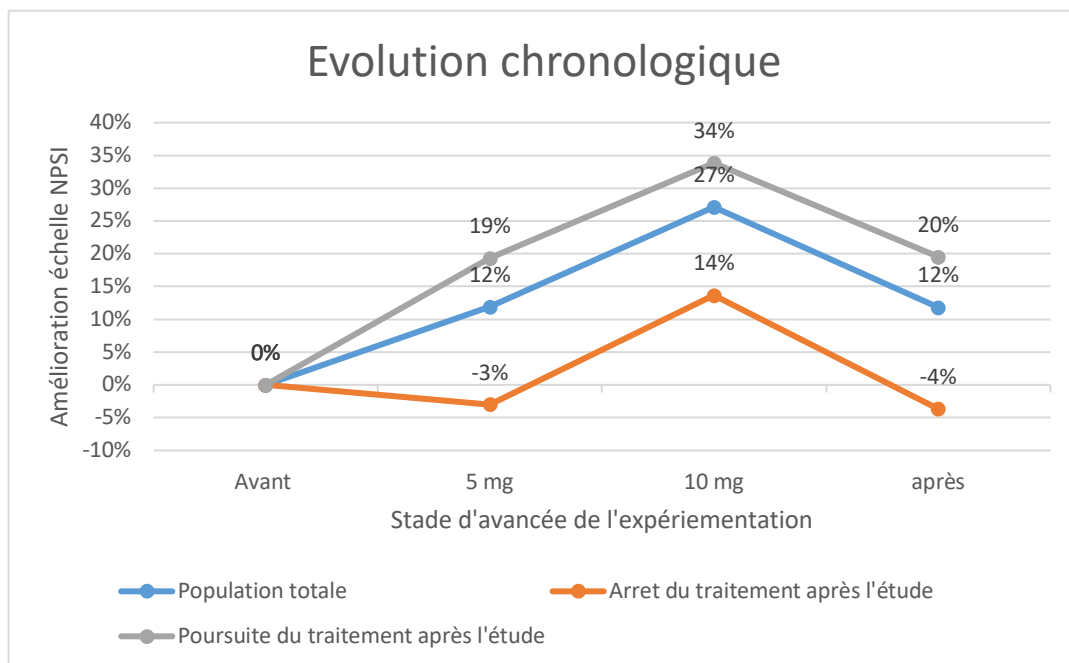


Figure 51 : Évolution chronologique du score NPSI (180)

On peut y voir une amélioration significative ($p < 0,05$) du score NPSI chez les patients traités à une posologie de 10mg/jour.

Plusieurs effets bénéfiques de la prise de Marinol® ont été rapportés (Tableau XXIII) par les patients :

Tableau XXIII : Effets bénéfiques rapportés par les patients

	Sommeil	Détente	Douleur	Spasticité
5mg	1 patient	1 patient	3 patients	1 patient
10mg	1 patient	2 patients	5 patients	1 patient

Les résultats de l'étude montrent une amélioration des douleurs avec en conséquence une poursuite du traitement pour cinq des patients.

Il existe également une bonne corrélation entre le score NPSI et la posologie du Marinol®. En effet à 5mg/jour le NPSI reste stable, mais à la posologie de 10mg/jour le score est amélioré.

Au moment de l'arrêt du traitement les patients ayant rapporté des effets bénéfiques voient leurs NPSI s'altérer inexorablement. Mais ce score reste plus favorable que sa valeur initiale.

Cependant l'étude comporte de nombreux biais et limites. Tout d'abord, le faible effectif de patients ayant pu être inclus au sein de l'étude a empêché d'effectuer une randomisation. L'absence de groupe témoin est à souligner, ce qui n'a pas permis de faire de comparatif entre deux groupes significativement identiques. Cette absence n'a donc pas permis de conclure à l'efficacité du traitement.

Plusieurs biais liés à l'étude sont à présenter :

- L'effet **Hawthorne** : le patient répond mieux au traitement car il sait être le sujet d'une étude.

- L'effet **Placebo** consistant à attribuer au traitement un effet bénéfique alors qu'il n'y a pas eu de réels effets biochimiques
- La régression vers la moyenne inhérente au modèle d'étude choisi, c'est-à-dire que le score le plus élevé aura tendance à descendre, le score le plus bas aura tendance à monter (en l'occurrence le NPSI ici).

Néanmoins cette première étude a permis de dégager des résultats intéressants (notamment à la posologie de 10mg/jour) voire prometteurs concernant l'efficacité du cannabis thérapeutique. L'expérimentation nationale lancée en mars 2021 permettra d'affirmer ou d'infirmer ces résultats.

VIII Expérimentation nationale du cannabis médical, perspectives et avenir

L'année 2021 a été marquée par le début de l'expérimentation du cannabis à usage médical en France.

En effet la loi de financement de la sécurité sociale 2020 a autorisé une expérimentation du cannabis à usage médical pour une durée de 24 mois.

Cette expérimentation vise à évaluer la faisabilité d'un circuit de délivrance du cannabis à usage médical pour les patients incluant : la prescription, l'approvisionnement, la délivrance ainsi que le suivi du patient.

8.1 Cannabis à usage médical, le cadre expérimental

L'expérimentation du cannabis médical est un sujet de longue date. En 2018, un comité scientifique pluridisciplinaire a été créé afin d'examiner les connaissances scientifiques en s'appuyant sur les expériences des pays étrangers.

Par la suite un deuxième comité a été créé en 2019 le CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) qui a pour objectifs d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical.

Le CSST a dû définir un cahier des charges pour :

- Lister les médicaments utilisés durant l'expérimentation
- Définir le contenu de la formation destinée aux médecins et pharmaciens
- Mettre en place un registre de suivi des patients

L'arrêté du 16 octobre 2020 a défini les conditions de l'expérimentation.

Tout d'abord, un nombre limité de patients est défini, il est prévu d'inclure un maximum de 3000 patients au cours de l'étude.

Cette expérimentation repose sur 200 structures de référence volontaires qui ont été sélectionnées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Les étapes clés de la mise en place de l'expérimentation sont regroupées Figure 50.

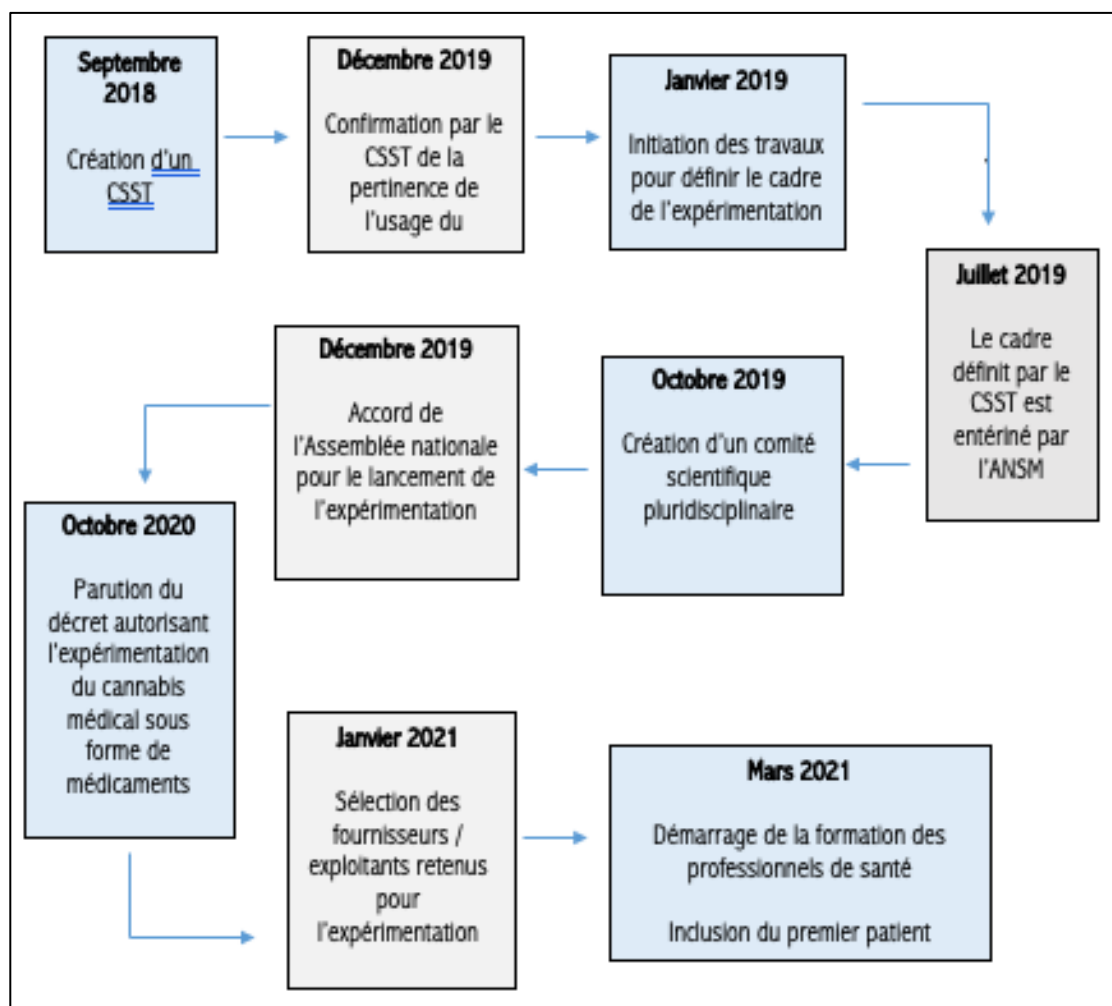


Figure 52 : Étapes clés du lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical

Tout au long de l'expérimentation, le patient inclus dans l'étude sera libre de choisir son lieu de dispensation :

- A la pharmacie à usage intérieur (PUI) qui est un établissement de santé autorisé à la dispensation du cannabis à usage médical
- A la pharmacie d'officine, dans ce cas le médecin aura collaboré préalablement avec le pharmacien d'officine désigné par le patient.

Il a aussi été défini les situations pour lesquelles l'usage du cannabis médical est autorisé, 5 indications ont été retenues :

- Les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles
- Certaines formes d'épilepsies résistantes sévères et pharmacorésistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie (lié au cancer ou traitement)
- Dans les situations palliatives
- Dans la spasticité douloureuse des pathologies du SNC, notamment dans la SEP.

8.2 Le parcours patient

Le parcours patient pour l'expérimentation comporte 4 grandes étapes.

8.2.1 Première inclusion du patient

La première étape est l'identification et l'orientation des patients (inclusion).

L'étape d'inclusion des patients est une étape primordiale. Elle est exclusivement réalisée par les médecins volontaires des structures de référence, le plus souvent les CETD.

Les médecins doivent donc avoir la charge de patients souffrant d'une des cinq indications thérapeutiques retenues.

L'inclusion des patients peut se faire selon deux possibilités :

- En structure de référence : la plus classique. L'inclusion se fait par proposition du médecin de la structure après vérification des critères d'inclusion. L'inclusion peut se faire également sur demande du patient si les critères d'inclusion sont respectés.
- En ville, sur proposition du médecin généraliste ou sur demande du patient. Le médecin généraliste oriente alors le patient vers une structure de référence via une lettre de liaison médicale. Cette orientation se fait après vérification des critères d'inclusion. La décision finale d'inclure le patient revient au médecin de la structure de référence volontaire.

A noter :

- 25 structures de référence pour l'épilepsie sévère/ pharmaco-résistante en France métropolitaine et DOM-TOM.
- 22 structures de référence pour les symptômes rebelle en oncologie en France métropolitaine et DOM-TOM.
- 48 structures de référence pour les douleurs neuropathiques réfractaires en France métropolitaine et DOM-TOM.
- 43 structures de référence pour les situations palliatives en France métropolitaine et DOM-TOM.
- 27 structures de référence pour la spasticité douloureuse dans la SEP en France métropolitaine et DOM-TOM.
- 16 structures de référence pour la spasticité douloureuse des pathologies du SNC (hors SEP) en France métropolitaine et DOM-TOM.

La région Centre-Val de Loire compte deux structures de référence :

- CHR Orléans - Hôpital de la Source prenant en charge les douleurs neuropathiques au sein du Centre d'Activité Douleur Soins Palliatifs
- CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau prenant en charge plusieurs indications :
 - Les douleurs neuropathiques au sein du CETD
 - Les situations palliatives au sein de l'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP 37)
 - La spasticité douloureuse de la SEP au sein de la neurologie

Un document (Figure 51) présentant les structures de références est téléchargeable en ligne sur le site de l'ANSM. (181)

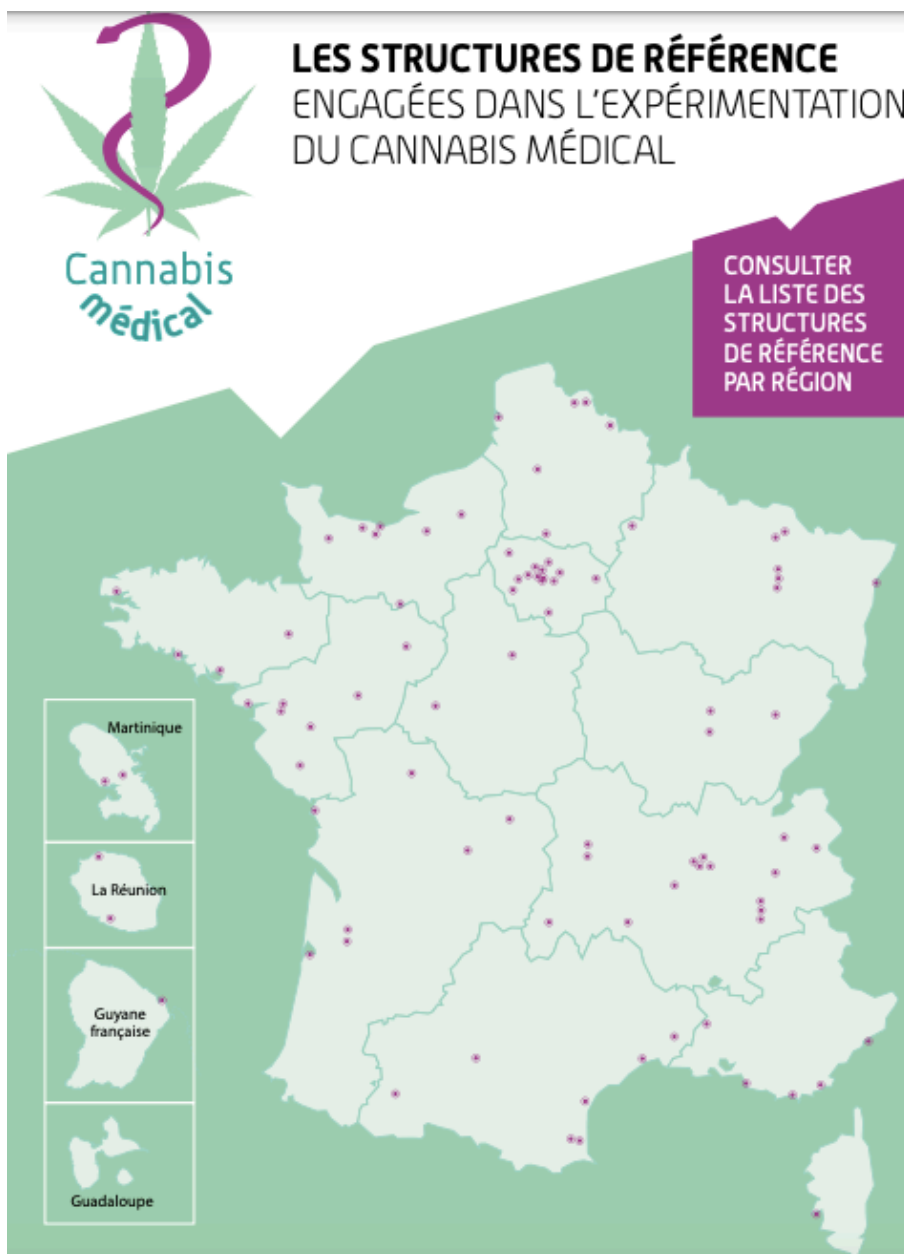


Figure 53 : 215 structures de références engagées dans l'expérimentation (181)

8.2.2 Consultation d'inclusion


La deuxième étape du parcours patient est la consultation d'inclusion en structure de référence. Nous parlerons dans le Tableau XXIV seulement des critères d'inclusion pour les douleurs neuropathiques.

Tableau XXIV: critères d'inclusion et de non-inclusion (182)

Critères d'inclusion communs à l'expérimentation	<p>Pour les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.
Critères de non-inclusion communs à l'expérimentation	<p>L'expérimentation ne pourra être mise en place :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'impossibilité du patient à donner son consentement libre et éclairé, en personne ou, le cas échéant, par son ou ses représentants légaux - En cas d'absence de compréhension des questionnaires ou d'impossibilité de suivi - En cas de contre-indication au cannabis médical
Critères d'inclusions cumulatifs : spécifiques aux douleurs neuropathiques	<p>Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassira et al 2005) - Douleur chronique (≥ 6 mois) d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion - Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intention des DN (Moisset et al 2020) - Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique

A la suite de cette consultation, le médecin doit recueillir le consentement du patient via une formulaire présenté sur la Figure 52. Il est rappelé au patient qu'il ne doit en aucun cas arrêter le traitement brutalement mais qu'il pourra

librement, au cours de chacune des consultations de suivi, et sur les conseils de leur médecin, décider de poursuivre ou d'arrêter de participer à l'expérimentation.



Formulaire de consentement à la participation à l'expérimentation sur le cannabis à visée médicale

Je soussigné(e) ☐ Madame ☐ Monsieur
NOM Prénom du patient : _____
Né(e) le : ____/____/____ à Ville : _____
Pays de naissance : _____

Ou le cas échéant mon représentant légal (mineurs ou personnes majeures protégées par la loi) :
NOM Prénom du représentant légal : _____

Pour les patients mineurs : NOMS Prénom des titulaires de l'autorité parentale : _____

☐ **a pris connaissance du document d'information** destiné aux patients participant à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis **précisant les conditions de collecte et d'utilisation des données personnelles me concernant**

☐ **accepte librement de participer à l'expérimentation sur le cannabis à usage médical** mise en œuvre dans le cadre de l'article 43 de la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 et dont les modalités sont encadrées par le décret n°2020-1230 du 7 octobre 2020.

Je déclare avoir été informé(e) par le Dr (NOM, Prénom) _____ des modalités de l'expérimentation et de l'utilisation de mes données personnelles dans le cadre de ma participation. Je suis également informé(e) que mon consentement est révoquant à tout moment sans justification en le signifiant à mon médecin, qui en informera l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Ce formulaire et toutes les informations personnelles me concernant resteront strictement confidentiels, sont et resteront couverts par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à ma vie privée. En vertu de la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/1978 modifiée (notamment par la loi n° 2004-801 du 6/08/2004) le traitement informatisé de mes données personnelles a été autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et je dispose à cet égard d'un droit d'accès et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment.

Fait le ____/____/____ (date)

Signature du patient et/ou des représentants légaux
et/ou des titulaires de l'autorité parentale
Précédé de la mention « Lu et compris »

Signature du médecin

Figure 54: formulaire de consentement pour l'expérimentation du cannabis à visée médicale

Le médecin référent inscrit à ce moment-là le patient au registre de suivi patient (logiciel Recann).

Enfin à la fin de cette consultation, la dispensation d'une attestation d'inclusion ainsi qu'une ordonnance sécurisée est délivrée au patient (prescription pour 28 jours).

Le patient quant à lui identifie son pharmacien d'officine et son médecin généraliste.

8.2.3 Dispensation du cannabis médical

La troisième étape est l'étape de dispensation. Le patient a trois jours pour présenter l'ordonnance après sa rédaction à la pharmacie.

Le patient a le choix de deux lieux de dispensation :

- En structure de référence : le patient présente alors son ordonnance à la pharmacie à usage intérieur PUI de l'établissement de référence. Celle-ci doit elle aussi être participante à l'expérimentation et autorisée à rétrocéder.
- En ville : le patient présente son ordonnance au pharmacien d'officine qu'il a désigné, volontaire et formé pour la dispensation.

Sur le territoire national 117 PUI sont formées et autorisées à la dispensation du cannabis médical et autorisées à le rétrocéder. Il a également 168 officines formées et autorisées à la dispensation du cannabis médical. La liste est disponible sur le site de l'ANSM et est actualisé fréquemment.

Plus précisément en région Centre- Val de Loire, il y a :

3 Pharmacies à usage intérieur qui sont :

- La PUI du CHRU Tours – Hôpital Bretonneau
- La PUI du CHRU Tours – Hôpital Trousseau
- La PUI du CHR Orléans

5 Pharmacies d'officines, qui sont :

- La pharmacie de la Croix blanche à Bourges (18)
- La pharmacie du Carré d'Or à Lucé (28)
- La pharmacie Bougeon à Châteauroux (36)
- La pharmacie Lafayette du grand marché à Tours (37)
- La pharmacie Hubert / Louis XII à Blois (41)

En avril 2022, une mise à jour des PUI et officines en région Centre-Val de Loire formées et autorisées à la dispensation du cannabis médical est parue :

- La PUI du CH de Bourges (PUI relais : c'est-à-dire pas de prescription au sein du CH, seule la délivrance est possible)
- La pharmacie de « La grande pharmacie » à Saint Amand Montrond (18)
- La pharmacie des Oriels à Dreux (28)
- La pharmacie Saint Pol à Nogent le Rotrou (28)
- La pharmacie du Château à Valencay (36)
- La pharmacie du petit Cher à Saint Avertin (37)
- La pharmacie Titier à Luynes (37)
- La pharmacie Henri à Orléans (45)

La formation obligatoire préalablement validé permet au pharmacien de s'inscrire à l'aide de l'attestation personnelle de validation dans le registre national électronique, de pouvoir dispenser les médicaments à base de cannabis.

La formation se compose :

- D'un premier socle de chapitres obligatoires, commun à tous les professionnels de santé.
- Des chapitres obligatoires, spécifiques aux médecins et pharmaciens
- Des chapitres facultatifs.
- Des annexes permettant la synthèse de chaque chapitre

Les chapitres obligatoires doivent être suivis assidûment, afin de réussir les tests de fin de chapitres où un taux de réussite minimum de 80% a été fixé. Un quiz final nécessitant également 80% de bonnes réponses permet de valider la formation et d'obtenir l'attestation de validation.

Les chapitres abordent différents thèmes :

- La réglementation relative au cannabis en France
L'accompagnement au renseignement du registre de suivi du patient – utilisation de la plateforme ReCann
- Les règles de dispensation, de stockage et de conservation des médicaments à base de cannabis classés comme stupéfiants
- Le système endocannabinoïdes et la plante cannabis
- Les voies d'administrations et notions de pharmacocinétiques
- Les mises en garde et précautions d'emploi du cannabis à usage médical
- Les interactions médicamenteuses.
- Les notions de pharmacovigilance et addictovigilance.

8.2.4 Suivi du patient :

Enfin la quatrième étape, l'étape encore en cours aujourd'hui.

Cette étape correspond aux consultations de suivi. Elles existent sous deux formats obligatoires.

La consultation de suivi classique qui est effectuée tous les mois et qui permet entre autres le renouvellement de l'ordonnance. Celle-ci peut être exécutée par le médecin de la structure de référence ou le médecin libéral désigné, volontaire et formé.

Les consultations de suivi qualifiées de longues puisque qu'elles se déroulent tous le long de l'expérimentation. Ces consultations sont fixées au 1^{er} mois, 3^{ème},

6^{ème}, 12^{ème} et 18^{ème} mois de l'expérimentation. Elles sont réalisées exclusivement par le médecin de la structure de référence volontaire ayant inclu le patient.

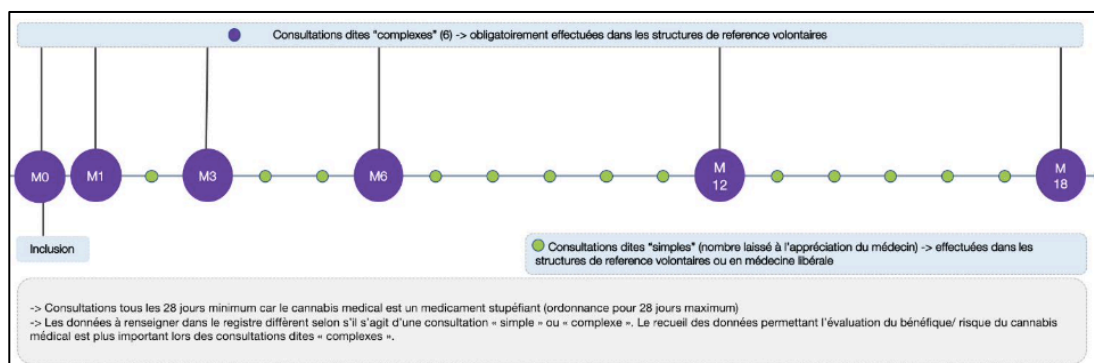


Figure 55 : chronologie de consultation (183)

8.3 Médicaments à disposition

L'expérimentation du cannabis médical a pris du retard, d'une part à cause de la crise sanitaire de la COVID-19 et d'autre part dû à la législation française. En effet la législation française interdit la culture de plants de cannabis excédant 0,2% de THC.

Dans ce contexte l'ANSM a fait plusieurs choix concernant la forme galénique des médicaments, leur production et leur distribution.

8.3.1 Formes galéniques

On connaît depuis de nombreuses années les risques pour la santé de l'utilisation de la voie d'administration fumée du cannabis médical.

L'ANSM a donc strictement interdit la voie d'administration fumée.

Il a donc été retenu deux principales voies d'administration :

- une forme pour inhalation par vaporisation telle que des sommités fleuries séchées ou des granulés, contenant du THC et du CBD

- une forme orale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse sous forme de capsules ou sous une forme pharmaceutique équivalente contenant du THC et du CBD
- une forme orale ou sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse contenant du THC et du CBD

Les médicaments disponibles contiennent différentes compositions selon le ratio THC / CBD :

- THC dominant
- Ratio équilibré en THC et CBD
- CBD dominant

L'arrêté du 16 octobre 2020 a fixé le cahier des charges pour le cannabis médical utilisé pour l'expérimentation.

Les caractéristiques du cannabis médical sont présentées ci-dessous, sous forme de « lot » :

Ratio THC dominant « à titre indicatif THC 20 : CBD 1 »

- Lot 1.1 : Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % ;
- Lot 1.2 : Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml ;
- Lot 1.3 : forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml.

Ratio équilibré « à titre indicatif THC 1 : CBD 1 »

- Lot 2.1 : Fleur THC et CBD > 5 % ;
- Lot 2.2 : Huile THC et CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 2.3 : forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml.

Ratio CBD dominant « à titre indicatif THC 1 : CBD 20 »

- Lot 3.1 : Fleur THC < 1 % CBD > 5 % ;
- Lot 3.2 : Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.3 : forme orale à ingérer THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.4 : Fleur THC < 5 % CBD > 5 % ;
- Lot 3.5 : Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.6 : forme orale à ingérer THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml.

8.3.2 Choix des fournisseurs de cannabis médical

Pour chaque lot, deux fournisseurs sont retenus. Le premier fournisseur est le fournisseur principal, le deuxième fournisseur est un suppléant qui intervient temporairement ou définitivement en cas de défaillance du fournisseur principal (en cas de retard de livraison, risque de rupture de stock par exemple).

Le fournisseur est tenu de fournir le cannabis médical sous forme de produit fini et de le présenter dans son conditionnement final prêt à être délivré au patient.

L'ANSM a demandé que deux tailles de conditionnement soient disponibles par forme souhaitée, le conditionnement ne devra bien sûr pas dépasser l'équivalent d'un mois de traitement.

Au total, six binômes fournisseurs / exploitants ont été retenus pour les différents lots de l'expérimentation :

- AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES ETHYPHARM SAS
- TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE

- PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE
- EMMAC LIFE SCIENCES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOIRON
- LITTLE GREEN PHARMA en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS
- ALTHEA COMPANY PTY Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI

Le Tableau XXV regroupe les médicaments à base de cannabis médical disponibles pour l'expérimentation.

Tableau XXV : Médicaments à base de cannabis médical disponibles durant l'expérimentation (184)

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration	Conditionnement	Dispositif d'administration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
Fleurs séchées	AURORA 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation disponible en juin 2021	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	TILRAY SOLUTION ORALE THC25	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD	Flacon de 25ml	Pipette de 1ml graduée de 0,25ml en 0,25ml	TILRAY	Medipha santé
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C0	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD	Flacon de 10ml - Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Fleurs séchées	AURORA 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation disponible en juin 2021	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	TILRAY SOLUTION ORALE THC10CBD10	Équilibré	10mg/ml THC - 10mg/ml CBD	Flacon de 25ml	Pipette de 1ml graduée de 0,25ml en 0,25ml	TILRAY	Medipha santé
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml	Flacon de 10ml - Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Solution orale (huile)	CBD 50 LGP CLASSIC	CBD Dominant	50mg/ml CBD - 0 mg/ml THC	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos
Fleurs séchées	AURORA 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation disponible en juin 2021	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	LGP CLASSIC 1/20	CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos

Les entreprises retenues fournissent à titre gratuit les médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation.

Chaque fournisseur doit répondre à plusieurs obligations répondant aux critères fixés dans le cahier des charges :

Les principales obligations du fournisseur :

- Obligation de résultats portant sur le respect des dates et échéances prévues aux documents d'exécution (bons de commande) et contractuels ; le respect des délais d'exécution des prestations ; le respect des obligations légales et réglementaires ; le respect des échéances qui pourraient être arrêtées entre les parties (fournisseur et exploitant) ; une organisation (pérennité de ressources) permettant de garantir une

continuité et une qualité de service quelles que soient les périodes de l'année ; la production des documents ou informations nécessaires au suivi de la prestation et décrits dans le présent cahier des charges ; l'approvisionnement continu du cannabis médical, sans rupture, même momentanée ; la mise à disposition, le cas échéant, des dispositifs médicaux d'administration.

- Obligation d'information, de conseil et de mise en garde : L'ANSM est en droit de demander à tout moment la transmission de différents documents traitant des données spécifiques aux produits
- Obligation de collaboration afin de favoriser le bon déroulement et de l'exécution du cahier des charges.
- Obligation de confidentialité.

Les produits livrés doivent avoir une date de péremption d'au moins 6 mois après la date de livraison et doivent répondre à de nombreuses exigences concernant le processus de fabrication et l'assurance qualité.

Au sein du cahier des charges paru dans le journal officiel du 18 octobre 2020, sont précisés les spécifications et contrôles permettant de garantir la qualité des produits utilisés dans le cadre de l'expérimentation (Tableau XXVI).

Les objectifs sont de garantir la qualité et d'assurer la traçabilité de la drogue végétale et des produits et de garantir la reproductibilité des traitements et la sécurité de l'utilisateur, avec un même profil chimique en cannabinoïdes d'un lot à un autre, pour la drogue végétale et les produits finis (185).

A savoir qu'il n'existe pas de monographie nationale concernant le cannabis médical mais il existe des monographies au sein de la pharmacopée européenne regroupant la plupart des opérations d'essais et de dosage.

Tableau XXVI: exigences de production du cannabis médical (185).

Exigences concernant le fournisseur	<ul style="list-style-type: none"> - Nom de l'entreprise - Maison-mère, le cas échéant - Nationalité - Adresse - Représentant légal ; - Contact en France, le cas échéant - Statut (établissement pharmaceutique ou autre, à spécifier) - Statut et certifications concernant la production des produits fournis à l'ANSM - Les éléments demandés à l'article IV du cahier des charges, pour présentation de l'exploitant.
Exigences concernant le mode de production des matières premières	<p><u>Concernant la production de la drogue végétale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Le producteur : société(s) productrice(s), adresse(s) ; site(s) de production ; certifications/accréditations éventuelles. ♦ La drogue végétale : <ul style="list-style-type: none"> - désignation de l'espèce (dénomination binominale : <i>Cannabis sativa L.</i> selon theplantlist.org) - variété cultivée (données génotypiques et phénotypiques disponibles) - données internes au producteur ou déposées auprès d'organismes de certification de semence et caractérisant la variété utilisée - taille des lots (en kg). ♦ Le mode d'obtention : <ul style="list-style-type: none"> - mode de culture (intérieur/extérieur, hydroponie...) - intrants de culture - mode de sélection des pieds femelles le cas échéant (hormones, coupe...) - mode de contrôle phytosanitaire avec la fréquence des interventions (pesticides, métaux, contrôle biologique [à spécifier]...) - modalités de séchage et de conservation - mode de contrôle de la prolifération microbienne (irradiation [spécifier la dose], autre [à spécifier]) - tout élément utile décrivant le contrôle des points critiques ou l'évaluation des procédés. <p><u>Concernant la production d'extrait :</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Le fabricant : société(s), adresse(s); sites de fabrication ; accréditations éventuelles. ◆ La fabrication et le contrôle : <ul style="list-style-type: none"> - les procédés de fabrication et les contrôles en cours pour obtention de l'extrait, les solvants utilisés, la taille du lot et les adjuvants utilisés pour ajustement du titre. - l'addition d'excipients inertes et d'excipients technologiques, de conservateurs et d'antioxydants est possible. Ceux-ci sont mentionnés (nom, pureté), ainsi que leur teneur (fixe ou variable dans une gamme justifiée par le fournisseur). - La méthode d'obtention des extraits est décrite (degré de division de la drogue végétale, type d'extraction, rapport solvant/masse de drogue végétale traitée, durée, température, pression)
Exigences concernant le mode de production des produits finis	<ul style="list-style-type: none"> - La forme pharmaceutique, la formulation, la composition qualitative et quantitative (excipients avec précision de leurs qualités et de leurs fonctions, principes actifs) et le type de conditionnement doivent être décrits. La nature et la fréquence des contrôles réalisés sur les excipients sont précisées. La taille des lots doit être indiquée - Dosage des cannabinoïdes - Caractérisation des mono-et sesquiterpènes - Données de lots (au moins deux certificats d'analyse de lots) - Conservation - Stabilité - Contrôle de la forme pharmaceutique/essais pharmacotechniques - Étiquetage (en français)
Exigences concernant les produits finis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pour les formes destinées à la vaporisation (notamment drogue végétale (inflorescences) fragmentée (granulés), divisée, pulvérisée). Un certificat d'analyse comprenant : <ul style="list-style-type: none"> - éléments étrangers - degré de division : selon spécification fournisseur - perte à la dessiccation - contrôle microbiologique - teneurs en aflatoxines et ochratoxines - teneurs en pesticides

	<ul style="list-style-type: none"> - teneurs en métaux lourds - cendres totales - résultats de l'analyse quantitative des cannabinoïdes. Le résultat du dosage doit être compris entre 90 % et 110 % de la teneur indiquée sur l'étiquette (7) - le cas échéant, résultats de l'analyse de teneur en huile essentielle et du profil en mono- et sesquiterpènes. <p>2. Formes destinées aux voies orales et sublinguales Un certificat d'analyse comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contrôle microbiologique selon paragraphe 5.1.4 de la Ph. Eur. - teneurs en aflatoxines et ochratoxines - teneurs en pesticides - teneurs en métaux lourds - résultats de l'analyse quantitative des cannabinoïdes. Le résultat du dosage doit être compris entre 90 % et 110 % de la teneur indiquée sur l'étiquette (7) - le cas échéant, résultats de l'analyse du profil en mono- et sesquiterpènes.
Exigences concernant les dispositifs destinés à la vaporisation	<p>Doit être précisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le fabricant - la gamme de température de vaporisation - le mode d'emploi - la durée limite d'utilisation - les conditions d'entretien du dispositif - tout autre élément jugé utile par le fournisseur, relatif à la production, à l'emploi, aux caractéristiques techniques du dispositif.

Outre toutes les exigences du cahier des charges concernant la production du cannabis médical et mentionnées dans le Tableau 26, les laboratoires sélectionnés sont dans l'obligation de mettre à disposition des patients une notice.

Cette notice « patient » (en français) sera jointe à chaque conditionnement et mise à disposition de façon électronique (via un QR code).

Cette notice comporte les informations d'étiquetage, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les avertissements, les précautions d'emplois, ainsi que le contact pharmacovigilance et adresse du fabricant.

Enfin en ce qui concerne l'utilisation des sommités fleuries, un appel à candidature lancée par l'ANSM a été lancé concernant le dispositif d'inhalation. En juillet 2021, l'ANSM a retenu la candidature de la société allemande Storz&Bickel, basée à Tuttlingen.

En effet il était nécessaire pour la mise à disposition des sommités fleuries à vaporiser de sélectionner et désigner un prestataire puisque les sommités fleuries ne peuvent être utilisées que par inhalation avec un dispositif adapté.

La société Storz&Bickel a la charge d'assurer la livraison du dispositif de vaporisation aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et aux pharmacies d'officine participant à l'expérimentation.

8.4 Prescription du cannabis médical

Pour rappel l'objectif principal de cette expérimentation est d'évaluer la mise en place d'un circuit de distribution, prescription et délivrance du cannabis médical. Plusieurs acteurs entrent en jeu dans cette expérimentation : médecin, pharmacien, patient.

Les étapes de prescription et de dispensation sont soumises à de nombreuses règles.

L'initiation du traitement est réservée aux médecins exerçant dans des centres de référence (CETD par exemple prenant en charge une des cinq indications retenues pour l'expérimentation).

Pour rappel, les indications retenues pour la phase expérimentale sont : douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, certaines formes d'épilepsies pharmaco-résistantes, dans certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie...), dans les situations palliatives, dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Les patients souffrant d'une des cinq indications sont orientés vers l'expérimentation lorsque le soulagement est insuffisant ou lors d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses actuelles. Ou lorsque les thérapeutiques sont non accessibles, notamment les spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes déjà disponibles, tout en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques.

La participation du centre de référence et des médecins à l'expérimentation se fait sur la base du volontariat.

Le médecin du centre de référence effectue les prescriptions jusqu'à stabilisation du patient. Une phase d'adaptation posologique par titration est effectuée par le médecin de référence jusqu'à obtention de la dose minimale efficace et/ou d'effets indésirables tolérables par le patient.

Lorsque le patient est stabilisé un relai est possible par le médecin de ville après accord préalable entre les deux médecins.

Les médecins participant à l'expérimentation doivent avoir suivi une formation préalable obligatoire en e-learning afin de pouvoir prescrire le cannabis médical

L'ANSM a mis en place pour l'expérimentation un registre national électronique de suivi des patients que les professionnels de santé (médecin et pharmacien) doivent renseigner obligatoirement.

8.5 Dispensation du cannabis médical par le pharmacien

L'étape de dispensation est possible au sein des pharmacies à usage intérieur PUI ou pharmacies d'officine dès lorsqu'elles ont suivi la formation obligatoire et qu'elles sont sollicitées pour un ou plusieurs patients.

Le pharmacien volontaire a dû pour confirmer sa participation suivre une formation obligatoire en e-learning de 2h30.

L'ANSM a mis à disposition des pharmaciens de PUI et d'officine une formation sur son site. L'accès à la formation est nominatif.

A la fin de la formation il est délivré une attestation de formation est délivrée, condition requise pour s'inscrire et participer à l'expérimentation.

Le pharmacien formé a alors accès au registre national de suivi des patients de l'expérimentation ainsi que l'accès à la commande de médicaments à base de cannabis médical.

Lors de la prescription la pharmacie doit être mentionnée afin de pouvoir délivrer le cannabis médical.

Le patient présente alors une ordonnance sécurisée mentionnant la pharmacie qu'il a choisi pour la dispensation (PUI ou officine). Le pharmacien ayant suivi

la formation obligatoire est lui aussi volontaire au sein de l'expérimentation. Le patient présent également l'attestation d'inclusion à l'expérimentation.

Le pharmacien vérifie que le médecin ayant rédigé l'ordonnance est bien celui qui a renseigné le registre pour la consultation correspondante et qu'il est légitimement autorisé à prescrire (Figure 54). Il vérifie également que le patient est inscrit sur le registre. Ces vérifications se font via l'application ReCann auquel le pharmacien se connecte via sa carte CPS.



The screenshot shows the 'Patients' section of the ReCann application. At the top, there is a header with 'Patients' and 'Total 4'. To the right, there are two buttons: 'Créer' (blue) and 'Rechercher' (grey, highlighted with a red box). Below the header is a table with two main sections: 'Données d'inclusion' and 'Informations générales'.

Données d'inclusion		Informations générales			
Numéro d'inclusion	Statut de l'inclusion	Nom du patient	Prénom du patient	Date de naissance	Sexe
3fE1UJ5o7m1A	En attente consentement	Mayot	Adrien	13/02/1960	Homme
tSp8kzSgD5	Sorti	Martin	Neuro	17/10/2018	Homme

Figure 56 : écran d'accueil du pharmacien (patients fictifs)

Dans le cas où le médecin n'est pas inscrit sur le registre national de l'expérimentation, le pharmacien doit remonter le cas à l'ANSM via un canal dédié. Il réoriente alors le patient vers une structure de référence.

Le pharmacien vérifie également l'ordonnance notamment le délai de carence dans la mesure du possible. En effet selon les formes pharmaceutiques délivrées certaines ne peuvent subir de déconditionnement.

La délivrance se fait pour 28 jours sans fractionnement sauf mention contraire du médecin.

Si tous les points vérifiés ci-dessus sont en accord avec la réglementation, le pharmacien dispense alors les médicaments à base de cannabis en informant le patient sur le bon usage, et la survenue éventuelle d'effets indésirables.

Le pharmacien s'assure une nouvelle fois qu'il n'existe pas de contre-indication au cannabis médical. Le cannabis médical est contre indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer. La prescription est possible quel que soit l'âge si le bénéfice est supposé favorable compte tenu de la sévérité du trouble.

L'automédication est à proscrire car source d'interactions médicamenteuses.

Le pharmacien renseigne dans le registre national de suivi du patient les données requises à chaque dispensation dont les éventuels effets indésirables (Figure 54).

Créer Effet indésirable [Enregistrer] [Enregistrer & Fermer] [Fermer]

Pour chaque type d'effet indésirable, plusieurs choix peuvent être sélectionnés. Les effets indésirables communiqués seront notifiés au CEIP ou CRPV de votre périmètre.

Dispensation

Date Dispensation: 13/03/2021

Type Dispensation: Dispensation de suivi

Effets indésirables qui seront notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance

Troubles neurologiques

Vertiges Troubles de l'attention Amnésie

Troubles psychiatriques

Anxiété Irritabilité Agitation Agressivité Dépression Humeur euphorique Trouble bipolaire Dissociation Dépersonnalisation

Troubles gastro-intestinaux

Figure 57 : déclaration des effets indésirables sur l'application ReCann

On comprend alors que le registre de suivi national des patients aura pour objectif principal d'évaluer l'expérimentation.

Pour permettre la facturation par le pharmacien des médicaments à base de cannabis, dans le Tableau XXVII sont regroupés les 3 codes CIP spécifiques correspondant à chacune des 3 formes pharmaceutiques de cannabis médical ont été créés : (186)

Tableau XXVII : Code CIP de cannabis médical

Code CIP 13	Libellé court CIP	Libellé long CIP
3400900000044	Cannabis exp fleur séchées lab.ansm	fleurs séchées de cannabis médical expérimentation - fournisseur liste ANSM
3400900000051	Cannabis exp huiles orales lab.ansm	huiles orales de cannabis médical expérimentation - fournisseur liste ANSM
3400900000068	Cannabis exp comprimé subli lab.ansm	comprimés sublinguaux de cannabis médical expérimentation - fournisseur liste ANSM

La rémunération du pharmacien passe par différents honoraires de dispensation :

- La rémunération des médicaments à base de cannabis qui est fixée pour les 3 CIP différents à 3,57 € TTC.
- Honoraire à l'ordonnance : 0,5 € HT
- Honoraire de dispensation à la boîte : 1€ HT
- Honoraire le cas échéant à l'âge : 1,55 € HT

Ce montant est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Lors de la facturation, le pharmacien doit utiliser le code nature de prestation PH1 (sans EXO) associé au code CIP du produit délivré.

Enfin l'enregistrement sur la plateforme ReCann est rémunéré à hauteur de 4,80€.

8.6 Connaissances du pharmacien

Le pharmacien est l'expert du médicament. A ce titre, le pharmacien doit connaître toutes les informations concernant le cannabis médical afin d'en sécuriser la délivrance.

8.6.1 Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques

Pour rappel le système endocannabinoïdes est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques comme le développement et la plasticité neuronale, la fonction immunitaire, la régulation de l'appétit, les inflammations, le métabolisme et la régulation énergétique, la fonction cardiovasculaire, le développement osseux, la fertilité, les cognitions, la nociception, la mémoire, le sommeil, la régulation des émotions.

Ce système est composé comme vu précédemment de récepteurs. Les récepteurs du système endocannabinoïde sont couplés aux protéines G et sont localisés au niveau des terminaisons pré-synaptiques. Il en existe deux types CB1 et CB2.

Il est associé à ce système, deux ligands endogènes qui sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachydonyl-glycérol (2-AG). Ces deux ligands endocannabinoïdes primaires sont produits au niveau des terminaisons post-synaptiques. Ils se diffusent alors dans la fente synaptique de façon rétrograde vers les terminaisons pré-synaptiques où ils se lient aux récepteurs CB1. Ils déclenchent ainsi l'activation des protéines G couplées à ces récepteurs et modulent ainsi la libération de neuromédiateurs inhibiteurs ou excitateurs. (187)

Les ligands exogènes qui nous intéressent sont bien entendu le THC et le CBD et sont présentés dans le Tableau XXVIII:

Tableau XXVIII: pharmacologie du THC et CBD (187)

Le THC	Le CBD
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 ▪ Agit aussi sur d'autres cibles protéiques <ul style="list-style-type: none"> - inhibe des récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 - active des récepteurs à la glycine ▪ Module les canaux ioniques thermo-sensibles TRP (TRPM8, TRPA1 ou TRPV2) ▪ Inhibe des canaux calciques (Cav3). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aurait une très faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 ▪ Aurait un effet de modulation allostérique négative du récepteur CB1, donc une inhibition indirecte de l'activation de ce récepteur par ces agonistes ▪ Serait un inhibiteur de la dégradation de l'anandamide par la FAAH ▪ Pourrait aussi exercer une inhibition indirecte du récepteur CB1 dans le système nerveux central. ▪ Présente une faible affinité pour le récepteur sérotoninergique 5-HT1A dont il est agoniste ▪ Serait un ligand de très nombreux autres récepteurs impliqué dans la nociception, l'inflammation et la transcription de gènes.

▪ Absorption :

L'absorption du cannabis vaporisé est rapide (moins rapide que le cannabis fumé) mais présente l'avantage d'être moins toxique que la voie fumée puisqu'il y a moins de monoxyde de carbone, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ou de goudron.

En ce qui concerne le cannabis par voie orale, l'absorption est plus lente, les effets apparaissent plus lentement et moins intensément que par voie fumée ou inhalée.

La biodisponibilité du THC et du CBD est de l'ordre de 10 à 20%. (188)

Il existe une très forte variabilité interindividuelle, mais la pharmacocinétique du cannabis par voie orale tend à être linéaire (Figure 55), c'est-à-dire que plus la dose augmente, plus les concentrations plasmatiques augmentent. (188)

Figure 58 : Relation dose-concentration THC (188)

Dose THC	Cmax
2,5 mg 2/j	< 2 ng/mL
5 mg 2/j	< 5 ng/mL
10 mg 2/j	< 12 ng/mL

La prise alimentaire influence et augmente la biodisponibilité du CBD et du THC. Les formes galéniques jouent également un rôle dans la biodisponibilité. Les formes lipidiques favorisent l'absorption (huile).

▪ Voie d'administration et action :

Quel que soit la voie d'administration orale ou inhalée (Tableau XXIX), la relation dose-effet est relativement imprévisible du fait d'une grande variabilité inter-individuelle.

Les études s'accordent sur le fait que des concentrations de quelques ng/ml sont suffisantes pour entraîner un effet thérapeutique recherché et que l'augmentation des doses est source d'effets secondaires avec troubles psychomoteurs. (188)

	Voie d'administration	
	Inhalation par vaporisation	Voie orale (huile)
Apparition des effets	De 90 secondes à 5 minutes après inhalation	Jusqu'à 60 minutes après administration
Effets maximal	5 à 30 minutes	2 à 3 heures
Durée des effets	2 à 3 heures	Jusqu'à 8 heures et parfois davantage

Tableau XXIX: synthèse des voies d'administration et action du cannabis médical (188)

▪ **Distribution :**

La distribution du THC se fait très rapidement dans les tissus richement vascularisés quelle que soit la voie d'administration.

En effet le THC est une molécule lipophile qui s'accumule donc particulièrement bien dans les tissus gras.

De cette façon le THC sera relargué lentement et longtemps à partir de compartiments dits réservoirs tel que le cerveau, le cœur, les poumons, le foie.

(188)

Le THC passe la barrière foeto-placentaire et passe également dans le lait expliquant les contre-indications à l'expérimentation des femmes enceintes et allaitantes. Le cannabis à usage récréatif est également à prohiber pour ces mêmes femmes.

▪ **Métabolisme :**

Le métabolisme du THC est principalement un métabolisme hépatique lié aux cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. La majorité du THC métabolisé

soit 80-90% est absorbé sous forme de 11-OH-THC molécule psycho-active et de 11-COOH-THC sans activité psychotrope.(188)

La voie inhalée permet une action rapide se faisant en 30 min, le délai d'action est plus long par voie orale, il faut 1 heure environ.

Le métabolisme du CBD passe également par le CYP2C19 et CYP3A4, d'autres cytochromes interviennent dans le métabolisme mais faiblement. A la suite du métabolisme du CBD, environ 30 métabolites sont retrouvés. Le principal métabolite du CBD est le 7-OH-CBD, dont l'action pharmacologique n'est pas encore prouvée.

Chaque métabolisme est différent pour chaque personne avec des concentrations de THC et CBD variables. Cette différence interindividuelle est partiellement expliquée par le polymorphisme génétique des cytochromes intervenant dans le métabolisme. (188)

C'est pourquoi il est nécessaire de faire une titration pour chaque patient afin de trouver la dose minimale efficace en tenant compte de la variabilité de réponse.

L'élimination par voie orale se fait via les selles à 65% et 20% dans les urines.

8.6.2 Contre - indications et précautions d'emploi

Plusieurs informations doivent être connues avant la prescription et la dispensation de cannabis médical.

Le pharmacien dans sa pratique doit connaître les contre-indications à l'utilisation du cannabis médical et s'assurer qu'aucune ne soit présente au moment de la délivrance.

Les contre-indications du cannabis médical sont donc : (189)

- Tout antécédent personnel de troubles psychotiques : schizophrénie, bipolarité. Puisque de nombreuses études ont montré une corrélation entre consommation de cannabis (THC dominant) et risque de psychose.
- L'Insuffisance Hépatique (IH) sévère ou atteinte biologique avec bilirubine supérieur à 2 fois la normale et transaminases supérieures à 3 fois la normale. Cette contre-indication s'explique par le métabolisme hépatique du THC et CBD et le risque d'accumulation chez les patients IH.
- L'insuffisance rénale (IR) sévère
- En cas de maladie ou antécédents de troubles cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux. Il existe également un risque d'hypotension ou d'hypertension majoré chez ces patients.
- En cas de traitement anticancéreux en cours. Le groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique GPCO a publié un rapport de travail sur les interactions médicamenteuses avec le cannabis médical. Il apparaît que seule le CBD donné par voie orale est susceptible de provoquer des interactions via les cytochromes (interactions faibles sauf pour le CYP2E1). C'est pourquoi pour certaines association CBD / anti-cancéreux l'association se fera à la discrétion de l'oncologue en fonction de l'objectifs thérapeutique comme pour : certaines hormonothérapie (anti-aromatase) et certaines immunothérapies (inhibiteurs de checkpoints). (190)
- En cas de grossesse et allaitement. Il existe un risque d'impact sur la fertilité mais aussi sur le développement fœtal. C'est pourquoi il est

recommandé pour toute femme faisant partie de l'expérimentation et en âge de procréer d'avoir une contraception efficace. En cas de survenue d'une grossesse sous traitement par cannabis médical, ce dernier doit être arrêté sauf si la balance bénéfice/risque est jugée favorable.

La consommation d'alcool est à limiter pendant la durée de l'expérimentation. Toutes autres prises de médicaments seront à évaluer et il sera ainsi nécessaire de vérifier les interactions médicamenteuses.

Le pharmacien avant toute délivrance, passera en revue les interactions médicamenteuses.

L'automédication est fortement déconseillée. Le patient ne doit pas utiliser d'autres médicaments que ceux prescrits pendant la durée de l'expérimentation sans un avis médical.

8.6.3 Interactions médicamenteuses

L'association du cannabis médical avec certains médicaments ou aliments peut provoquer une majoration des effets indésirables ou encore une diminution ou une augmentation des effets de certains médicaments.

Le Tableau XXX regroupe une liste non exhaustive des principales interactions :
(191)

Tableau XXX: Tableaux non exhaustif des principales interactions avec le cannabis médical (191)

Effet de l'interaction médicamenteuse :	Médicaments – Aliments en causes :
Augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables liés au THC, à son principal métabolite actif et au CBD par	<u>Inhibiteurs enzymatiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Antifongiques azolés - Inhibiteur de protéases

augmentation de leurs concentrations plasmatiques (Inhibiteur enzymatique)	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine - Inhibiteurs calciques - Antibiotiques classe des macrolides - Jus de pamplemousse
Diminution de l'efficacité du THC, de son principal métabolite actif et du CBD, par diminution de leurs concentrations plasmatique (Inducteurs enzymatique)	<u>Inducteurs enzymatiques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) - Rifampicine - Millepertuis
Augmentation du risque d'hépatotoxicité par addition des effets	<ul style="list-style-type: none"> - Valproate de sodium
Augmentation du risque d'effets indésirables par addition des effets	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments sédatifs (hypnotiques, anxiolytique) - Clobazam ++
Augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables liés aux médicaments à marge thérapeutique étroite MMTE par augmentation de leurs concentrations plasmatiques	<ul style="list-style-type: none"> - AVK (previscan®, sintrom®, coumadine®) - Phénytoïne - Stiripentol
Interactions possibles avec les traitements médicamenteux anti-cancéreux par : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque d'effets indésirables de certains médicaments anticancéreux par augmentation de leurs concentrations plasmatiques et ou diminution de leur élimination - Diminution de l'efficacité de certains anticancéreux (hormonothérapie, immunothérapie (190)) par diminution de leurs concentrations plasmatiques 	

8.6.4 Effets indésirables

Le cannabis à usage médical est classé dans les médicaments stupéfiants. A ce titre il est susceptible d'influencer la conduite de véhicule et de machine, en provoquant une somnolence, étourdissement et pouvant altérer la coordination et augmenter le temps de réponse. La capacité de conduite de véhicule et de machine est diminuée.

Les patients suivant l'expérimentation ne doivent donc pas conduire de véhicule ou machine.

La question du risque de dépendance est importante aux yeux des patients. Le cannabis a une connotation de drogue illicite et il faut bien en expliquer les différences. Cependant l'utilisation du cannabis médical sur une longue période peut entraîner un risque de dépendance.

Plusieurs facteurs semblent favoriser l'apparition de la dépendance au cannabis médical :

- Premièrement : la durée du traitement
- Deuxièmement : la dose
- Troisièmement : la dépendance passée à des médicaments dépresseurs du système nerveux central ou à d'autres substances comme l'alcool par exemple.

Le phénomène de dépendance psychique est une maladie neurobiologique, primaire et chronique, dont le développement et les manifestations subissent l'influence de facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux.

Le système endocannabinoïde participe à ce phénomène. La dépendance survient dans des contextes de consommation fréquente et chronique avec augmentation des doses consommées, plus particulièrement lorsque le THC est majoritaire. (192)

Dans le cadre du cannabis médical, les posologies sont encadrées et l'expérimentation est assidument surveillée, afin de limiter au mieux ce phénomène.

Au moment de la chaque délivrance, le pharmacien énonce les principaux effets indésirables que peut ressentir le patient avec la prise de cannabis médical.

Le Tableau XXXI présente la liste des principaux effets indésirables :

La plus grande partie des effets indésirables est imputable au THC, mais on ne peut pas complètement exclure que le CBD soit source de certains effets indésirables.

(192)

Tableau XXXI: Principaux effets indésirables du cannabis médical (192)

Troubles neurologiques	Etourdissements, vertiges, troubles de l'attention, altération de la mémoire, amnésie, troubles de l'équilibre, ataxie, altération des capacités psychomotrices nécessaires à la conduite automobile et de machines motorisées, dysarthrie, dysgueusie, acouphènes, léthargie, sédation, somnolence, syncope... L'association du cannabis médical avec des médicaments hypnotiques ou sédatifs, ou encore avec de l'alcool, ou toute autre substance psychotrope, peut accentuer certains de ses effets.
Troubles psychiatriques	Anxiété, irritabilité, agitation, agressivité, dépression, humeur euphorique, trouble bipolaire, dissociation, dépersonnalisation, modification des

	<p>schémas de pensées, confusion, hallucinations de tous types, illusions, perceptions délirantes, attaques de panique, insomnie, cauchemars, paranoïa, psychose, idées et comportements suicidaires...</p> <p>Certains de ces effets imposent l'arrêt du traitement par cannabis médical.</p>
Troubles vasculaires	<p>Bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, hypertension, hypotension, syncope, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible...</p> <p>Ces effets peuvent être accentués en cas d'association du cannabis avec des médicaments (ou substances) à propriétés vasoactives</p>
Troubles hépatobiliaires	<p>Élévation des enzymes hépatiques potentiellement favorisée par l'association avec des médicaments (ou substances) hépatotoxiques, notamment le valproate de sodium.</p>
Troubles gastro-intestinaux	<p>Douleurs abdominales, nausées et vomissements pouvant faire évoquer un syndrome d'hyperémèse cannabinique, diarrhée...</p>
Réactions d'hypersensibilité	<p>Maux de gorge, congestion nasale, rhinite, conjonctivite, pharyngite, eczéma de contact, urticaire, angioedème palpébral, anaphylaxie, respiration sifflante, dyspnée, larmoiements.</p> <p>L'allergie au cannabis peut être associée à des allergies croisées avec le blé, le tabac, le latex, les noix et certains fruits et légumes.</p>

Réaction au site d'application (lors de vaporisation)	Irritation des muqueuses nasale et buccale, des lèvres, ulcération buccale, gêne buccale, sécheresse buccale, douleur buccale.
Troubles généraux	Fatigue, céphalées, sensation de malaise
Troubles rénaux	Élévation de la créatininémie
Troubles oculaires	Vision floue, hyperhémie oculaire
Troubles du métabolisme	Augmentation ou diminution de l'appétit, anorexie
Troubles endocriniens	Modification possible de la libido (augmentation à faible dose, diminution à dose plus élevée ou en cas de consommation plus fréquente et chronique), dysfonction érectile... Perturbation possible de la fertilité masculine (impact sur la spermatogenèse, diminution du nombre, de la concentration et de la motilité de spermatozoïdes, anomalies morphologiques des spermatozoïdes) et féminine
Trouble du développement fœtal, de l'enfant et de l'adolescent	Réduction du poids à la naissance de nouveau-nés exposés <i>in utero</i> , possibles troubles neuro-développementaux du fœtus, de l'enfant et de l'adolescent en cas d'exposition <i>in utero</i> .

Enfin si le patient présente un de ces états psychologiques ou pathologiques au cours du traitement, le cannabis médical doit alors être arrêté :

- Si survenue d'une réaction psychotique aiguë : changement d'humeur brusque, idées délirantes et/ou suicidaires, hallucinations et modifications des perceptions. L'entourage des personnes sous cannabis

médical doit être prévenu afin d'agir rapidement si cet effet se fait ressentir. Le traitement doit être arrêté et il faut consulter rapidement un professionnel de santé.

- S'il y a la survenue de lésions hépato-cellulaires sévères. Le CBD peut provoquer une augmentation des transaminases en début de traitement. L'atteinte hépatique peut être résolue spontanément ou après adaptation posologique. Un arrêt définitif du cannabis médical s'impose si les transaminases sont supérieures à 3 fois la normale et la bilirubinémie supérieure à 2 fois la normale ou si les transaminases isolées sont supérieures à 5 fois la normale.
- S'il y a la survenue de troubles digestifs sévères correspondant le plus souvent au syndrome d'hyperémèse cannabique (SHC). La SHC se caractérise par une triade diagnostique : usage chronique de cannabis, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et un comportement compulsif de prise de bains ou douche chaudes. La physiopathologie est mal connue. En cas de consommation chronique et intensive de cannabis le SHC ou des symptômes similaires peuvent être observés tels que des nausées, des douleurs abdominales, des vomissements pouvant entraîner une déshydratation. L'arrêt du cannabis médical peut être évoqué si persistance des symptômes.

En raison de la variabilité de la réponse et de la tolérance aux effets du cannabis, le rapport bénéfice-risque de sa consommation (surtout pour le cannabis médical à THC prédominant) devrait être évalué avec soin chez certains patients.

8.6.5 Surdosage et symptômes de sevrage

En cas de mauvaise prise ou de surdosage, le pharmacien doit pouvoir et savoir agir afin de rassurer le patient et le prendre en charge.

Il n'y a pas de cas de décès attribués à un surdosage de cannabis. Cependant des symptômes peuvent apparaître :

- Modification du comportement : euphorie, altération du jugement ou agressivité
- Altération des perceptions sensorielles
- Décompensation psychotique avec agitation et attaque de panique
- Modifications cognitives : déficit de l'attention, trouble de la mémoire, perturbation de l'état de vigilance
- Trouble de la coordination motrice
- Signes digestifs : nausée, diarrhée, augmentation de l'appétit
- Tachycardie, bradycardie, hypotension orthostatique

En cas de suspicion d'intoxication au cannabis médical, le patient doit se rapprocher d'un professionnel de santé (médecin et/ ou pharmacien).

Les centres anti-poisons peuvent être contactés pour toutes questions sur les suspicions d'intoxication.

Toutes suspicions seront à remonter par le médecin ou pharmacien sur le registre de suivi des patients.

Enfin l'arrêt brutal du traitement de cannabis médical n'est pas recommandé sauf en cas d'urgence et en fonction de la balance bénéfice/ risque afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Le syndrome de sevrage est un ressenti à la suite d'un arrêt de substance lié à la dépendance physique au cannabis.

Il survient en moyenne 2 jours suivant l'arrêt de consommation avec un pic entre les jours 2 et 6. Les symptômes fréquemment rencontrés dans le syndrome de sevrage sont :

- Une agressivité, une anxiété un basculement d'humeur, une dépression avec des insomnies.

- Également fréquemment rencontrés : des frissons, des tremblements, des céphalées ou encore une hypersudation.

Ces symptômes régressent généralement au bout d'une à deux semaines. Il n'y a pas de traitement spécifique au syndrome de sevrage, la prise en charge passe par un traitement symptomatique.(192)

8.7 Le pharmacien d'officine, acteur de la santé publique

L'éducation à la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale".

A ce titre le pharmacien participe sous la forme de plusieurs missions à l'éducation des patients, notamment en les sensibilisant et en les informant le patient.

L'expérimentation du cannabis médical soulève de nombreuses questions légitimes puisque le cannabis est une drogue. Alors comment faire la différence entre le cannabis récréatif du et le cannabis médical ?

Les différences se trouvent notamment dans l'appréciation et la perception de la société. Le cannabis médical jouit d'une meilleure acceptation que le cannabis récréatif qui fait penser directement au trafic de drogue.

Le cannabis thérapeutique est un médicament. A ce titre il suit une réglementation stricte encadrant sa fabrication, son dosage et sa commercialisation. Le cannabis récréatif n'est soumis à aucune règle, on ne peut connaître les dosages et la composition exacte de ce qui peut être trouvé sur le territoire. On ne peut parler de commercialisation puisque le cannabis récréatif

est strictement interdit sur le territoire et est passible d'amende. La consommation de drogue dont les usagers de cannabis récréatif peuvent recevoir une amende de 200€ pouvant aller jusqu'à 400€. Bien évidemment la vente / revente de cannabis récréatif est elle aussi condamnée lourdement à 5 ans de prison et 75.000 euros d'amende selon l'article 222-36 du code pénal.

Les différences se situent également en termes du type de cannabis utilisé dans chaque cas. Comme vu précédemment le cannabis médical est du *Cannabis sativa*. Le cannabis récréatif peut mêler du *Cannabis sativa var sativa* et *var indica* selon les « besoins » (effet souhaités) du consommateur.

Les administrations du cannabis médical et récréatif sont aussi différentes. C'est pourquoi la forme inhalée a été interdite au sein de l'expérimentation. D'une part pour ne pas avoir la toxicité de la fumée inhalée mais aussi pour en différencier l'usage.

Un autre sujet où le pharmacien doit apporter ses connaissances est celui concernant le CBD. Le CBD tout au long de cette thèse est l'abréviation du cannabidiol, mais aujourd'hui lorsqu'on dit CBD au sein de la population cela renvoie au produit CBD vendus dans les officines et dans une multitude de magasins.

La réglementation française a laissé une brèche sur la réglementation de la vente du CBD et c'est ainsi qu'en juin dernier on a vu fleurir de nombreux produits. Alors comment savoir ce que contiennent ces produits, à quel dosage ? Et qu'en est-il des allégations ?

Par ailleurs, il est rappelé que les produits contenant du CBD demeurent soumis au respect des dispositions législatives françaises, et plus particulièrement des suivantes.

Ils ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations

thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicament par l'ANSM ou la Commission européenne sur la base d'un dossier évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. (193)

Depuis quelques mois, de nombreux produits à base de CBD ont été vendus comme : des huiles, infusions, crèmes, de nombreuses déclinaisons se sont multipliées avec, en tête de gondole, un cannabis à fumer contenant moins de 0,3 % de THC.

Après de longs mois de flou juridique, le 31 décembre 2021 est sorti un nouvel arrêté visant à clarifier la vente de CBD en France. L'article n° R. 5132-86 interdit « la vente aux consommateurs de fleurs ou de feuilles brutes sous toutes leurs formes, seules ou en mélange avec d'autres ingrédients, leur détention par les consommateurs et leur consommation. » (194)

Cet arrêté fixe à ce jour donc l'interdiction de la production à la consommation de fleurs contenant du CBD. Mais d'un autre côté il reste un grand flou juridique et quelque peu politique sur la vente des produits (huiles, crème) à base de CBD qui revendiquent malgré tout des vertus autothérapeutiques.

Or, une décision du conseil d'État du 24 janvier 2022 apporte un nouveau cadre réglementaire. En effet le décret interdisant la vente de fleurs et feuilles de chanvre est suspendu, à condition que la teneur en THC soit inférieure à 0,3 %. Il serait donc intéressant et important de légiférer cette vente et de mettre en place une véritable réglementation afin d'assurer la qualité de produits vendus et d'en connaître leurs compositions exactes. Une réglementation engendrerai une vente unique dans les pharmacies dans le cas où ces produits revendiqueraient une allégation thérapeutique.

On imagine aisément que l'achat de CBD sur les sites internet qui en proposent peuvent avoir une composition aléatoire sans contrôle qualité avant leur vente. Quid de la responsabilité des sites internet ou des magasins vendant du CBD sur les surdosages, les interactions médicamenteuses ou du mésusage du CBD par le client ?

En attendant une législation claire en France, ne serait-il pas préférable que les produits contenant du CBD soient uniquement vendus en officine avec un statut de médicament ? Afin d'assurer la qualité et la composition du produit ainsi qu'en assurer sa traçabilité tout en pouvant apporter les informations nécessaires et fiables à leurs utilisations par un professionnel de santé ?

Dans cette optique, la France a donc autorisé en mars dernier, la culture et la production de plants de cannabis destinés à une utilisation thérapeutique. Il est possible de produire et cultiver la plante, la résine ainsi que des produits qui en contiennent dans l'objectif de faire des médicaments. Plusieurs régions sont pourvoyeuses de cette nouvelle production, notamment la région limousine ou encore la région centre par exemple.

8.8 « États des lieux » de l'expérimentation.

Dans cette thèse, j'ai choisi également de faire un « état des lieux » de l'expérimentation, faire un point après un an d'expérimentation.

Un an après le début de l'expérimentation j'ai voulu traiter du déroulement de celle-ci, du rôle du pharmacien de PUI et d'officine, de l'analyse de prescription de la délivrance et du suivi patient.

C'est pourquoi, pour appuyer mes propos et mon analyse, afin d'avoir un point de vue globale de l'expérimentation, j'ai souhaité réaliser un questionnaire destiné aux pharmaciens intervenant dans cette expérimentation.

L'objectif du questionnaire était de recueillir le retour d'expérience des pharmaciens d'un point de vue pratique et clinique.

Ce recueil de données m'a permis d'avoir un temps d'échange avec les acteurs de cette expérience. Je les remercie de m'avoir accordé un peu de leurs temps, de leur partage d'expérience et de leur bienveillance.

▪ **Présentation du questionnaire :**

Le questionnaire a été envoyé à toutes les officines et PUI participantes à l'expérimentation de la région Centre-Val de Loire.

Ce questionnaire en Annexe 3, comporte 9 questions. Il se présente en deux parties :

- Une première partie qui contient 5 questions ouvertes évaluant d'un point de vue général l'expérimentation.
- Une deuxième partie contenant 4 questions traitant des douleurs neuropathiques.

Les questions abordent succinctement la formation obligatoire du pharmacien volontaire et la délivrance de cannabis médical.

A propos de la formation obligatoire, l'objectif principal était de savoir si celle-ci était complète et si in-fine le pharmacien avait toutes les connaissances nécessaires à la bonne délivrance du cannabis médical. D'une manière générale à la fin de la formation, le pharmacien était opérationnel sans crainte de délivrer correctement le traitement.

Ensuite, le questionnaire traite des différents patients de chaque pharmacie. Pour rappel 5 indications ont été retenues pour l'expérimentation (douleurs neuropathiques, épilepsie sévère, symptômes rebelles en oncologie, situations

palliatives, spasticité dans la SEP). Les premières questions étaient destinées à connaître l'indication et l'utilisation du cannabis médical.

Enfin, la deuxième partie se focalise sur l'expérimentation et l'utilisation du cannabis médical dans les douleurs neuropathiques. Les questions portaient sur la forme galénique, le dosage du cannabis médical, les effets indésirables rapportés ainsi que le retour patient fait au pharmacien sur sa réponse au traitement.

▪ **Diffusion du questionnaire**

Le type de questionnaire que j'ai utilisé est celui proposé par le service de Google forms[®]. Le principe est donc un questionnaire en ligne dont les réponses sont obtenues en temps réel.

Le lien de ce dernier a été diffusé par adresse e-mail aux pharmacies ou aux pharmaciens volontaires.

Un premier contact s'est fait par téléphone pour obtenir ces adresses mails et présenter mon questionnaire.

À la suite de l'entretien téléphonique, le mail a été envoyé début février aux principales pharmacies d'officine un peu plus tardivement au 2 PUI. Une relance a été faite en mars (dans un contexte de COVID limitant le temps des pharmaciens d'officine à la réalisation du questionnaire) afin d'avoir le recueil des données avant le 15 avril.

Le questionnaire a donc été envoyé :

- A la PUI du CHR d'Orléans
- A la PUI du CHRU Tours (Trousseau- Bretonneau réunis)
- A la pharmacie de la Croix blanche à Bourges (18)
- A la pharmacie du Carré d'Or à Lucé (28)

- A la pharmacie Bougeon à Châteauroux (36)
- A la pharmacie Lafayette du grand marché à Tours (37)
- A la pharmacie Hubert / Louis XII à Blois (41)

La pharmacie de la croix blanche n'a pas répondu au questionnaire du fait de difficulté de connexion à la plateforme Recann. Malgré de nombreuses tentatives, le pharmacien volontaire n'a donc pas pu participer à l'expérimentation.

Cette première réponse met en évidence la difficulté logistique à la connexion sur la plateforme, qui n'est pas une situation anecdotique sur le plan national.

Le 11 avril 2022, l'ANSM a publié une mise à jour des officines et PUI formées et autorisées à la délivrance de médicaments à base de cannabis médical. J'ai donc repris la diffusion du questionnaire pour ces dernières, et afin de gagner du temps le recueil des données s'est fait par téléphone principalement.

Un résumé du recueil des données se trouve dans le Tableau XXXII. Les couleurs permettent de différencier les centres hospitaliers (bleu foncé), les officines ayant participé au questionnaire (bleu clair) et les officines n'ayant pas encore commencé la délivrance du cannabis médical (blanc).

Tableau XXXII : résumé du recueil de donnée réalisé en région Centre-Val de Loire

Listes des PUI et officines	Réalisation du questionnaire	Informations supplémentaires
CH Jacques-Cœur à Bourges (18)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone	Recueil de données pour 1 patient atteint de DN
CHRU de Tours Hôpital Bretonneau et Trousseau (37)	Réalisé début mai 2022 sur place	Recueil de données pour 50 patients dont 20 atteints de DN

CHR Orléans (45)	Réalisé début avril 2022 par téléphone	Recueil de données pour 3 patients atteints de DN
La grande pharmacie à Saint Amand Montrond (18)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone	Pas de recueil de données car pas de délivrance faite
Pharmacie de la croix blanche à Bourges (18)	Réalisé début avril 2022 par téléphone	Pas de recueil de données car pas d'accès à ReCann
Pharmacie des Oriels à Dreux (28)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone	Recueil de données pour 1 patient atteint d'épilepsie
Pharmacie du Carré d'Or à Lucé (28)	Réalisé début mai 2022 par téléphone	Recueil de données pour 1 patient atteint de SEP
Pharmacie Saint Pol à Nogent-le-Rotrou (28)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone	Recueil de données pour 1 patient atteint de SEP
Pharmacie du Château à Valencay (36)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone.	Recueil de données pour 1 patient atteint de SEP
Pharmacie Bougeon à Châteauroux (36)	Réalisé début 2022 par Google forms®.	Recueil de données pour 2 patients dont 1 atteint de DN
Pharmacie du Grand Marché à Tours (37)	Réalisé début 2022 par Google forms®.	Recueil de données pour 1 patient atteint de DN
Pharmacie du petit Cher à Saint Avertin (37)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone.	Pas de recueil de données car pas de délivrance faite
Pharmacie Titier à Luynes (37)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone.	Pas de recueil de données car pas de délivrance faite

Pharmacie Louis XII à Blois (41)	Réalisé début avril 2022 par Google forms®.	Recueil de données pour 3 patients dont 2 atteints de DN
Pharmacie Henri à Orléans (45)	Réalisé fin avril 2022 par téléphone	Pas de recueil de données car pas de délivrance faite

▪ Résultats

L'ensemble des résultats obtenus sont présentés et classés en quatre thématiques différentes.

La première donne un aperçu du début de l'expérimentation par les pharmaciens ayant participé aux questionnaires.

La deuxième concerne l'inclusion des patients au sein de l'expérimentation que ce soit à la PUI ou à la pharmacie d'officine.

Le troisième thème concerne l'utilisation du cannabis c'est-à-dire les formes utilisées et les dosages.

Enfin le quatrième thème concerne le patient atteint de douleurs neuropathiques, son traitement habituel (avant le début de l'expérimentation), sa réponse au cannabis médical et les éventuels effets indésirables.

Sur les 15 pharmacies notifiées dans le tableau XXXII, 10 pharmacies (PUI et officine) ont pu participer aux questionnaires, et seulement 6 ont pu remplir le questionnaire en entier.

➤ Profil des pharmacies participantes :

La première question était « Depuis quand délivrez-vous du cannabis médical ». Les pharmacies ont incorporé l'expérimentation, après s'être portées volontaires et après formation, selon les demandes des patients.

Le graphique montre les périodes de début de délivrance du cannabis médical après validation de la formation.

La plupart ont incorporé l'expérimentation dans ses débuts, ce qui permet pour la suite de ce questionnaire d'avoir un retour le plus large possible.

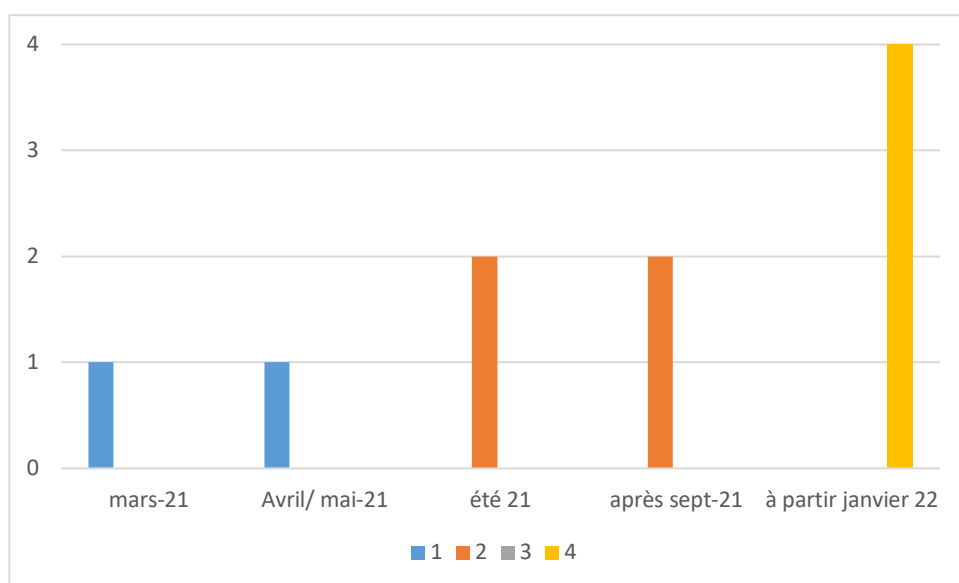


Figure 59 : Début de délivrance du cannabis médical des 10 pharmacies (PUI et officines)

A la deuxième question « Quel est votre avis sur la formation en e-learning » qui était une question ouverte en ressort le même sentiment.

La question était ouverte mais les mêmes adjectifs sont ressortis du recueil de données.

La formation est complète, elle permet d'être opérationnel à la délivrance du cannabis médical et à l'accompagnement des patients. Cependant il est remonté tout de même que la formation est chronophage et que certains aspects sont

répétitifs, sachant que la délivrance de stupéfiant n'est pas nouvelle pour le pharmacien. Le sentiment que la formation reste très scolaire et n'est pas pratico-pratique. (Figure 60)

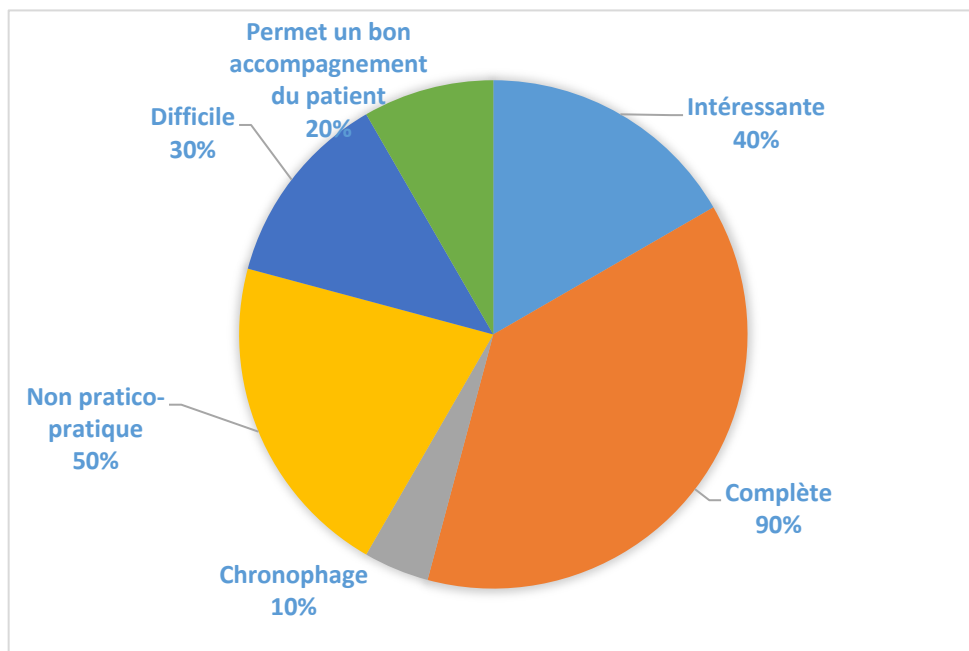


Figure 60 : Retour des dix pharmaciens sur la formation e-learning de l'ANSM

➤ Profils des patients inclus

La troisième question concernait le nombre de patients suivis par l'officine pour la délivrance de cannabis médical.

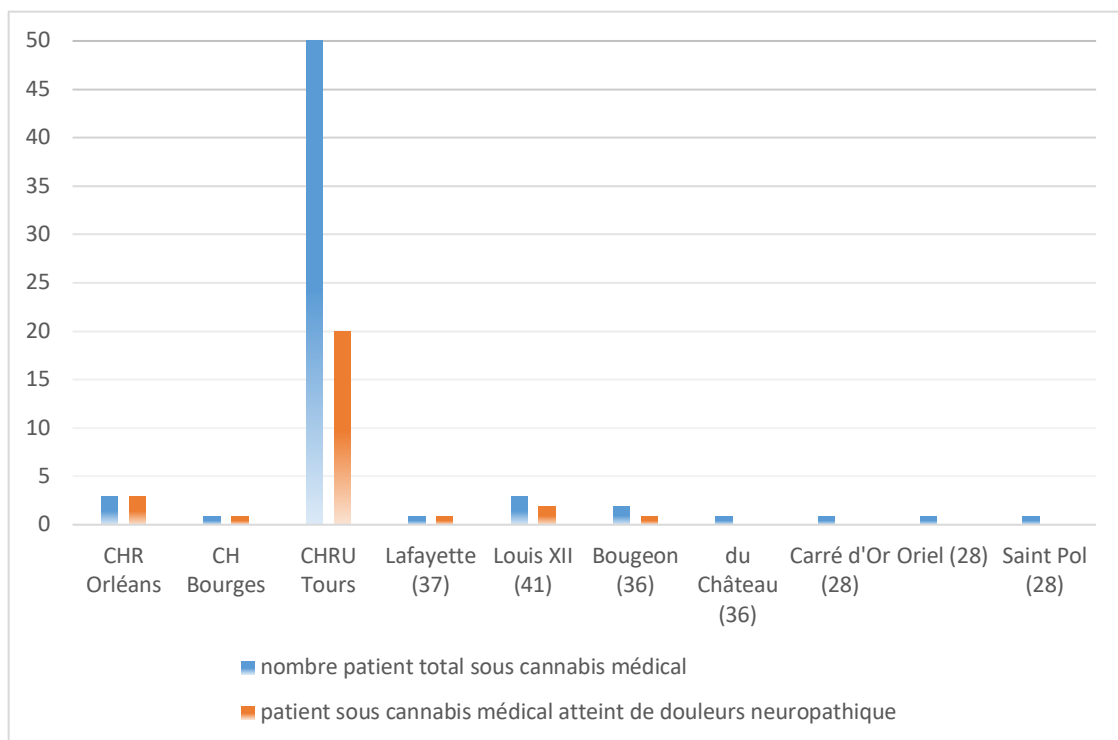


Figure 61 : Nombre de patient par pharmacie sous cannabis médical

La quatrième question était « Quel est l'âge de vos patients inclus dans l'expérimentation ? » Il était proposé 5 tranches d'âge : moins de 20 ans ; compris entre 21 et 35ans ; compris entre 36 et 50 ans ; compris entre 51 et 75ans et supérieur à 75 ans.

En raison des difficultés du recueil des données et du nombre de patients suivis au CHRU de Tours, celui-ci n'est pas inclus dans le diagramme. A noter que la majorité des patients du CHRU de Tours ont entre 20 et 50ans.

On peut voir sur la Figure 61, que 80% des patients sont âgés entre 20 et 75ans, ce qui est adéquations avec les atteintes des patients. Mis à part l'épilepsie qui peut atteindre le sujet jeune, les 4 autres pathologies incluses dans l'expérimentation concernent essentiellement l'adulte.

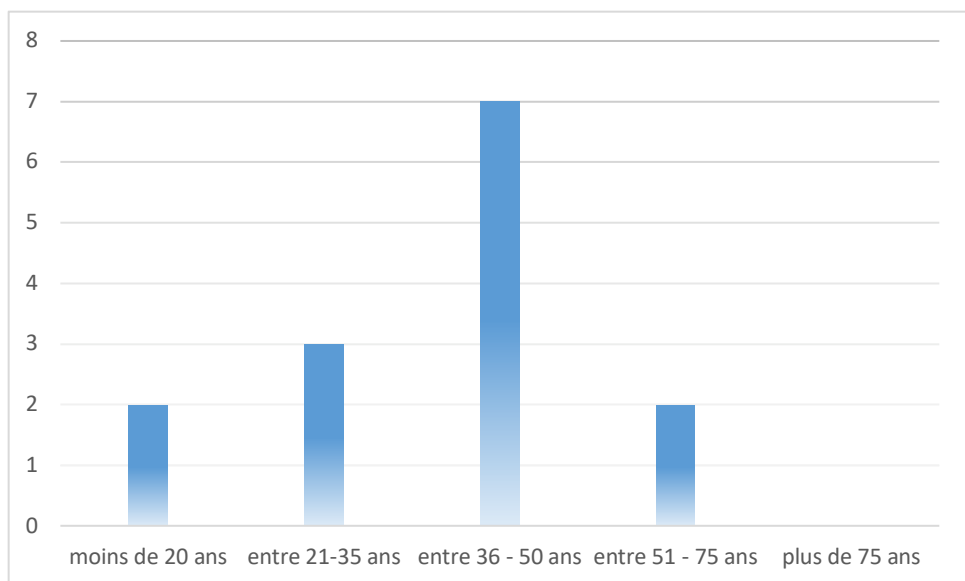


Figure 62 : Age des patients participant à l'expérimentation

La cinquième question portait sur « l'indication ». Les cinq indications étaient proposées. Mais sachant que les deux structures référentes (Tours et Orléans) avait pour indications respectivement les douleurs neuropathiques, la spasticité de la SEP et les soins palliatifs et seulement les douleurs neuropathiques pour Orléans, il était normal que seules ces 3 indications ressortent.

Cependant pour des raisons de difficultés de recueil des données du CHRU de Tours, les patients du CHRU n'apparaissent pas au sein du diagramme. A savoir que 20 patients sur les 50 du CHRU de Tours sont inclus dans l'expérimentation dans le cadre de douleurs neuropathiques.

On retient donc qu'il y a (hors patients du CHRU) 14 patients sous cannabis médical en région Centre-Val de Loire (Figure 63) au moment du recueil des données, 8 patients sont atteints de douleurs neuropathiques, 5 de SEP et 1 d'épilepsie.

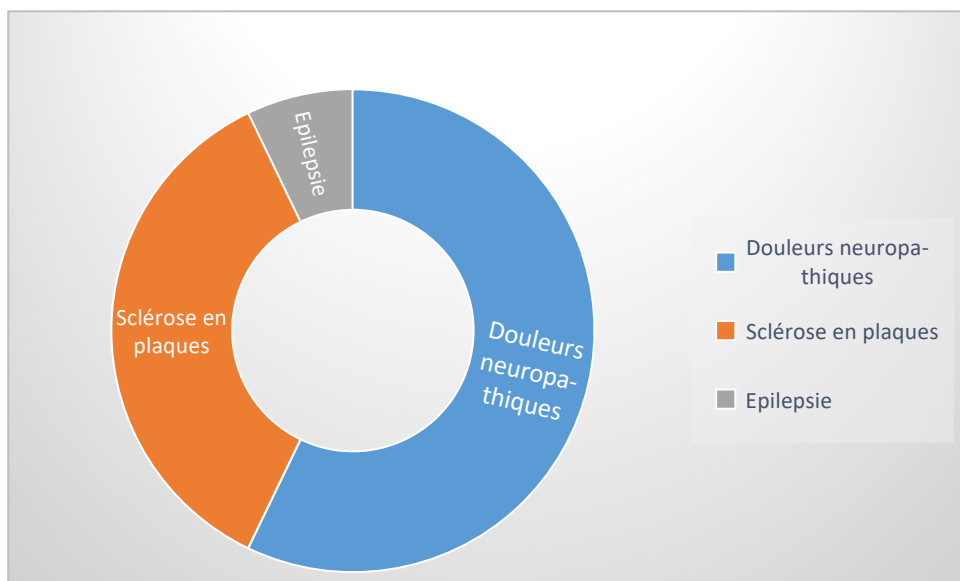


Figure 63 : Indications thérapeutiques des patients sous cannabis médical

➤ Cannabis médical délivré

On commence la deuxième partie de ce questionnaire avec la sixième question. Celle-ci permettait de connaître les formes galéniques du cannabis médical. Il était possible de préciser la forme galénique selon les différentes indications. Ici encore les données du CHRU de Tours n'ont pas été pris en compte car malheureusement pas assez précise. En effet les données par patient n'ont pu être extraites, seules les délivrances globales m'ont été accessibles. Pour la suite du recueil des données, le CHRU de Tours sera seulement notifié mais ne sera pas comptabilisé dans les résultats.

Tableau XXXIII : Les différentes huiles et fleurs dispensées au cours de l'expérimentation (liste non exhaustive)

Huile CBD 20 mg/ml - THC 1 mg/ml	Huile CBD 50 mg/ml - THC 1 mg/ml
	
Huile THC 10 mg/ml - CBD 10 mg/ml	Huile THC 25mg/ml - CBD 25 mg/ml
	

<p>Huile THC 25mg/ml - CBD 0 mg/ml</p>	<p>Fleurs séchées CBD 8 mg/ml - THC 8 mg/ml</p>
	
<p>Fleurs séchées CBD 12 mg/ml – THC 1 mg/ml</p>	<p>Fleurs séchées CBD 1 mg/ml – THC 20 mg/ml</p>
	

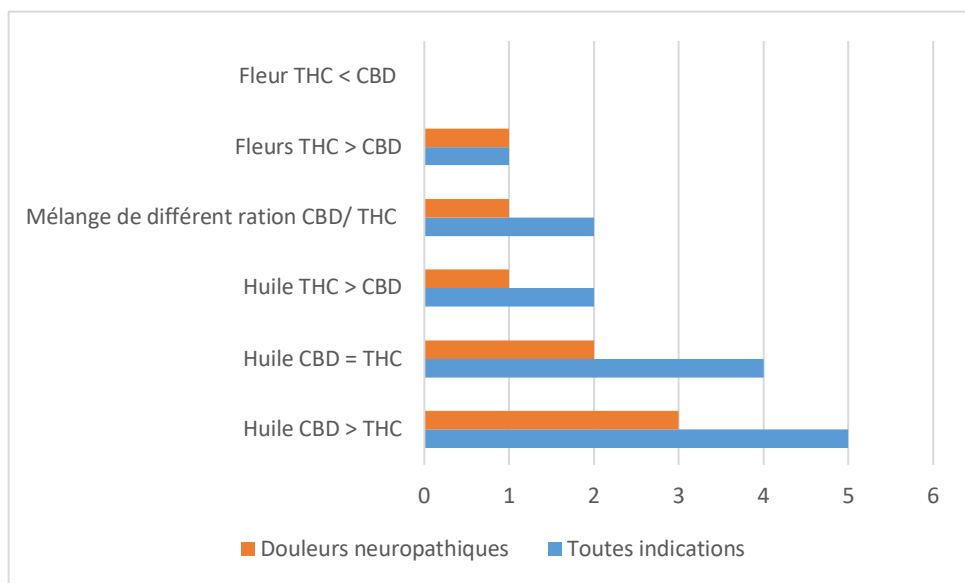


Figure 64: Formes galéniques dispensées

La figure 64 expose les différentes formes de cannabis médical disponible au sein de l'expérimentation. Les fleurs sont utilisées en vaporisation pour les accès aigus de douleurs, et donc ne seront jamais retrouvées seules (sans cannabis médical sous forme d'huile).

Le graphique détaille par la couleur bleu les formes galéniques utilisées au sein de l'expérimentation et par la couleur orange les formes galéniques utilisées dans les douleurs neuropathiques. Pour que le graphique soit complet les ratios CBD et THC ont été inclus. On retrouve dans la Figure 65 les ratios exposés plus précisément.

A noter, qu'au cours de l'entretien téléphonique avec le CHR d'Orléans il a été précisé que l'un des patients avait essayé les sommités fleuries en vaporisation en inter-dose. Cette tentative de sommités fleuries a été un échec en termes d'action mais également du point de vue de l'utilisation avec un dispositif inadapté.

La question suivante s'intéressait au ratio du cannabis médical. Cette question pouvait comporter plusieurs réponses selon l'évolution du traitement du patient. Il était proposé : ratio CBD > THC, ratio CBD < THC ou encore un ratio CBD < THC.

Il a été pris en compte les ratios utilisés au moment du recueil des données sur les 8 patients atteints de douleurs neuropathiques des différentes pharmacies (hors CHRU de Tours).

Les ratios évoluent, en effet il est proposé en premier lieu un ratio CBD > THC, puis CBD = THC et enfin un ratio THC > CBD. Selon la réponse du patient le % de CBD et/ ou de THC augmente.

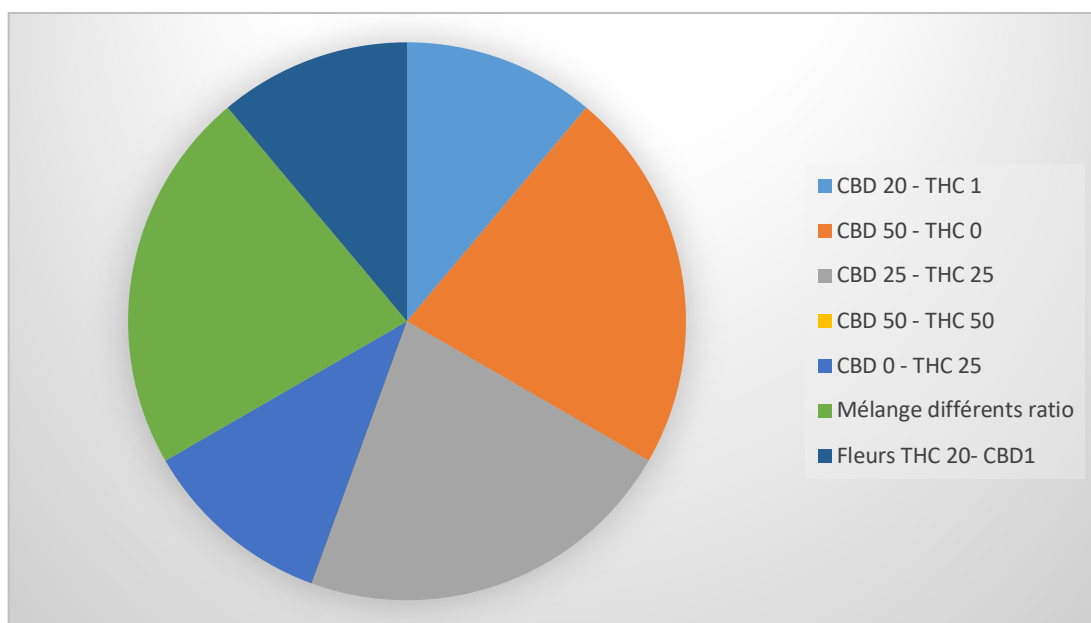


Figure 65 : Les différents ratio utilisés chez les 8 patients atteints de douleurs neuropathiques

➤ Retour du patient

La huitième question avait pour but de connaître le traitement du patient utilisé dans les douleurs neuropathiques afin de connaître les médicaments associés au cannabis. Cette question a été rempli par 4 pharmacies (officine et PUI) sur 5. Le diagramme regroupe les réponses pour 7 patients sur les 8 atteints de douleurs neuropathiques.

La Figure 66 expose les différents traitements associés au cannabis thérapeutique. Cette question permettait pour la suite de suivre les effets positifs et indésirables liés à l'utilisation du cannabis médical.

- Sous le nom d'antidépresseur on retrouve l'amitryptiline, la venlafaxine et duloxétine
- Sous le nom d'antiépileptique on retrouve la gabapentine et prégabaline
- Sous le nom d'opioïde on retrouve le tramadol, les morphiniques et a méthadone
- Sous le nom de médicaments par voie topique on retrouve le Versatis[®] et le Qutenza[®]
- Sous le nom d'anxiolytique les benzodiazépines

Il est noté sur le graphique une catégorie « arrêt des traitements ». Ce patient avait des traitements dit « classique » avant l'expérimentation, mais après le premier mois d'expérimentation il a pu les arrêter et est maintenant traité pour les DN que par le cannabis médical.

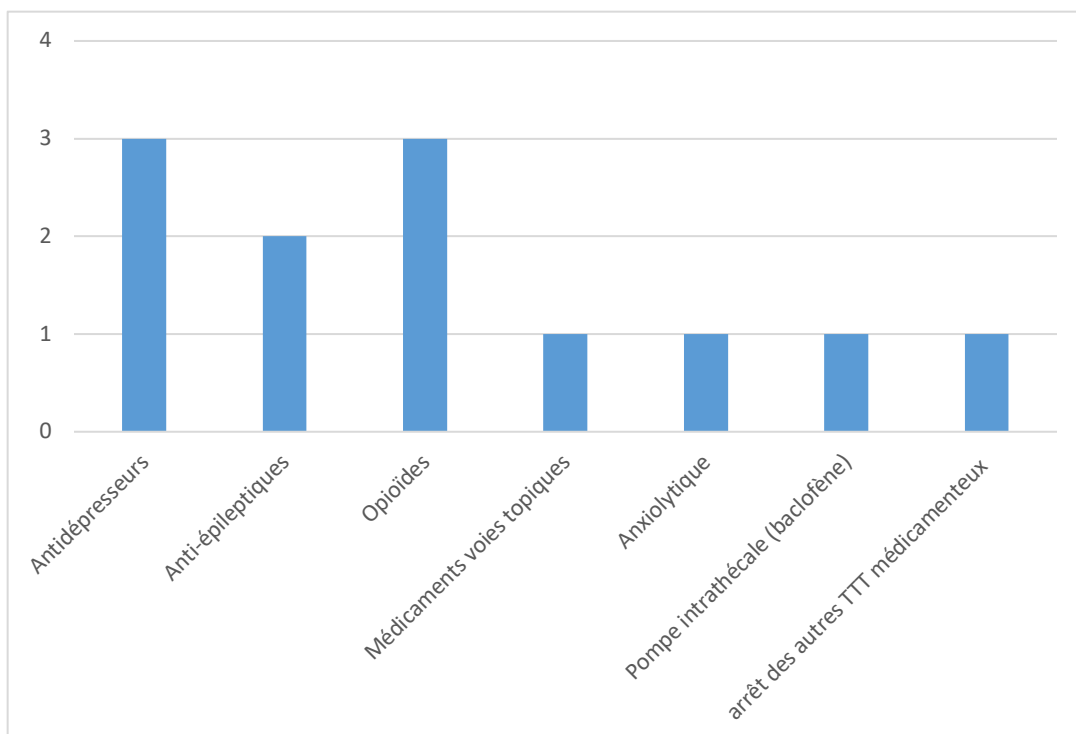


Figure 66 : Autres médicaments utilisés avec le cannabis médical chez les patients souffrants de douleurs neuropathiques

La neuvième question aborde les retours du patient sur son utilisation du cannabis par le patient. Il avait été proposé plusieurs items de :

- Diminution des douleurs neuropathiques
- Diminution de la prise médicamenteuse
- Diminution des EI de certains médicaments
- Pas d'amélioration du point de vue des douleurs
- Une augmentation des douleurs neuropathiques
- Une augmentation de la prise de médicaments (hors cannabis médical)
- Autres.

Certaines pharmacies ont développé leurs réponses en soulignant les apports bénéfiques dans la vie quotidienne du patient diminution de l'allodynie, amélioration de la démarche ou même la diminution des antalgiques (tramadol

et oxycodone) et même parfois le retrait de médicament comme c'est le cas pour un patient qui a arrêté le Qutenza ®.

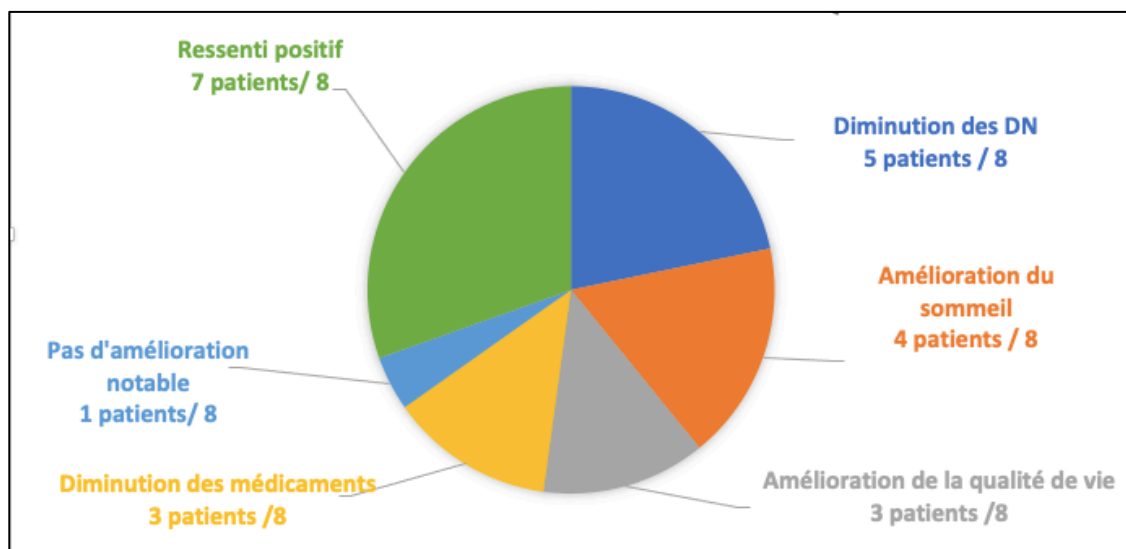


Figure 67 : Réponse au cannabis médical pour les patients atteints de DN

Le ressenti du patient est plutôt positif. Sous le terme « amélioration de la qualité de vie » se rapporte un meilleur moral et un regain d'énergie dans la vie quotidienne.

Enfin la dernière question abordait les effets indésirables.

A la question « Les effets indésirables rapportés sont ? », plusieurs items étaient proposés sur le ressenti du patient.

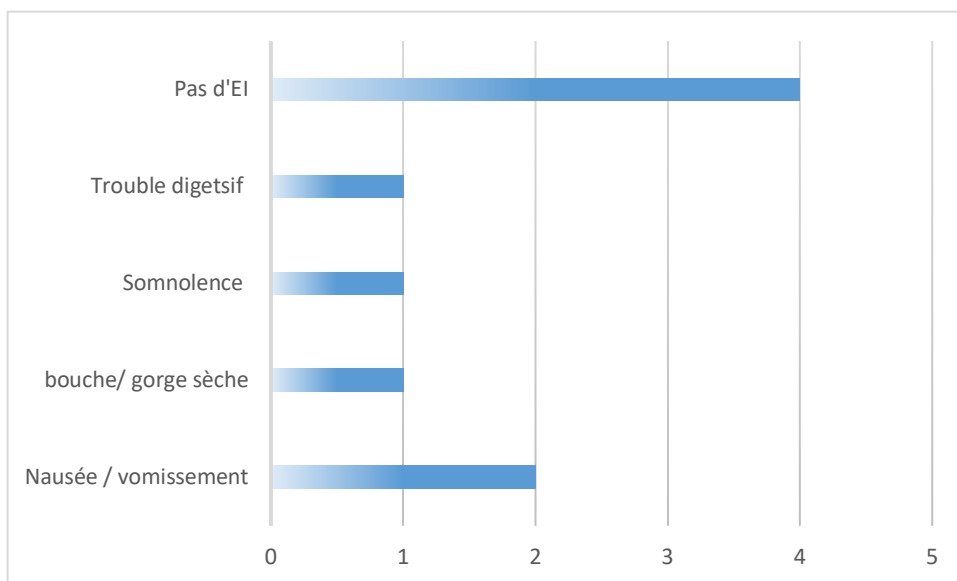


Figure 68 : Effets indésirables rapportés par les patients

La figure 68 regroupe les effets indésirables mentionnés par les patients. La majorité des effets indésirables étaient présents au début du traitement et se sont estompés avec le temps. La moitié des patients n'ont pas ressenti d'effets indésirables et ils ont bien supporté le cannabis médical dès le début.

Certains patients ont cependant eu quelques effets indésirables transitoires. Comme rapporté sur la figure 68, les effets indésirables tels que les nausées, ou la somnolence ont été ressentis en début de traitement. Ces effets secondaires connus, avaient été rappelés au patient lors de la première délivrance. Les patients connaissaient donc ces possibles effets indésirables.

Aucune des pharmacies n'a fait de déclaration d'effets indésirables sur la plateforme Recann et aucun patient n'a arrêté le traitement du fait d'effets indésirables.

Les patients atteints de douleurs neuropathiques du CHRU de Tours n'ont pas déclaré d'effets indésirables importants (aucun n'a fait l'objet d'une déclaration sur la plateforme Recann).

▪ **Discussion :**

Limites et biais :

Lors de ce recueil de données, il a été fait un état des lieux de l'expérimentation de l'utilisation du cannabis médical en région Centre-Val de Loire.

Cette expérimentation qui est en cours ainsi que l'évolution du traitement par cannabis médical ont pu fausser nos résultats.

En effet les nouveaux hôpitaux et les nouvelles officines dispensatrices qui vont dans un futur proche commencer la dispensation fausse le nombre de patients qui auraient pu être inclus dans ce recueil de donnée.

Les douleurs neuropathiques étant des douleurs chroniques, pouvant évoluer dans le temps, l'histoire naturelle de la douleur a pu fausser le ressenti des patients.

Des biais liés au recueil de données et à l'expérimentation sont à noter :

- L'effet Hawthorne doit être pris en compte. Le patient répond mieux au traitement car il sait être le sujet de l'expérimentation.
- L'effet placebo qui consiste à attribuer au traitement un effet bénéfique alors qu'il n'y a pas eu de réels effets biochimiques.
- Le biais d'information survient lorsque les méthodes de collecte des informations sur les participants de l'étude sont insuffisantes. Le fait que le recueil de données n'ait pas été fait de la même façon avec tous les pharmaciens (Google doc, téléphone) a pu entraîner ce biais.
- Le biais de sélection concerne l'expérimentation du cannabis médical de façon générale. Dans le cas d'étude observationnelle, il faut examiner sur quelle base s'effectue le choix des participants. Les patients ont été inclus dans l'expérimentation du fait entre autres de leurs douleurs neuropathiques réfractaires. Mais la question sur la naïveté des patients vis-à-vis du cannabis n'a pas été posée. Au cours du recueil de données il

a été mentionné par certains patients une consommation de cannabis avant le début de l'expérimentation et pour certains une consommation qui s'ajoute au cannabis médical. Cette consommation entraîne une variabilité de réponse et de dosage indéniable.

Cependant, le recueil de données a permis de dégager des observations intéressantes concernant l'utilisation de cannabis médical dans les douleurs neuropathiques.

Les principales observations :

Les observations faites montrent qu'il existe un réel ressenti positif de la part des patients. Ce ressenti s'exprime de plusieurs manières : diminution des douleurs neuropathiques, amélioration du sommeil, du moral, amélioration de la qualité de vie du patient mais aussi diminution ou l'arrêt de certains traitements.

Il aurait été intéressant d'avoir les données du score NPSI avant le début de l'expérimentation et un an après. Mais les difficultés de recueil et de consultation du dossier patient m'ont pas permis de faire cette analyse.

On remarque que les huiles sont les plus utilisées. Les fleurs sont utilisées que lors d'accès de douleur limitant leur utilisation. Cette utilisation est également limitée comme on l'a vu précédemment par les difficultés d'utilisation du dispositif de vaporisation.

En revanche, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves nécessitant un arrêt d'expérimentation ou même une déclaration sur la plateforme ReCann. Seuls certains effets indésirables transitoires notamment digestifs ont été mentionnés.

La première année d'expérimentation a pu soulager certains patients de leurs douleurs quotidiennes et améliorer leur qualité de vie.

Mais le faible échantillon ne permet pas d'affirmer cette tendance, il faudra donc attendre la fin de l'expérimentation nationale

IX Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

9.1 Le pharmacien, expert du médicament

9.1.1 Dispensation des médicaments

La dispensation des médicaments est la première mission du pharmacien.

Le code de la santé publique définit l'acte de dispensation dans l'article R.4235-48 comme l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Lors de chaque délivrance le pharmacien doit vérifier de nombreux points faisant partie intégrante de l'analyse pharmaceutique : la validité de l'ordonnance, la voie d'administration, les posologies, les interactions ou encore les contre-indications.

Depuis quelques années, les pharmaciens voient un fléau grandissant que ce soit en ville ou dans les officines rurales, ce sont les fausses ordonnances. On retrouve de nombreux cas de fausses ordonnances pour des médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques comme la prégabaline, les opioïdes de niveau II et III. Une vigilance particulière doit avoir lieu lorsque les posologies semblent élevées, lorsque les prescriptions émanent de centre hospitalier des grandes villes (notamment Paris ou Marseille, villes principalement touchées par le vol d'ordonnancier) et enfin lorsque le patient se présente sans carte vitale.

Chaque étape de l'analyse pharmaceutique peut conduire à une suspension, modification de la délivrance en concertation avec le prescripteur et dans certains cas un refus de délivrance comme prévu dans l'Article R.4235-61 du CSP.

Le pharmacien engage sa pleine responsabilité dans sa décision (responsabilité pénale, civile et disciplinaire) que ce soit pour la délivrance ou un refus de délivrance.

Les Interventions Pharmaceutiques (IP) sont réalisées lorsque le pharmacien le juge nécessaire à la suite de son analyse pharmaceutique. Comme vu précédemment l'IP permet de lever des doutes sur des problèmes de posologies, d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications. Mais l'IP a aussi pour vocation de permettre la transmission de proposition au prescripteur que ce soit pour des formes galéniques, posologies ou encore recommandations.

Le pharmacien, en tant qu'expert du médicament a un réel rôle à jouer et à continuer de développer au sein de l'exercice interprofessionnel.

9.1.2 Respect du bon usage des médicaments

La prise de médicament doit être faite de manière optimale afin d'en assurer son efficacité. Il est donc important que le patient connaisse les informations nécessaires pour la bonne prise de son traitement.

Le pharmacien dispensera de nombreux conseils associés, notamment pour la délivrance de certains médicaments utilisés dans le cas de douleurs neuropathiques.

- La lidocaïne

Dans le cas d'utilisation de patch transdermique à la lidocaïne (patch Versatis®), le patient doit respecter la pose du dispositif transdermique.

L'emplâtre doit être appliqué sur une peau saine et non irritée, sur peau non rasée (il est possible de couper les poils s'ils sont longs aux ciseaux).

Les patchs peuvent être découpés à la taille requise avant d'enlever le film protecteur.

Le ou les patchs seront laissés en place pendant maximum 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de ou des emplâtres suivants.



Figure 69 : Mise en place du patch Versatis ®

Après utilisation, le patch contient encore de la lidocaïne. L'emplâtre usagé doit donc être plié en deux par la moitié du côté adhésif afin que la couche autoadhésive ne soit pas à l'extérieur, puis le jeter. Il est préférable de remettre les patchs usagés dans leurs emballages et de les rapporter à la pharmacie afin de procéder à leur destruction. On limite ainsi l'exposition des enfants à des surdosages accidentels.

▪ Le fentanyl

Les patchs de Fentanyl, un opioïde fort de palier 3, peuvent être prescrit dans le cadre de douleurs neuropathiques, malgré qu'ils ne soient pas référencés dans les recommandations.

Les patchs de Fentanyl sont à poser sur une peau propre et sèche. Les patchs peuvent être appliqués sur une partie plane du haut du corps ou sur les bras pour

les adultes. Le patch ne doit pas être appliqué deux fois de suite au même endroit.

La quantité de Fentanyl est suffisante pour une durée de 3 jours, le patch doit donc être enlevé et changé toutes les 72 heures.

Afin de ne pas oublier le remplacement, conseiller au patient de noter le jour, la date et l'heure de l'application du patch. Pour aider le patient, un tableau d'application et de changement est disponible :

Application du patch le		Changement de patch le
Lundi	⇒	Jeudi
Mardi	⇒	Vendredi
Mercredi	⇒	Samedi
Jeudi	⇒	Dimanche
Vendredi	⇒	Lundi
Samedi	⇒	Mardi
Dimanche	⇒	Mercredi

Figure 70 : Aide à l'application des patchs de Fentanyl

Lors du retrait du patch, celui-ci doit être replié en deux sur lui-même et remis dans le sachet d'origine (le patch pouvant encore contenir du Fentanyl). A ce moment, vérifier la peau afin de voir d'éventuels effets indésirables locaux.

Les patchs usagés seront remis au pharmacien afin de les éliminer sans danger.

Pour les comprimés, plusieurs formes galéniques peuvent coexister au sein d'une même ordonnance. En tant que garant du bon usage des médicaments, le

pharmacien expliquera la différence entre les formes à libération immédiate, prolongée ou modifiée.

Ces différentes formes galéniques ont une utilité dans la gestion de la douleur, permettant une action rapide (pour les formes LI) ou plus longue (forme modifiée ou LP) et ont l'avantage de diminuer le nombre de prises.

Il est important que le patient ait ces notions afin de respecter un intervalle entre 2 prises correcte et de limiter la survenue d'effets indésirables

Il est recommandé de prendre les comprimés de façon régulière et aux mêmes heures chaque jour.

Si le patient oublie de prendre une dose, il est recommandé de la prendre dès que possible sauf si celle-ci se situe au moment de prendre la suivante. Il ne faudra pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

En règle générale il est possible de prendre un comprimé oublié :

- Lorsque l'oubli est inférieure à 12 heures pour une prise quotidienne.
- Lorsque l'oubli est inférieur à 6 heures pour une prise biquotidienne

9.1.3 Gestion des effets secondaires

Les médicaments sont tous sources de potentiels effets secondaires. Les effets secondaires sont doses-dépendants mais également patient-dépendants.

Il convient donc qu'à chaque délivrance notamment lorsque c'est une initiation de traitement d'informer le patient, afin de les anticiper.

Comme vu précédemment dans la partie V, les différents médicaments utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques sont sources de potentiels effets indésirables.

Les patchs (Lidocaïne et Capsaïcine) présentent des effets secondaires principalement locaux : rougeur, brûlure, irritation démangeaison.

La pose sur une peau lésée ou avec des vésicules (à la suite d'un zona) est contre-indiquée puisque source d'augmentation des effets secondaires avec possiblement des réactions allergiques.

Les antiépileptiques et antidépresseurs ont une action centrale, de ce fait ils sont à l'origine de sensation de vertiges, somnolence mais également de nausées et vomissements. Une instauration par palier est vivement recommandée et à adapter selon la tolérance du patient.

Il est vivement conseillé de faire une analyse pharmaceutique avec les données du patient, du dossier pharmaceutique et de l'ordonnance présentée. En effet plusieurs effets indésirables peuvent s'additionner notamment s'il y a la prise d'antalgiques de palier II ou III.

En ce qui concerne les médicaments antalgiques de palier II ou III, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, vomissements, la constipation, la sédation.

Les posologies sont à adapter selon l'efficacité et la tolérance du patient. Il n'y a pas de posologies maximales en ce qui concerne les médicaments antalgiques de palier III.

Cependant le risque d'addiction est bien présent, les réglementations évoluent afin de limiter les consommations excessives. La prescription est réglementée pour la prégabaline, le tramadol et les antalgiques de palier III. La consultation est importante dans ces traitements afin d'éviter au maximum le mésusage.

Le pharmacien doit prendre le temps d'expliquer les instaurations des traitements, et les posologies progressives afin de limiter la survenue d'effets secondaires.

Lorsqu'il y a changement de thérapie ou arrêt du médicaments le pharmacien prendra également le temps d'expliquer l'arrêt progressif afin de limiter les symptômes de sevrage lié à certaines molécules.

L'anticipation et la prévention des effets indésirables permet *in fine* à une meilleure tolérance et observance du patient, elles sont donc primordiales au moment de la chaque délivrance.

9.2 Adhésion thérapeutique du patient et observance

L'adhésion au traitement est un élément important dans la réussite et l'efficacité du traitement. Une bonne compliance du patient permet une meilleure efficience.

L'observance désigne le comportement, la manière dont un patient suit ou ne suit pas une prescription médicale.

Dans la plupart des cas, le manque d'observance est dû : à un défaut d'information, la survenue d'effets indésirables, un traitement mal adapté.

L'observance concerne bien évidemment la prise des médicaments (dose, horaire, durée de traitement) ainsi que les recommandations médicales (règles hygiéno-diététiques, suivi biologique).

Les patients souffrant de pathologies chroniques ont un profil d'observance qui décline au cours du temps.

Afin d'aider les patients dans leur adhésion et observance au traitement, il peut être fait un état des lieux via le questionnaire de Morisky :

Questionnaire de Morisky sur le respect du traitement (4 questions)		
<i>(Cochez une seule réponse par question)</i>		
	<i>Oui</i>	<i>Non</i>
1. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement pour (nom de la maladie), arrêtez-vous parfois de le prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 71: Questionnaire de Morisky en 4 questions (195)

Le questionnaire est composé de 4 questions. Une réponse par un « OUI » vaut 1, une réponse par « NON » vaut 0. En faisant la somme des 4 questions, on obtient :

- Un score final qui est égal à 0 : bonne observance du patient
- Un score final compris entre 1 et 2 : moyenne observance du patient
- Un score final compris entre 3 et 4 : mauvaise observance du patient.

Ce questionnaire permet rapidement de repérer les patients inobservants afin de pouvoir améliorer leur observance.

Plusieurs solutions existent pour aider à rendre plus observant le patient. Le pharmacien a tout un rôle jouer dans l'adhésion et l'observance du traitement par le patient, celui-ci passe par une écoute active, l'apports d'informations et de connaissances pour le bon suivi du traitement.

Plusieurs sources d'informations fiables sont facilement accessibles pour le pharmacien : fiches de l'Omédit Centre-Val de Loire, les recommandations et référentiels de la SFETD mais également le pharmacien a la possibilité de continuer de se former via un diplôme universitaire « formation des professionnels de santé à la prise en charge de la douleur ».

9.2.2 Les causes de mauvaise observance

Les patients ont un très bon taux d'adhésion au traitement au moment de l'initiation. Mais au fil du temps il est rapporté des oublis (par inadvertance ou manque de rigueur), une non-prise délibérée du fait d'un traitement pas toujours bien compris.

Les patients rapportant des oublis fréquents expriment des difficultés de prise, d'effets indésirables et de manque de compréhension du traitement.

Les oublis représentent 30% des causes d'inobservance et sont donc la première cause de mauvaise observance. L'évaluation des oublis peut se faire en partie par rapport aux dates des renouvellements à la pharmacie, ou en posant la question au patient s'il reste certains des médicaments.

Plusieurs facteurs peuvent également rentrer dans la course de l'inobservance.

Selon l'état psychologique du patient l'observance peut être caduque.

A la découverte et l'annonce de la pathologie le patient va consciemment ou inconsciemment passer par un cheminement menant à l'acceptation (colère, rejet, tristesse/ dépression). Ces différentes étapes doivent être respectées afin d'amener le patient vers l'acceptation de sa maladie amenant à l'adhésion de la prise en charge.

On sait qu'une baisse de moral pouvant amener à une déprime est un facteur de mauvaise observance avec une baisse de la motivation « d'aller vers le mieux ».

L'âge du patient est une donnée importante dans l'observance.

Les jeunes patients / adolescents souffrant de douleurs neuropathiques ont bien souvent des difficultés sur l'acceptation de leur maladie. Ils ont une conduite à risque avec leurs traitements, soit en refusant de les prendre soit en les prenant de façon inadaptée.

Chez la personne âgée, la sédentarité, l'isolement sont des sources d'inobservance. Les patients âgés seront donc à surveiller attentivement pour limiter la mauvaise observance et le mésusage surtout lors de poly-pathologie et de traitement complexe.

Enfin des facteurs liés aux traitements et à la pathologie sont rapportés par les patients.

La difficulté de prise, la complexité, et le délai d'action du traitement sont sources d'oubli ou de confusion entre les différentes molécules. La crainte et ou la survenue d'effets indésirables sont une cause de non prise et d'arrêt du traitement par le patient.

Pour terminer avec les différentes causes de mal-observance et de mauvaise adhésion au traitement, on retrouve la pathologie et notamment son vécu par le patient. Les douleurs neuropathiques doivent être acceptées par le patient. Certains patients refusant leur diagnostic refusent alors la prise de traitement. L'estime de soi est également frappée avec la peur du regard des autres.

9.2.3 Vers une meilleure observance

Lors de la délivrance des médicaments, l'une des missions du pharmacien est de s'assurer de l'observance maximale de ses patients. Lorsque

le pharmacien le juge nécessaire, il a la possibilité de proposer différentes solutions au patient.

Plusieurs solutions sont disponibles pour pallier les oublis éventuels du traitement. Il peut donc être proposé l'utilisation de pilulier. Certaines pharmacies sont même aptes à préparer les piluliers à la demande du patient. Si l'inobservance est liée à une incompréhension de prise de traitement, un plan de prise (Figure 72) complet peut être réalisé par le pharmacien avec le patient. Il est important que le patient se sente acteur dans sa prise en charge. Il ne faudra pas hésiter à adapter au mieux la prise du traitement aux habitudes de vie du patient selon la facilité de prise, les cinétiques des différentes formes galéniques et des voies d'administration.

Médicament	Dosage	A quoi ça sert ?	Vous devez prendre votre médicament :					
			au Lever	au Petit Déjeuner	au Déjeuner	à 16h	au Dîner	au Coucher

Figure 72 : Exemple de schéma posologique pour l'aide à la prise du traitement

Enfin de nouveaux outils sont disponibles et peuvent être proposé au patient : alerte sur le téléphone, application sur le smartphone comme MediSafe ® ou TOM ®

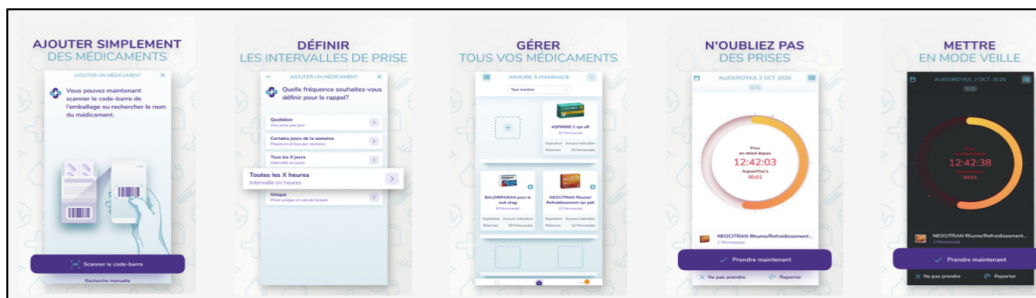


Figure 73 : Captures d'écran de l'application TOM ®

Le pharmacien doit toujours avoir en priorité l'amélioration de l'observance et la compréhension du traitement par le patient. Il faut donc arriver à transmettre des informations claires et précises sur la prise et l'utilité des traitements, en s'adaptant au patient.

La vulgarisation et la reformulation doivent être des outils que le pharmacien doit utiliser, le pharmacien pourra également inciter le patient à poser des questions afin d'être certain de sa compréhension.

Les douleurs neuropathiques sont bien souvent traitées par un traitement de fond (antidépresseurs, antiépileptiques) mais il se peut que le patient ait recours à des traitements dit « de crise » à base d'antalgique et morphinique à libération immédiate. Il faudra s'assurer de la bonne compréhension du traitement pour un bon usage.

Il semble important de noter sur les boîtes les bonnes règles de prise en plus de le répéter oralement à chaque délivrance. L'apprentissage par répétition des messages est une clé de la bonne observance.

Afin d'aider le patient, il est important de l'encourager et de le rendre pro-actif dans sa prise en charge.

Le pharmacien fera attention de ne pas noyer le patient dans toutes les informations qu'il lui donne, pouvant amener à un risque de confusion et de

non-prise ou d'arrêt du traitement. Il faut donc savoir hiérarchiser les informations.

Le pharmacien doit pouvoir évoluer dans un cadre de confiance entre lui et le patient, afin d'en acquérir son adhésion.

Le pharmacien doit être disponible pour répondre aux interrogations du patient et faire preuve d'empathie dans sa pratique professionnelle.

La douleur neuropathique est une pathologie complexe, une prise en charge globale permet d'en diminuer les symptômes et les retentissements négatifs sur la vie du patient.

Cependant les difficultés d'accès au soin, la désertification médicale ou encore le manque de confiance dans les thérapies allopathiques proposées amène le patient vers de nouvelles thérapies.

Les patients vont alors se tourner vers l'homéopathie, la gémmothérapie, la micronutrition, la phytothérapie ou l'aromathérapie. Toutes ces médecines alternatives peuvent être en partie bénéfique comme néfaste pour le patient. Notamment si celui-ci se documente sur internet, en consultant des sites dit « grand public » sans fondement ni recherche scientifique pouvant lui faire courir un danger pour sa santé.

Le recours aux Pratiques Non Conventionnelles A Visée Thérapeutique (PNCAVT) est devenu de plus en plus fréquent. Si la maladie est un point d'entrée facile pour les mouvements à caractère sectaire, **toute dérive thérapeutique n'est pas forcément sectaire.**

Cependant toute méthode entraînant le retard de la prise en charge du patient, prétextant l'inutilité des traitements conventionnels et essayant de faire adhérer le patient à de nouvelles croyances ou modes de pensée, entraîne une dérive thérapeutique.

Le pharmacien d'officine a ici un grand rôle à jouer d'information, de sensibilisation et d'accompagnement du patient afin de garantir son bien-être (196).

Les médecines complémentaires disponibles à l'officine :

- **L'homéopathie**

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui repose notamment sur le principe de similitude (du grec homoios « semblable » et pathos « maladie »), c'est-à-dire soigner par ce qui est semblable à la maladie. Elle consiste en effet, en l'administration à des doses très faibles ou infinitésimales, de substances susceptibles de provoquer, à des concentrations différentes, chez l'homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade. (197)

Elle repose sur 3 principes fondamentaux : la similitude, l'infinitésimalité et le principe d'individualisation.

L'homéopathie présente quelques avantages : elle n'est pas source d'effets indésirables, n'entraîne pas d'interaction médicamenteuse et le sur-dosage est inexistant.

En revanche le remplacement de médicaments allopathiques par de l'homéopathie peut interférer de façon préjudiciable sur l'évolution des pathologies et donc sur la santé du patient.

Ci-dessous sont présentées quelques souches homéopathiques disponibles et pouvant être conseillées en complément (sans remplacer la prise en charge établie par les médicaments allopathiques). (198)

Selon les différents ressentis de douleurs, les souches homéopathiques utilisées varieront :

- **Douleur irradiée** : ressentie à distance de l'endroit où elle prend son origine.
- **Douleur projetée** : ayant son origine dans un organe profond et ressentie dans les zones cutanées ayant la même innervation sensitive (= rapportée, référée)
- **Douleur cordonale** (définie comme une brûlure avec hyperpathie, c'est-à-dire de sensibilité exagérée à la douleur, provoquée par la lésion du faisceau spino-thalamique dans son trajet dans le cordon antérolatéral)

En exemple, quelques souches et leurs indications : (198)

- Hepar sulfuricum : douleurs atroces sans mesure avec la cause, comme des aiguilles
- Kalium carbonicum : douleur piquante et lancinante
- Phosphorus : douleurs brûlantes localisées
- Sanguinaria canadensis : Remède de migraine.
- Belladonna : douleur d'apparition brusque, battantes, et brûlantes
- Argent nitricum : névralgie

▪ La Micronutrition

« La micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de la personne, par une alimentation diversifiée, saine, associée, si besoin, à une complémentation personnalisée. »

La micronutrition a pour but de corriger les déficits secondaires à une alimentation inadaptée aux besoins de l'individu. C'est une approche individuelle. (199)

L'objectif de la micronutrition est, au travers de régimes alimentaires adaptés et si besoins de complémentations, d'améliorer les symptômes, d'espacer les crises ou encore d'améliorer l'efficacité des traitements notamment dans le cas d'états inflammatoires chroniques.

La micronutrition a prouvé dans de nombreuses études son impact dans les maladies telle que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le psoriasis qui sont toutes des maladies multifactorielles.

Plusieurs laboratoires spécialistes de micronutrition permettent de répondre aux besoins du patient souffrant de douleurs chroniques à l'officine.

- Le laboratoire Pileje ® commercialise un complément à base de palmitoylethanolamide (PEA). Le PEA est un endocannabinoïde qui présente des actions neuro-protectrices, anti(neuro)inflammatoires et analgésiques. L'utilisation du PEA est particulièrement intéressant comme anti-douleur car il ne présente pas d'effets secondaires, pas d'accoutumance, pas de dépendance et pas d'interaction médicamenteuse.

▪ **La phytothérapie**

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. Les huiles essentielles sont considérées comme des "préparations" à base de plantes. (Art. L. 5121-1, 16° CSP)

L'histoire de la médecine par les plantes se confond avec celle de la médecine tout court. A partir du XIXe siècle, débute l'isolement de principe actif à partir de plants (opium, digitale, quinine). Le premier exemple de plante utilisé dans

le traitement des douleurs chroniques et neuropathiques est bien évidemment le *Cannabis sativa*.

Les médicaments à base de plantes sont particulièrement exposés à un mauvais usage (surdosage, interaction médicamenteuse) du fait de leur nature et leur statut. Les conseils retrouvés sur les sites internet lambda et la vente de médicaments à base de plante (complément alimentaire) sur ces sites sont à proscrire. La sensibilisation à l'utilisation (ou à la non-utilisation) de plante débute au comptoir.

Très peu d'études sont disponibles sur l'utilisation de plante dans les douleurs neuropathiques. On retrouve une étude sur Cochrane® qui réunit en fait deux études. Celles-ci ont comparé des médicaments à base de plantes médicinales (muscade ou millepertuis) à un placebo et ont permis de continuer à utiliser des analgésiques. (200) Les résultats de cette étude n'ont pas été probants, il n'y a pas eu de réduction de l'intensité de la douleur que ce soit en réponse à la muscade ou au millepertuis.

Millepertuis, *Hypericum perforatum* L, (Famille des Hypéricacées)

Les sommités fleuries du millepertuis sont communément utilisées en phytothérapie que ce soit en usage interne ou externe. Le millepertuis compte de nombreuses propriétés : anti-inflammatoire, anti-oxydante ou encore action antidépressive. Son utilisation peut se faire par voie interne ou externe.

Le millepertuis doit être utilisé avec prudence puisque c'est une plante source de nombreuses interactions médicamenteuses puisqu'elle est inductrice enzymatique des cytochromes CYP3A4 et CYP3A5 (dû à l'hyperforine). Ces interactions sont à prendre en compte dès lors que les posologies sont supérieures ou équivalentes à 1mg d'hyperforine par jour. Le risque possible de diminution de l'efficacité de certains médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques (avec l'amitriptyline (201) ou avec la méthadone (202)) est à prendre en compte. Il faut également prendre en compte le risque de syndrome

sérotoninergique (sensation de malaise avec angoisse, hyper sudation, frissons et tachycardie) avec la venlafaxine (203). En effet le millepertuis inhibe la recapture des neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine. Pris conjointement avec les IRSNA, il peut générer un syndrome sérotoninergique.

L'utilisation du millepertuis doit se faire avec extrême prudence et est à déconseiller dès lors qu'il y a un traitement en place sans consultation des éventuelles interactions médicamenteuses (consultation du site Hédrine® par exemple (204)).

Plusieurs plantes à visée sédatives et analgésiques sont disponibles et peuvent être proposées aux patients :

Valériane, *Valeriana officinalis*, (Familles des Valérianacées)

La partie souterraine de la valériane est riche en principes actifs (sesquiterpènes, cétones, aldéhydes et iridoïdes) expliquant ses différentes actions. La valériane agit sur l'ensemble des paramètres du sommeil qu'elle améliore (inductrice de sommeil, et sédative). Elle possède une activité anxiolytique et antidépressive.

Elle est également une plante de choix lors des contractures musculaires.

La valériane peut s'utiliser en décoction, infusion, extrait et se retrouve dans de nombreux compléments alimentaires seule ou en association (Euphytose®, Phytocalm®). Son action est progressivement croissante et peut nécessiter 2 à 4 semaines de prise.

Enfin la valériane est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans.

Le pavot de Californie, *Eschscholtzia californica* Cham, (Famille des Papavéracées)

Les parties aériennes du pavot de Californie sont riches en alcaloïdes qui agissent particulièrement sur les difficultés d'endormissement. Cette plante à visée sédative comporte également une action analgésique légère et une action anxiolytique.

On la retrouve sous forme d'infusion, ou au sein de complément alimentaire.

D'autres plantes à visée sédatives peuvent également être utilisés comme la passiflore ou la mélisse.

Enfin des plantes contenant des dérivés salicylés peuvent être employées comme :

La Reine des prés, *Filipendula ulmaria* (L) Maxim. (Famille des Rosacées)

La reine des prés est une plante anti-inflammatoire bien connue. Ses sommités fleuries riches en dérivés d'acide salicylique ont une action anti-inflammatoire et antalgique.

Le Saule, *Salix alba* L, (Famille des Salicacées)

Les écorces et la tige du saule contiennent également de nombreux dérivés d'acide salicylique avec donc une très bonne action anti-inflammatoire. Le saule montre de très bons résultats dans les douleurs lombaires chroniques.

On retrouve la reine des prés et le saule sous forme d'extrait sec sous forme de gélule à répartir au cours de la journée. Plusieurs précautions d'emploi sont à prendre en compte avec ces deux plantes.

L'utilisation de ces plantes est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'aspirine (205) et ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, lors d'asthme, au troisième trimestre de la grossesse, chez l'enfant et en cas d'IR et ou IH.

D'autres plantes sont intéressantes mais sont non disponibles en France :

Pavot somnifère, *Papaver somniferum* L,

Le pavot somnifère ou officinale appartient à la famille des Papavéracées. La culture du pavot permet à l'heure actuelle en France de produire de l'opium ainsi que de la morphine. Classé comme stupéfiant, on ne peut le retrouver dans les produits de phytothérapie quelle que soit la forme galénique (gélule, tisane, extrait de plante standardisé).

Piment de Cayenne, *Capsicum annuum* L. (Famille des Solanacées)

Son fruit est utilisé dans le traitement des algies, des douleurs neurogènes en voie externe exclusivement.

Les capsaïcinoïdes agissent au niveau des récepteurs de la douleur, induisent une sensation de chaleur de la peau et des muqueuses liée à une vasodilatation réflexe.

On les retrouve en forte concentration sous forme de capsaïcine dans la spécialité Qutenza ®.

Le piment de Cayenne n'est pas retrouvé en vente libre sous forme de crème en France. Il existe des spécialités mais non commercialisées comme Zostrix ®. On retrouve en revanche d'autres piments comme le piment de Jamaïque (Baume Aroma ®) ou le piment rouge (RED PEPPER PULP® crème).

▪ **L'aromathérapie**

L'aromathérapie est la science qui consiste à soigner avec les Huiles Essentielles (HE).

Les substances actives des huiles essentielles peuvent induire un risque d'effets indésirables graves consécutifs à une utilisation non adaptée et non contrôlée.

- l'utilisation des huiles essentielles chez la femme enceinte et chez l'enfant nécessite un avis médical préalable particulièrement lorsqu'elles sont utilisées par voie orale ;
- les huiles essentielles présentent un risque accru de toxicité en cas de mésusage : respectez les consignes d'utilisation.

L'engouement croissant des patients pour l'aromathérapie en justifie sa mise en garde.

Les 5 huiles essentielles décrites succinctement ci-dessous sont celles pouvant être utilisées/ conseillées dans certaines douleurs.

Certaines huiles (15 huiles essentielles) ont un rapport bénéfice/risque négatif dont la vente est réservée aux pharmaciens. Elles ne sont disponibles que dans le circuit pharmaceutique en raison de leurs propriétés neurotoxiques (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), phototoxiques (rue) ou cancérigènes (sassafras).

Autrement dit, les autres huiles essentielles sont en vente libre dans les commerces ou sur Internet entraînant un risque de malfaçon et de falsification, mais entraînant également le risque de mauvais usage par le patient s'il n'est pas correctement conseillé. (206)

Menthe poivrée, *Mentha piperita* L.

Les parties aériennes de la menthe poivrée sont utilisées dans de nombreuses indications. Son action anti-migraineuse est réputée fiable en application locale.

L'effet antalgique provient d'une vasoconstriction sous cutanée intense, rapidement perceptible (action du menthol, du menthone, et de l'acétate de menthyle).

L'HE de menthe poivrée peut s'utiliser seule ou en association avec la lavande en voie locale.

La menthe poivrée est une HE neurotoxique et abortive elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante et chez l'enfant de moins 7ans. Elle est déconseillée chez les patients épileptiques. (207)

Lavande vraie, *Lavandula angustifolia* ou *vera*:

La lavande est une plante communément utilisée en aromathérapie (utilisation de sa fleur). Son HE d'innocuité parfaite, est caractérisée par une très bonne tolérance et d'efficacité.

Dans les douleurs, on retient plusieurs modes d'action : antalgique (avec une action sur les récepteurs muscariniques, opioïdes et dopaminergiques) ainsi qu'une action anti-inflammatoire. La lavande a également une action en tant qu'anesthésique local avec le linalol qui réduit le temps d'ouverture des canaux ioniques (blocage des canaux sodium et calcium). (207)

L'HE de lavande peut être utilisée seul ou en association notamment lorsque l'on craint l'effet irritant de certaines huiles essentielles.

HE Gaulthérie couchée, *Gaultheria procumbens* L

Les feuilles de gaulthéries utilisées pour faire les huiles essentielles, proviennent de petits arbrisseaux d'Amérique du Nord.

L'huile essentielle de gaulthérie est communément employée pour son action anti-rhumatismale et antalgique. On la retrouve fréquemment dans des complexes d'huiles essentielles pour lutter contre les douleurs articulaires et musculaires.

L'HE de gaulthérie est composée à 99% de salicylate de méthyle. La pénétration de cet ester à travers la peau est très intense. Son utilisation seule ou en association en massage est possible. Bien connue des sportifs, elle a une bonne action sur les tendinopathies et les crises douloureuses articulaires.

L'association avec d'autres huiles essentielles n'est pas toujours possible, elle est même déconseillée avec l'huile essentielle de menthe, girofle et lavande. (196)

La gaulthérie a une action anti-coagulante et sera à éviter lors d'association avec des médicaments anti-coagulant.

HE Basilic tropical, *Ocimum basilicum*.

Le basilic est une herbe annuelle aux feuilles odorantes utilisées avec les sommités fleuries pour en faire de l'huile essentielle.

Le chémotype tropical est composé en grande quantité de méthylchavicol, de monoterpénols et d'ester. Ses propriétés chimiques lui confèrent de nombreuses actions : antalgique, anti-inflammatoire ou encore neurorégulatrice. (207)

Pour son action antalgique, elle sera utilisée en association avec la gaulthérie par exemple.

Un exemple d'association d'huiles essentielles pouvant être proposée dans le cas de névralgie avec irradiations douloureuses : (207)

- HE de menthe poivrée : 1 grammes
- HE de Girofle : 1 grammes
- HE de Lavande vraie : 3 grammes
- HE de térébenthine naturelle extraite de résine de pin maritime : 2 grammes
- Crème hydrolipidique : QSP 100 grammes

A utiliser en massage 2 à 4 fois par jour.

9.3 Place du pharmacien et nouvelles missions dans le réseau de soin.

D'autres outils se développent largement en officine, il s'agit par exemple du bilan de médication partagé. Ce bilan permet de convier les patients éligibles à une rencontre avec le pharmacien dans un espace de confidentialité pour évoquer sa pathologie et son traitement.

Les patients éligibles au bilan de médication sont (selon l'avenant 19 de la convention nationale)

- les **patients de plus de 65 ans polymédiqués** ayant au moins 5 molécules ou principes actifs prescrits, pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à 6 mois.

Étant donné les évolutions du métier de pharmacien, on tend à penser que les critères d'éligibilité seront élargis dans les années futures.

Lors de l'entretien il sera fait le point sur plusieurs choses :

- Faire la connaissance du patient, son mode de vie et ses activités et connaître ses motivations
- Le niveau de compréhension de la pathologie et du traitement
- Le niveau d'observance du patient
- Les difficultés du patient que ce soit pour la prise de traitement ou dans sa vie quotidienne
- Mais également il permet de recueillir les interrogations du patient ; les besoins et attentes.

Au cours d'une première rencontre les différents points ci-dessus seront abordés. Le but des entretiens pharmaceutiques est d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient notamment dans un contexte de déserts médicaux. Le pharmacien accueille le patient avec bienveillance et fait preuve d'empathie afin d'installer un dialogue et une confiance dans cette relation entre professionnel de santé et malade.

Dans un deuxième temps le pharmacien fera l'analyse de cette rencontre, en recueillant les différentes données du patient (âges, sexe, poids), les données d'analyse biologiques, les données cliniques et les historiques de délivrance selon le DP. Certaines données ne sont malheureusement pas encore accessibles ou difficilement accessibles au pharmacien d'où l'intérêt de continuer à développer le lien hôpital-ville.

Le pharmacien se penchera sur les difficultés du patient afin de lui apporter des solutions qui lui seront exposés au cours d'un second entretien. Une expertise pharmaceutique clinique minutieuse sera faite. Puis si besoin d'éventuels changements de traitement, alors un échange avec le médecin référent est obligatoire avant toute modification. Les modifications peuvent concerner une mauvaise tolérance, des difficultés de prise (adaptation des formes galéniques) ou des contre-indications liées au patient.

Au cours d'une seconde rencontre, le pharmacien proposera différentes solutions aux difficultés du patient, que ce soit dans la gestion des médicaments ou de sa vie quotidienne. Les propositions pour les traitements comme vu précédemment peuvent être : l'élaboration d'un schéma posologique, la création de pilulier, ou d'application sur smartphone.

En ce qui concerne les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne du patient, le pharmacien peut proposer des dispositifs et matériel d'aide à domicile mais aussi de l'orienter si besoin vers un kinésithérapeute ou ergothérapeute si ce n'est pas déjà le cas.

Le pharmacien répondra aux différentes questions que le patient se pose, et effectuera des recherches s'il ne connaît pas la réponse.

Des conseils seront donnés pour la gestion des effets secondaires et leur prévention. Les Règles hygiéno-diététiques seront rappelées. L'automédication est à proscrire puisqu'il peut exister des risques d'incompatibilité avec le traitement.

Le bilan permet de transmettre les connaissances aux patients afin qu'il soit acteur dans la prise en charge de sa maladie. Les douleurs neuropathiques font partie des pathologies avec une prise en charge pluridisciplinaire. Le pharmacien complète alors l'équipe de professionnel de santé faisant partie de cette prise en charge avec les médecins, psychiatres, psychologues, kinésithérapeutes, infirmiers, diététiciennes.

Enfin le pharmacien permet d'orienter s'il le juge nécessaire, le patient vers des associations de patient (Association Francophone pour vaincre les Douleurs par exemple), permettant le partage des expériences ou encore vers des ateliers d'Éducatons Thérapeutique Patient (ETP). De nombreux ETP peuvent être proposé au patient selon l'étiologie de leurs douleurs neuropathiques. On trouve sur le site de l'Agence Régional de Santé (ARS) Centre-Val de Loire la liste des ETP 2022 : des ETP douleurs et SEP, douleurs et diabète, « bien vivre avec ma lombalgie chronique »

Les objectifs de ces bilans sont d'améliorer l'observance et l'adhésion des patients. De les aider à améliorer leur qualité de vie et ainsi de valoriser la relation patient-pharmacien en renforçant le rôle de conseiller du pharmacien et de son expertise des médicaments.

9.4 Éducation thérapeutique

Les programmes d'éducation thérapeutique patient (ETP) se développent un peu plus chaque année, notamment dans le cadre de neuropathies périphériques inflammatoires.

Ces programmes développés le plus souvent par les CHRU répondent aux exigences définies par les autorités de santé et ont pour but de favoriser l'acquisition de compétences dont les malades ont besoin pour mieux appréhender leur pathologie et améliorer leur qualité de vie.

L'ETP s'inscrit complètement dans la démarche de prise en charge globales et pluri-disciplinaire des douleurs neuropathiques. Les programmes d'ETP s'inscrivent dans la loi de santé HPST *Hôpital, patient, santé, territoires* de 2009.

L'ETP est définie comme par la HAS comme « un processus continu, dont le but est d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. »

Les programmes d'ETP doivent être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de deux professions différentes après validation par l'ARS. Ils sont coordonnés par un médecin qui met également en place le programme.

Ces programmes sont élaborés avec une équipe de professionnel de santé apportant leurs expériences et leurs connaissances : médecin, pharmacien, infirmier, diététicien ou même patient expert. Pour être membre de cette équipe, le professionnel de santé doit être formé à l'ETP à hauteur de 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques afin d'acquérir des compétences relationnelles ; pédagogiques et d'animation ; méthodologiques et organisationnelles ainsi que biomédicales et de soins.

Un programme d'ETP se déroule en plusieurs séances, certaines facultatives selon le besoin du patient, et ont pour but de faire : (208)

- Connaître et comprendre les mécanismes de la maladie,
- Connaître et comprendre les traitements et leurs modes d'administration, et contribue à l'acquisition de compétences d'auto-soins
- Connaître et comprendre la place de l'activité physique adaptée et de la rééducation
- Connaître, comprendre et appréhender l'impact psychologique de la maladie

- Connaître et comprendre les aménagements matériels ou encore les droits et prestations sociales possibles
- Ainsi que répondre à toutes les questions et besoins exprimés par les patients

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie.

Chaque programme est différent et les séances sont également spécifiques à chaque programme. Dans un premier temps sera réalisé un bilan éducatif partagé visant à évaluer avec le patient et mettre en évidence ses besoins. Selon ses besoins des ateliers lui seront proposés afin de définir un programme personnalisé d'ETP. Chaque atelier répond à une thématique (bien souvent besoins exprimés par les différents patients du programme) et contient des objectifs pédagogiques précis. Il peut se dérouler de manière individuelle durant 30-40min ou collective durant au maximum 2 heures.

A la fin du programme, une évaluation finale individuelle est réalisée. Elle permet de faire le point avec le patient sur ce qu'il a compris, ce qu'il a acquis et ce qui reste à acquérir.

Exemples de thématiques abordées au cours des programmes ETP des douleurs neuropathiques :

- Comprendre la maladie et le vocabulaire lié
- Connaître les différents traitements et leurs effets
- Connaître les biothérapies / les traitements innovants
- Appréhender les thérapies non médicamenteuses (sophrologie, hypnose, acupuncture)
- Savoir gérer les effets indésirables des traitements
- Gérer sa fatigue et sa douleur
- Organiser sa vie quotidienne / Aménager son environnement

- Connaître et appliquer une activité physique adaptée à ses symptômes
- Rôle de la médecine physique et de la rééducation fonctionnelle
- Partager, échanger avec d'autres malades / Rôle des associations

L'évolution de la pratique officinale est permanente. Celle-ci a encore été prouvée au cours de cette crise sanitaire qui nous frappe depuis 2 ans maintenant.

L'implication du pharmacien dans la prise en charge du patient passe également par les nouvelles missions qui lui sont confiées.

De ce fait, l'enseignement doit suivre ces évolutions afin de préparer les futurs pharmaciens à leur métier. Les facultés de pharmacies ont commencé ce remaniement avec une formation initiale incluant les nouvelles missions. Mais beaucoup reste à faire, notamment dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire et le partage d'enseignement interprofessionnel.

L'adaptation et l'implication des officines est permanente. Que ce soit au sein de cette période si particulière de crise sanitaire que dans l'évolution des thérapeutiques.

L'implication des officines volontaires pour l'expérimentation du cannabis à visée médical souligne la volonté des pharmaciens à être pro-actifs dans l'avenir médical.

Le pharmacien a toute sa place et un rôle à jouer dans la mise à disposition du cannabis médical au sein de cette expérimentation. Que ce soit pour le suivi de la dispensation, le suivi des patients, le suivi de l'efficacité du traitement ainsi que le suivi des effets indésirables (pharmacovigilance et addicto-vigilance), le

pharmacien participe au recueil de ces données. Ces remontées sur l'efficacité et la sécurité des médicaments à base de cannabis médical seront vectrices d'avancées médicales.

X Conclusion

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques complexes. Cette complexité s'explique en premier lieu du fait de leurs nombreuses étiologies et également de par leur physiopathologie.

La compréhension de leur physiopathologie a incontestablement évolué ces dernières années. Mais les spécificités qui leurs sont propres sont encore nombreuses à découvrir.

La multiplicité des mécanismes physiopathologiques a d'ores et déjà mis en évidence que chaque douleur neuropathique est singulière et qu'un traitement unique est utopique.

La prise en charge doit donc être globale, adaptée pour chaque patient, prenant en compte le ressenti de sa douleur dans son ensemble et de sa réponse au traitement proposé.

Le défi d'aujourd'hui est donc de trouver le traitement approprié à travers l'arsenal thérapeutique disponible.

A travers ce travail de thèse, l'utilisation du cannabis médical dans la prise en charge des douleurs neuropathiques devient une option au sein de la stratégie thérapeutique.

Même s'il est trop tôt pour parler de résultat concernant l'expérimentation nationale, le cannabis médical semble avoir un impact positif (amélioration de la qualité du sommeil, du moral, diminution de certains traitements et du ressenti de la douleur) chez certains patients.

Comme dit précédemment, on ne peut généraliser la réponse d'un médicament chez les patients souffrant de douleur neuropathique, il en est de même pour le cannabis médical.

A l'avenir, les recommandations de la SFETD concernant les douleurs neuropathiques incluront peut-être l'usage du cannabis médical et permettront d'améliorer la prise en charge du patient.

Sans doute, le cannabis médical sera étendu et proposé à d'autres patients souffrants de douleurs chroniques telles que : les maladies rhumatismales (la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies), la fibromyalgie, l'endométriose...

A l'heure actuelle où le métier de pharmacien est en perpétuel évolution, il semble important de faire évoluer les études de pharmacie dans ce sens. La place du pharmacien par son rôle et ses compétences devient un maillon important dans la prise en charge globale du patient.

La collaboration entre les différents professionnels de santé se met en place via le développement notamment des CPTS et des ateliers d'ETP.

A la suite de l'expérimentation, les études de pharmacie devront incorporer dans leurs programmes l'utilisation du cannabis médical et ne plus simplement voir le cannabis dans les chapitres d'addictologie.

Enfin, les facultés doivent continuer de développer ces nouvelles prises en charge et ces nouvelles thérapies, ainsi que cet inter-professionnalisme pour continuer de former les pharmaciens de demain.

XI Annexes

Annexe 1 : fiche suivi patient expérimentation Marinol ®

Fiche MARINOL ® 1 ^{ère} consultation			
Patient:		DDN:	IPP:
Médecin référent : Choisissez un élément.			
Date de demande de 1 ^{er} ATU : Cliquez ici pour entrer une date.			
			Validation ATU
PATHOLOGIE			Oui
TYPE DE DOULEUR <small>(monophasique, continu et paroxysmique)</small>			Oui
TRAITEMENT UTILISE		Oui	
Antidépresseur		Tricyclique Choisissez un élément.	
		IRSNA Choisissez un élément.	
Antiépileptique		Choisissez un élément.	
Opioïde		Choisissez un élément.	
Topique		Non recommandé	
RISQUE ADDICTIF		Choisissez un élément.	
Score ORT		Choisissez un élément.	
RISQUE CARDIOVASCULAIRE <small>(ATCD HTA, schizophrénie, ECG)</small>		Choisissez un élément.	
TA			
ECG			
ATCD cardiovasculaire			
BILAN PSYCHOLOGIQUE		Choisissez un élément.	
CONTRE-INDICATIONS <small>(épilepsie, hypersensibilité, psychologique)</small>		Choisissez un élément.	
CONTRACEPTION		Choisissez un élément.	
REMARQUES			
SCORE NPSI			
Echelle qualité de vie		Oui	Choisissez un élément.

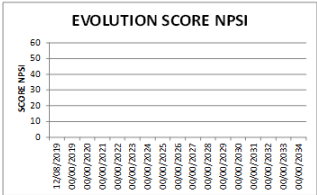
MEDECINE DU TRAVAIL	Nom et Lieu : Remarque :	Choisissez un élément.	Choisissez un élément.
---------------------	-----------------------------	------------------------	------------------------

LE PATIENT A ETE INFORME DES RISQUES, ET CONSEQUENCES LIES A LA PRISE DU TRAITEMENT <small>(infos patient, brochure, présence lors de la présentation)</small>	Choisissez un élément.
---	------------------------

PENSER A REMETTRE LA FEUILLE D'INFORMATION ET FAIRE FAIRE SIGNER LE CONSENTEMENT

CONCLUSION/JUSTIFICATION	Choisissez un élément.
--------------------------	------------------------

date	score
12/08/2019	50
00/00/2019	
00/00/2020	
00/00/2021	
00/00/2022	
00/00/2023	
00/00/2024	
00/00/2025	
00/00/2026	
00/00/2027	
00/00/2028	
00/00/2029	
00/00/2030	
00/00/2031	
00/00/2032	
00/00/2033	
00/00/2034	



Annexe 2 : Fiche à destination du patient Marinol®

Quelques informations

Vous allez bénéficier d'un traitement par **MARINOL®**.

Ce traitement vous est proposé en accord avec l'équipe de centre de la douleur de Tours.

Il est **uniquement** prescrit dans certaines spécialités comme les centres de la douleur et les centres spécialisés en maladies neurodégénératives.

Ce traitement vous est délivré à vous et vous seul selon des critères très précis.

Le MARINOL® est le nom commercial du dronabinol, une molécule de synthèse du THC (Tetra-Hydro-Cannabinoloïde). Il est retrouvé à l'état naturel dans le cannabis.

Il a reçu en France une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour certaines douleurs très spécifiques et résistantes aux traitements conventionnels.

Il a des effets sur tout le corps humain.

⚠️ Votre dossier doit être éligible à certains critères. Il se peut qu'il soit refusé.

En pratique ?

Il agit environ 2 à 4h après la prise.

Il se présente sous forme de capsule orale de 2.5mg ou 5 mg.

La dose maximale de MARINOL® est de 10mg/jour.

En cas d'oubli : prenez le comprimé oublié dès que possible, sauf si l'heure est proche de la prise suivante (-2 à 4h)

NE JAMAIS PRENDRE 2 COMPRIMÉS EN MEME TEMPS

En cas de surdosage : si des signes graves d'intoxication surviennent (maaise, trouble de l'élocution, diminution de la coordination motrice, étourdissement)

CONSULTER VOTRE MEDECIN OU LES URGENCES LES PLUS PROCHES EN PRENANT LE MEDICAMENT AVEC VOUS

Suivi

La prescription de ce traitement nécessite un suivi régulier.

1. 1 séance d'information collective puis entretien individuel avec le médecin
2. 1 prescription 15 jours plus tard si le dossier est accepté.
3. RDV de suivi ~ 1/mois

⚠️ Le traitement devra être récupéré à la pharmacie centrale de l'hôpital Bretonneau
(8h30 – 12h30 et 13h30 – 17h30)
lundi au vendredi

Effets indésirables

- Apparition d'idées confuses, euphorie
- Trouble de la mémoire, modification de la perception de la réalité
- Changements de pression artérielle, tachycardie, palpitation
- Céphalées, maux de tête
- Somnolence, fatigue
- Augmentation de l'appétit
- Nausées, vomissements
- Douleurs abdominales

Conservation

- Pour le transport, si T° > 15°, prévoir une glacière
- A la maison, conserver à T° < 15° (bac à légumes du réfrigérateur)

⚠️ Le traitement doit être conservé à T° < 15°C

NE PAS CONGELER

Consignes d'usage

1. Ne pas laisser à la portée des enfants
2. Pour les femmes/hommes en âge de procréer, une contraception efficace est nécessaire
3. Ne pas consommer de l'alcool ou d'autres drogues à usage récréatif, cela pourrait augmenter les effets secondaires du MARINOL®
4. Ne pas conduire de machines
5. La conduite de véhicule est formellement déconseillée
6. Si vous travaillez, prévenez votre médecin du travail.

Et en terme de réglementation ?

Il s'agit d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nécessitant des précautions particulières.

1. Le MARINOL® rend positif le dépistage des stupéfiants : garder votre ordonnance sur vous.
2. Ne pas utiliser de manière récréative
3. Ne pas donner à une tierce personne pour soulager des douleurs qui paraissent comme les vôtres sous peine de poursuites

Un doute ?

Une question ?

Un professionnel de santé reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Secrétariat du Centre de la Douleur (CETD)
Du lundi au vendredi
De 8h30 à 12h30
02 47 47 84 23

Nous vous remercions de votre confiance



MARINOL®
Informations aux patient(e)s :

Hôpital Bretonneau
2 Boulevard Tonnelié
37044 Tours Cedex 9
02 47 47 84 23

Annexe 3 : Questionnaire envoyé aux pharmaciens

Etat des lieux de l'expérimentation

L'expérimentation du cannabis médical a pris part il y a maintenant 8 mois.
Dans le cadre de ma thèse sur la place du cannabis thérapeutique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, je souhaite faire un "état des lieux" de cette expérimentation.

L'objectif est de faire un premier point après ces premiers mois d'étude sur le rôle du pharmacien et son importance dans l'expérimentation.
Ce questionnaire est adressé aux cinq pharmacies volontaires de la région Centre Val de Loire.

La durée de ce questionnaire est estimée à 10 minutes.

Je vous remercie par avance de la contribution que vous pourrez apporter à ce travail.

Bien confraternellement

Héloïse Breton

Adresse e-mail *

Adresse e-mail valide

Depuis quand délivrez vous du cannabis médical ? *

☐ Depuis fin mars 2021, début de l'expérimentation

☐ Depuis avril - mai 2021

☐ Depuis cet été 2021

☐ Depuis septembre 2021

Quel est votre avis sur la formation en e-learning ? (complète, incomplète..) veuillez préciser

Réponse longue

Nombre de patient suivi pour la délivrance de cannabis médical :

Réponse courte

...

Quel est l'âge de vos patients inclus dans l'expérimentation ? *

- ☐ entre 1 an et 20 ans
- ☐ entre 21 ans et 35 ans
- ☐ entre 36 ans et 50 ans
- ☐ entre 51 ans et 75 ans
- ☐ 76 ans et plus

...

Pour quelle indication vos patients sont ils inclus dans l'expérimentation ? *

	1 patient	2 patients	3 patients	4 patients	5 patients et plus
Douleurs neuro...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Epilepsies sévè...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Symptômes reb...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Situations palli...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spasticité doul...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

...

Quelle forme galénique délivrez vous et pour quelle indication ? *

	Douleurs neuro...	Epilepsie sévèr...	Situations palli...	Douleurs rebell...	Spasticité doul...
Huile par voie o...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sommités fleuri...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quel ratio est délivré de THC / CBD pour quelle indication ? *

	Ratio THC dominant (TH...	Ratio équilibré (THC = C...	Ratio CBD dominant (TH...
Douleurs neuropathiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epilepsies sévères et/ ou...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Situations palliatives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs rebelles en onc...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spasticité douloureuse d...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Les patients souffrant de douleurs neuropathiques ont de prescrit (hors cannabis médical) :

	Anti-dépress...	Anti-épilepti...	Opioides forts	Traitements ...	TENS	Colonne 6
Patient 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

...

Vos patients vous rapporte :

Grille à choix multiples

▼

Lignes		Colonnes	
1. Patient 1	×	<input type="radio"/> une diminution des douleurs neuropathi...	×
2. Patient 2	×	<input type="radio"/> une diminution de la prise de médicame...	×
3. Patient 3	×	<input type="radio"/> une diminution des effets indésirables li...	×
4. Patient 4	×	<input type="radio"/> une stagnation des douleurs (soit pas d'...	×
5. Patient 5	×	<input type="radio"/> une augmentation des douleurs neuropa...	×
6. Patient 6	×	<input type="radio"/> une augmentation de la prise des médic...	×

...

Les effets indésirables rapportés sont :

Grille à choix multiples

▼

Lignes		Colonnes	
1. Patient 1	×	<input type="radio"/> Aucun	×
2. Patient 2	×	<input type="radio"/> Sécheresse buccale	×
3. Patient 3	×	<input type="radio"/> Céphalées	×
4. Patient 4	×	<input type="radio"/> Troubles cognitifs (somnolence, agressiv...	×
5. Patient 5	×	<input type="radio"/> Troubles digestifs (constipation, nausée)	×
6. Patient 6	×	<input type="radio"/> Ajouter une colonne	

XII Références bibliographiques :

1. livre_blanc-2017-10-24.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
2. ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf. Internet]. [cité 14 juill 2020]
3. Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. Kinésithérapie, la Revue. 1 juin 2017;17(186):44-55.
4. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 15 juin 2008;136(3):380-7.
5. Lévy-Chavagnat D. Les douleurs neuropathiques, des douleurs singulières. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2009;48(491):14-8.
6. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. févr 2010;11(1):3-21.
7. Prévalence de la douleur chronique avec ou sans caractéristiques neuropathiques en France. [Internet]. OFMA. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/publi/prevalence-de-la-douleur-chronique-avec-ou-sans-caracteristiques-neuropathiques-en-france/>
8. Serrie A, Mourman V, Treillet E, Maire A, Maillard G. La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 juin 2014;15(3):106-14.
9. Bertin P, Vergne-Salle P. Douleur et inflammation. Revue du Rhumatisme. nov 2019;86:A25-9.
10. What Is Neuropathic Pain_FR(FR).pdf [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/What%20Is%20Neuropathic%20Pain_FR\(FR\).pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/What%20Is%20Neuropathic%20Pain_FR(FR).pdf)

11. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 1 déc 2010;105(suppl_1):i69-85.
12. Lavand'homme P, Lavandhomme P. Facteurs prédictifs de la sévérité de la douleur postopératoire *F*:11.
13. THALI A, ROTHENBÜHLER B. Rôle des facteurs psychosociaux dans les processus de chronicisation après traumatismes au niveau de la colonne vertébrale inférieure. *Méd hyg.* 1995;53(2064):641-5.
14. éviter-la-chronicisation-dune-douleur-aigue-de-la-physiologie-au-traitement.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/eviter-la-chronicisation-dune-douleur-aigue-de-la-physiologie-au-traitement/?wpdmdl=24786&refresh=5f3af02788c421597698087>
15. Cepeda MS, Carr DB. Women Experience More Pain and Require More Morphine Than Men to Achieve a Similar Degree of Analgesia. *Anesthesia & Analgesia.* nov 2003;97(5):1464-8.
16. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Veske A, Qin L, Dai F, et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ -1 polymorphisms contribute? *Mol Pain.* 8 avr 2013;9:19.
17. Denk F, McMahon SB. Chronic Pain: Emerging Evidence for the Involvement of Epigenetics. *Neuron.* 9 févr 2012;73(3):435-44.
18. Linton SJ, Shaw WS. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Phys Ther.* 1 mai 2011;91(5):700-11.
19. Monestès JL. Modèles cognitifs et comportementaux dans la compréhension du phénomène de douleur chronique. 2005;8.
20. Linton SJ, Shaw WS. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Phys Ther.* 1 mai 2011;91(5):700-11.
21. Calculatrice PRÉVENIR La chonicité [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://pickuptool.neura.edu.au/>
22. Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. *EMC - Anesthésie-Réanimation.* 1 oct 2004;1(4):227-66.
23. ENS lyon. Ressources la douleur [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/taille.htm>

24. Dr Philippe A. Bases de physiologie et traitements de la douleur. 2020.
25. Suter M, Perruchoud C. Chapitre 2 - Physiopathologie et mécanismes de la douleur. In: Perruchoud C, Albrecht E, Moret V, éditeurs. Manuel Pratique D'algologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 25 août 2020]. p. 7-14. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474493800002X>
26. Weiss N, De Waard M. Les canaux calciques dépendants du voltage au coeur de la douleur. ms. 2006;22(4):396-404.
27. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
28. Batoz DH, Ide C. Physiologie de la douleur. :53.
29. Beaulieu P. Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique). :93.
30. Queneau P, Navez ML, Peyron R, Laurent B. Introduction à la physiopathologie de la douleur. Applications aux douleurs viscérales. 2020;9.
31. Douleur chronique. - Encyclopædia Neurochirurgica [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.neurochirurgica.org/m/spip.php?article49&artpage=5-7>
32. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_dou/a_03_cl_dou.html
33. Le contrôle central de la douleur. Revue du Rhumatisme. 1 janv 2006;73(1):10-8.
34. Vergne-Salle P, Grilo RM, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S, et al. Douleurs en rhumatologie, aspects physiopathologiques, moyens d'évaluation, moyens thérapeutiques. EMC - Rhumatologie-Orthopédie. 1 juill 2004;1(4):266-94.
35. Patricia NAA. Usage des antalgiques aux urgences de médecine du centre hospitalier universitaire de Cocody. :151.

36. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1999;173:12-24; discussion 48-52.
37. Payen PJF. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
38. Masson E. Connaissance, évaluation et traitement de la douleur [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/846340/connaissance-evaluation-et-traitement-de-la-douleur>
39. Composantes de la douleur [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/compdoul.htm>
40. Sergheraert L, Capriz F. Comprendre la douleur. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 févr 2021;60(603):20-5.
41. Bases neurophysiologiques des douleurs composantes des douleurs. :18.
42. Suter M, Perruchoud C. Chapitre 2 - Physiopathologie et mécanismes de la douleur. In: Perruchoud C, Albrecht É, Moret V, éditeurs. *Manuel Pratique D'algologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 5 sept 2021]. p. 7-14. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474493800002X>
43. Acupuncture : de la Tradition à la Science (Dr Jean-Marc Stéphan) - Modulation de la douleur neuropathique [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.meridiens.org/jmarcstephan/index.php/home/modulation-et-contrôle-de-la-douleur-neuropathique-par-acupuncture>
44. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Revue du Rhumatisme.* janv 2006;73(1):10-8.
45. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ.* 5 févr 2014;348:f7656.
46. Sprenger C, May A, Büchel C, Gozlan L. Douleur contre douleur : le principe des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive. *Douleur analg.* 1 déc 2015;28(4):206-11.
47. Bricaire L, Brue T. Le système endocannabinoïde: des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens. *Annales d'Endocrinologie.* 1 juin 2007;68:12-7.

48. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. févr 2013;33(2):195-209.
49. La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci*. févr 2014;39(3):485-500.
50. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-162/systeme-cannabinoide-et-douleur-quelle-place-en-therapeutique>
51. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis*. déc 1998;5(6 Pt B):447-61.
52. Brotchie JM. Adjuncts to dopamine replacement: a pragmatic approach to reducing the problem of dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. nov 1998;13(6):871-6.
53. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *Parmacologie*. 2006;20:11.
54. Bouhassira D. Physiopathologie des douleurs neuropathiques - Pathophysiology of neuropathic pain. 2005;19:4.
55. Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain*. 1 déc 2006;126(1-3):234-44.
56. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain - PubMed [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426998/>
57. Masson E. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/907330>
58. Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain*. avr 2000;85(3):493-502.

59. Attal N. Douleurs réfractaires : spécificités des douleurs neuropathiques. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. mars 2009;10(1):3-4.
60. Cao YQ. Voltage-gated calcium channels and pain. *Pain*. 15 déc 2006;126(1-3):5-9.
61. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*. 15 mars 2001;21(6):1868-75.
62. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. *Arnette*; 2012. 156 p.
63. Noguchi K, Dubner R, De Leon M, Senba E, Ruda MA. Axotomy induces preprotachykinin gene expression in a subpopulation of dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci Res*. 1 avr 1994;37(5):596-603.
64. Mécanismes épigénétiques impliqués dans la douleur chronique | SpringerLink [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11724-013-0351-y>
65. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Thérapies*. déc 2019;74(6):633-43.
66. Wasner G, Baron R. Clinical pain assessment: from bedside to better treatment. *Nat Rev Neurol*. juill 2009;5(7):359-61.
67. Bouhassira D. Physiopathologie des douleurs neuropathiques - Pathophysiology of neuropathic pain. 2005;19:4.
68. Chap-2-Physiopathologie-douleur-PBeaulieu-2013.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-2-Physiopathologie-douleur-PBeaulieu-2013.pdf>
69. Danziger N, Gautron M, Le Bars D, Bouhassira D. Activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Pain*. avr 2001;91(3):287-96.
70. Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*. mai 2003;126(Pt 5):1068-78.
71. Bouhassira D. Physiopathologie des douleurs neuropathiques - Pathophysiology of neuropathic pain. 2005;19:4.

72. Bouhassira D. Physiopathologie des douleurs neuropathiques - Pathophysiology of neuropathic pain. 2005;19:4.
73. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in « small » glia. Trends Neurosci. févr 2005;28(2):101-7.
74. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett. 6 mai 2004;361(1-3):184-7.
75. Douleurs neuropathiques : contexte, nouveaux outils, nouveaux médicaments [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-43/douleurs-neuropathiques-contexte-nouveaux-outils-nouveaux-medicaments>
76. FRESILLON C. Test de sensibilité tactile grâce à des monofilaments de Von Frey, dont le diamètre peut varier. Lor | CNRS Images [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: https://images.cnrs.fr/photo/20130001_2228
77. Lantéri-Minet M. Diagnostic et principales causes des douleurs neuropathiques. La Presse Médicale. 1 févr 2008;37(2, Part 2):341-5.
78. QST - Thermotest - Douleur - Petites fibres - Neuropathies, Medoc, TSA, Distributeur France [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.abioz.fr/qst-douleur/>
79. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede -D. R., Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain. août 2006;123(3):231-43.
80. mmm_2011_guide_polyneuropathie-.pdf [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_guide_polyneuropathie-.pdf
81. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. QJM. nov 1998;91(11):733-7.
82. Valensi P, Banu I, Chiheb S. Chapitre 15 - Neuropathie diabétique. In: Monnier L, éditeur. Diabetologie (Troisième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier; 2019 [cité 19 août 2021]. p. 361-76. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294758898000154>

83. Gaillat J. Zona. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. nov 2020;12:A17-20.
84. Mick G, Gallais JL, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. Évaluation de l'incidence du zona, de la proportion des douleurs post-zostériennes, et des coûts associés dans la population française de 50 ans ou plus. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 déc 2010;58(6):393-401.
85. Thomas Schmidt, Sophie pautex, Pierre-Olivier Lang. Douleurs zostériennes et post-zostérienne chez la personne âgée : analyse des évidences pour une prise en charge adaptée. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-347/douleurs-zosteriennes-et-post-zosteriennes-chez-la-personne-agee-analyse-des-evidences-pour-une-prise-en-charge-adaptee>
86. Borgel F. Douleur et sclérose en plaques au stade précoce. *Revue Neurologique*. 1 mars 2009;165:S129-34.
87. Actualités sur les douleurs neuropathiques - ppt télécharger [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/9956/>
88. Rouillet S, Nouette-Gaulain K, Brochet B, Sztark F. Douleur du membre fantôme : de la physiopathologie à la prévention. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 mai 2009;28(5):460-72.
89. Douleur du moignon - Sujets spéciaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/proth%C3%A8ses-des-membres/douleur-du-moignon>
90. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *The Lancet Neurology*. juill 2002;1(3):182-9.
91. 1-s2.0-S0750765809001427-gr1.jpg (327×385) [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://ars-els-cdn-com.proxy.scd.univ-tours.fr/content/image/1-s2.0-S0750765809001427-gr1.jpg>
92. liste_echelles_douleur_2019.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf

93. Echelle Doloplus 2. :3.
94. diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf
95. \$Principales echelles en pratique neurologique courante migraine et douleurs neuropathiques.pdf [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/\\$Principales%20echelles%20en%20pratique%20neurologique%20courante%20migraine%20et%20douleurs%20neuropathiques.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/$Principales%20echelles%20en%20pratique%20neurologique%20courante%20migraine%20et%20douleurs%20neuropathiques.pdf)
96. dn4ok.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/dn4ok.pdf>
97. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. avr 2004;108(3):248-57.
98. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. 2003;117.
99. QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA). :1.
100. 2_Questionnaire_concis_de_la_douleur (3).pdf.
101. diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf
102. Spicher C, Moutet F, Mondragon P, Luis O, Bogousslavsky J, Duchesne D, et al. Neurographie négative, mais douleurs neuropathiques probables. 25 août 2018;15:114-27.
103. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 avr 2008;70(18):1630-5.

104. omedit centre douleurs neuropathiques [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5185.pdf
105. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 1 mai 2020;176(5):325-52.
106. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Thérapies*. 1 déc 2019;74(6):633-43.
107. Feeling No Pain [Internet]. PharmExec. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmexec.com/view/feeling-no-pain>
108. Nguyen JP, Meas Y, Kuhn E, Desal H, Hamel O, Raoul S. Traitement par neurostimulation des douleurs neuropathiques. *La Presse Médicale*. oct 2008;37(10):1423-6.
109. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain - PubMed [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322437/>
110. guide-tens-soignants-pour-ehpad-111119-1-.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27449/guide-tens-soignants-pour-ehpad-111119-1-.pdf>
111. TENS-en-pratique-modif-29122020-1.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/02/TENS-en-pratique-modif-29122020-1.pdf>
112. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. oct 2011;107(4):490-502.
113. Douleurs neuropathiques : la toxine botulique pourrait devenir un traitement de recours, selon l'INSERM [Internet]. VIDAL. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19521-douleurs-neuropathiques-la-toxine-botulique-pourrait-devenir-un-traitement-de-recours-selon-l-inserm.html>
114. Toxine botulinique A et douleurs neuropathiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001407920300789>

115. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. nov 2017;18(11):2483.
116. Enz R. GABA(C) receptors: a molecular view. *Biol Chem*. août 2001;382(8):1111-22.
117. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 1 mai 2020;176(5):325-52.
118. Fig. 1: Monoamine re-uptake inhibitors such as Tricyclic... [Internet]. ResearchGate. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Monoamine-re-uptake-inhibitors-such-as-Tricyclic-Antidepressants-TCAs-and-Serotonin-and_fig1_285751920
119. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Thérapies*. 2019;74(6):633-43.
120. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 mars 2019;111:443-51.
121. Lévy-Chavagnat D. Le traitement non pharmacologique des douleurs neuropathiques. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2009;48(491):26-7.
122. Healthcare Times - Taking Opioids for Pain? Speak Up. Ask the Hard Questions. [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <http://healthcaretimes.com/news/taking-opioids-for-pain-speak-up-ask-the-hard-questions>
123. Poindessous-Jazat F. La rTMS du cortex moteur primaire pour lutter contre les douleurs neuropathiques rebelles. *Oxymag*. mai 2018;31(160):8-11.
124. Hong A, Varshney V, Hare GM, Mazer CD. Stimulation de la moelle épinière: solution de rechange non opioïde à la gestion de la douleur chronique. *CMAJ*. 4 janv 2021;193(1):E30-3.

125. Donnet A, Simon E, Cuny E, Demarquay G, Ducros A, De Gaalon S, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la névralgie trigéminal classique. *Neurochirurgie*. sept 2018;64(4):285-302.
126. livre_blanc-2017-10-24.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf
127. PRATIQUES D'UTILISATION DE LA KETAMINE [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7152.pdf
128. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/mise-au-point-sur-l'utilisation-de-la-ketamine/>
129. Guichard L, Martinez V. EMPLOI DE LA LIDOCAÏNE ET DE LA KÉTAMINE PAR VOIE INTRA VEINEUSE POUR L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE. :8.
130. Emmanuel N. Haute Autorité de santé. 2020;34.
131. Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. avr 2011;10(2):90-105.
132. utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: http://pgtm.org/documentation/FSW/Methadone_ES_20090226.pdf
133. Fontaine D, Blond S, Mertens P, Lanteri-Minet M. Traitement neurochirurgical de la douleur chronique. *Neurochirurgie*. 1 févr 2015;61(1):22-9.
134. Techniques neurochirurgicales dans la prise en charge des douleurs chroniques rebelles | SpringerLink [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11724-010-0198-4?noAccess=true>
135. -Cathéter-intrathécal--remplissage-de-la-pompe-(J.M.-Costaramoune).pdf.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-continue/Inter-CLUD-13-juin-2014/diaporamas-Inter-CLUD-2014/.-Cath%C3%A9ter->

intrath%C3%A9cal:-remplissage-de-la-pompe-(J.M.-
Costaramoune).pdf/

136. fiche_antalgie_mg.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/fiche_antalgie_mg.pdf
137. Guastella V, Mick G, Laurent B. Traitements non médicamenteux de la douleur neuropathique. *La Presse Médicale*. 1 févr 2008;37(2, Part 2):354-7.
138. Approche de la douleur chronique par l'hypnose : expérience d'un médecin praticien ! [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-208/approche-de-la-douleur-chronique-par-l-hypnose-experience-d-un-medecin-praticien>
139. Balayssac D. Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique. *Revue des Maladies Respiratoires*. mars 2021;38(3):269-77.
140. Richards J, Kogos S, Ness T, Oleson C. Effects of Smoking on Neuropathic Pain in Two People With Spinal Cord Injury. *The journal of spinal cord medicine*. 1 févr 2005;28:330-2.
141. Peripheral neuropathy: 6 natural treatments [Internet]. 2019 [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326779>
142. Prise en charge par la kinésithérapie des patients présentant des douleurs neuropathiques [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <http://dd85.blogs.apf.asso.fr/media/00/00/248746583.pdf>
143. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*. 5 déc 2018;227:300-15.
144. Cannabis sativa [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <http://rleb07.free.fr/botanic/cannabis.html>
145. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int*. 4 déc 2018;2018:1691428.

146. Costentin J. Neurobiologie du cannabis. MISE AU POINT. :9.
147. Brown DT. Cannabis: The Genus Cannabis. CRC Press; 1998. 299 p.
148. Seutin V, Scuvée-Moreau J, Quertemont E. Regards croisés sur le cannabis [Internet]. Mardaga; 2010 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/29399>
149. K. Ing Lorenzini B. Broers, P. H. Lalive, P. Dayer, J. Desmeules V. Piguet. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques: aspects pharmacologiques. 2015;
150. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* févr 2014;46(1):86-95.
151. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry.* sept 2008;30(3):271-80.
152. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry.* sept 2008;30:271-80.
153. Borys HK, Karler R. Cannabidiol and δ^9 -tetrahydrocannabinol metabolism: In vitro comparison of mouse and rat liver crude microsome preparations. *Biochemical Pharmacology.* 1 mai 1979;28(9):1553-9.
154. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* oct 2001;134(4):845-52.
155. Resstel LB, Tavares RF, Lisboa SF, Joca SR, Corrêa FM, Guimarães FS. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol.* janv 2009;156(1):181-8.
156. Spécialités pharmaceutiques [Internet]. NORML France. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/specialites-pharmaceutiques/>
157. ATUN - MARINOL 2,5 mg, capsule molle - ANSM [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/marinol-2-5-mg-capsule-molle>

158. marinol-fiche-conseil-professionnel.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17166/marinol-fiche-conseil-professionnel.pdf>
159. monographie Marinol [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013377.PDF
160. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 8 nov 2003;362(9395):1517-26.
161. Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? *Revue Médicale Suisse*. 2008;7.
162. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth*. août 2006;53(8):769-75.
163. Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med*. févr 2006;7(1):25-9.
164. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. janv 2006;45(1):50-2.
165. Holdcroft A, Maze M, Doré C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. mai 2006;104(5):1040-6.
166. European Journal of Pain: Vol 11, No S1 [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15322149/2007/11/S1>
167. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr*. juin 2006;118(11-12):327-35.
168. Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol*. 13 janv 2006;530(1-2):54-8.

169. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* oct 2006;12(5):639-45.
170. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol.* oct 2006;253(10):1337-41.
171. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 13 févr 2007;68(7):515-21.
172. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;45: 551-62 - Recherche Google [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur:
<https://www.google.com/search?q=Hagenbach+U%2C+Luz+S%2C+Ghafoor+N%2C+et+al.+The+treatment+of+spasticity+with+delta9-tetrahydrocannabinol+in+persons+with+spinal+cord+injury.+Spinal+Cord+2007%3B45%3A+551-62&aq=Hagenbach+U%2C+Luz+S%2C+Ghafoor+N%2C+et+al.+The+treatment+of+spasticity+with+delta9-tetrahydrocannabinol+in+persons+with+spinal+cord+injury.+Spinal+Cord+2007%3B45%3A+551-62&aqs=chrome..69i57.660j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
173. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 15 déc 2007;133(1-3):210-20.
174. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, Wolfson T, Lazzaretto D, Bentley H, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology.* nov 2007;107(5):785-96.
175. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ.* 26 janv 2008;336(7637):199-201.
176. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* févr 2008;9(2):164-73.

177. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. janv 2006;45(1):50-2.
178. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. févr 2008;9(2):164-73.
179. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiora2.pdf>
180. Roulet Mêly. Mise en place et suivi du traitement par cannabis thérapeutique au Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur de Tours. 2020.
181. Actualité - Lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical - L'ANSM publie la liste des 200 structures de référence - ANSM [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-reference>
182. ANSM. critères d'inclusion [Internet]. Disponible sur: [file:///Users/breton/Downloads/inclusion-douleurs%20\(1\).pdf](file:///Users/breton/Downloads/inclusion-douleurs%20(1).pdf)
183. ANSM. Document d'information destiné aux patients inclus dans l'expérimentation. 2021.
184. ANSM. Document d'information destiné aux pharmaciens dispensateurs de cannabis médical.
185. ministère des solidarités et de la santé. journal officiel - médicament à base de cannabis [Internet]. Disponible sur: <file:///Users/breton/Downloads/20201019-arrete-16102020-cahier-charges.pdf>
186. Expérimentation sur la délivrance de cannabis médical [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aisne/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/regles-delivrance-prise-charge/experimentation-sur-la-delivrance-de-cannabis-medical>
187. Annexe - Systeme endocannabinoide.pdf.

188. Annexe - Voies administration et PK.pdf.
189. Annexe - Mise en garde et précaution d'emploi.pdf.
190. 20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
191. Annexe - Interactions médicamenteuses.pdf.
192. Annexe - Pharmaco et Addicto vigilance.pdf.
193. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
194. JOE_TEXTE.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/tuJ-YzZKSB-nAqvlqBHixwCsTfTQbVYjn6YYq_0E5_E=/JOE_TEXTE
195. formaconcil_bases_morisky_court_1.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-nag.fr/sites/omedit.drupal7.aquisante.priv/files/54/formaconcil_bases_morisky_court_1.pdf
196. Quand une dérive thérapeutique devient-elle sectaire? | MIVILUDES [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.miviludes.interieur.gouv.fr/quest-ce-quune-d%C3%A9rive-sectaire/o%C3%B9-la-d%C3%A9celer/les-d%C3%A9rives-sectaires-dans-le-domaine-de-la-sant%C3%A9/quand>
197. Les médicaments homéopathiques [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
198. Approche homéopathique de la douleur. La Revue d'Homéopathie. 1 mars 2017;8(1):3-9.
199. Micronutrition : une approche globale pour les patients obèses [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medica-le-suisse/2007/revue-medica-le-suisse>

suisse-105/micronutrition-une-approche-globale-pour-les-patients-obeses

200. Produits à base de plantes contre la douleur neuropathique [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD010528/SYMPT_produits-base-de-plantes-contre-la-douleur-neuropathique
201. Johnne A, Schmider J, Brockmöller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, et al. Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and Its Metabolites on Comedication With an Extract From St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Clinical Psychopharmacology*. févr 2002;22(1):46-54.
202. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's Wort - a case report. *Pharmacopsychiatry*. janv 2003;36(1):35-7.
203. Prost N, Tichadou L, Rodor F, Nguyen N, David JM, Jean-Pastor MJ. [St. Johns wort-venlafaxine interaction]. *Presse Med*. 1 juill 2000;29(23):1285-6.
204. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
205. Kennedy DA, Seely D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*. janv 2010;9(1):79-124.
206. Actualité - Vente de médicament sur Internet hors du circuit légal : Attention aux falsifications - ANSM [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/vente-de-medicament-sur-internet-hors-du-circuit-legal-attention-aux-falsifications>
207. Roux-Sitruk Danielle. Conseil en aromathérapie. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2017. (Pro-officina).
208. Brochure-ETP-et-NP-I.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.neuropathies-peripheriques.org/wp-content/uploads/2018/04/Brochure-ETP-et-NP-I.pdf>

XIII Engagement de non-plagiat :

Je, soussigné (e) Héloïse Breton.

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



Signatures du directeur de thèse et du doyen :

N° Étudiant : 21402289.

N° Thèse : 37

Nom et Prénom : Héloïse Breton

Sujet :

Place du cannabis médical dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et rôle du pharmacien d'officine.

Tours, le : 28 juin 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Dr YVERT

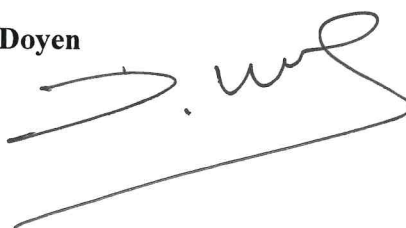
Dr GLEVAREC



Vu et Transmis :

le 12 / 7 / 2022

Le Doyen



<p>BRETON Héloïse N° 37</p>
<p>TITRE DE LA THÈSE</p> <p>Place du cannabis médical dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, et rôle du pharmacien d'officine.</p>
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Aujourd'hui, la douleur est le premier motif de consultation en France. La douleur est universelle, chacun d'entre nous peut y être confronté. Le nombre de patients souffrant de douleurs chroniques et notamment de douleurs neuropathiques ne cesse d'augmenter. Cela représente un défi majeur pour le système de santé d'aujourd'hui et de demain.</p> <p>Il existe de nombreuses étiologies aux douleurs neuropathiques. Et les conséquences sur le bien-être du patient sont bien connues. L'objectif actuel est d'accompagner au mieux le patient dans sa prise en charge, afin de maintenir et d'améliorer sa qualité de vie. Les possibilités de traitement des douleurs neuropathiques sont nombreuses. Parmi elles, le cannabis médical semble montrer un intérêt, d'où l'expérimentation débutée en 2021 en France.</p> <p>A ce jour, ces douleurs sont encore parfois mal voire non prises en charge, par manque de sensibilisation des professionnels de santé. Pourtant, l'objectif de prise en charge globale du patient inclue une mobilisation et un travail inter-disciplinaire alliant différents acteurs de santé.</p> <p>Cette thèse expose les différents mécanismes physiopathologiques à l'origine des douleurs neuropathiques afin de mieux comprendre les cibles thérapeutiques et ainsi appréhender l'intérêt du cannabis médical dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Une analyse de la première année d'expérimentation du cannabis médical a également été réalisée via un questionnaire destiné aux pharmaciens volontaires de la région Centre-Val de Loire.</p> <p>Enfin, le rôle clé du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de douleurs neuropathiques est mis en évidence. Le pharmacien est un acteur de santé de proximité, il peut donc jouer un rôle important dans la gestion de la douleur chronique à l'officine à travers le développement d'entretien pharmaceutique et son implication dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient.</p> <p><u>MOTS-CLÉS</u> : Douleurs chroniques, neuropathiques, cannabis médical, expérimentation, amélioration de la prise en charge globale</p>
<p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme MAUPOIL Véronique</p> <p>MEMBRES :</p> <p>M. YVERT Benjamin, Médecin spécialiste en évaluation et traitement de la douleur – CHU de Tours (37)</p> <p>Mme GLEVAREC Gaëlle, pharmacien et maitre de conférence - faculté de pharmacie Tours (37)</p> <p>Mme EL QUALI Marie, Pharmacien titulaire – Vendôme (41)</p>
<p>SOUTENUE LE 28 juin 2022</p> <p>A LA FACULTE DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS » DE TOURS</p>