

Pharmacothérapie de la douleur

Approche centrée sur le patient

Anne Spinewine

Pharmacie clinique

FARM 22 – 10.11.2005

Structure

- Introduction: types de douleurs et prise en charge
- Prise en charge des douleurs **aiguës**
 - Approche suivant les paliers de l’OMS
 - Efficacité et toxicité des AINS: Analyse d’ordonnance
- Prise en charge des douleurs **chroniques**
 - Approche suivant les paliers de l’OMS
 - Douleurs rhumatismales
 - Douleurs cancéreuses
 - Douleurs neuropathiques
- Situation particulière: les **céphalées**

1. Introduction: La douleur ...



- *“Sensation désagréable et expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion.”*

(Association internationale pour l'étude de la douleur)

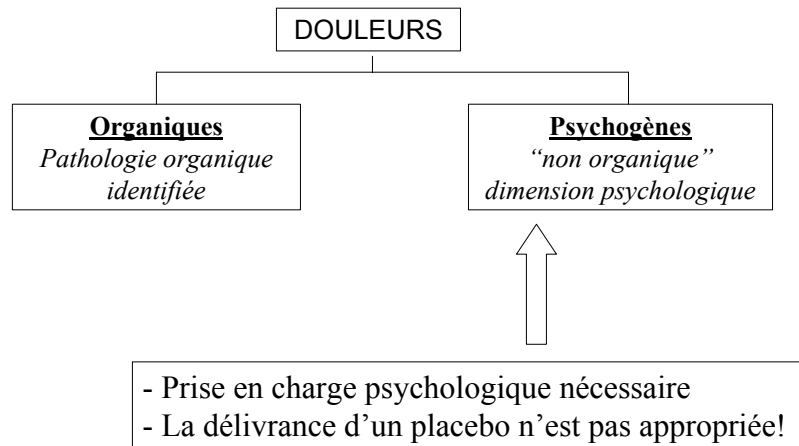
- Sensation **subjective**
- Une des raisons les plus fréquentes pour lesquelles les patients cherchent une aide médicale et pharmaceutique



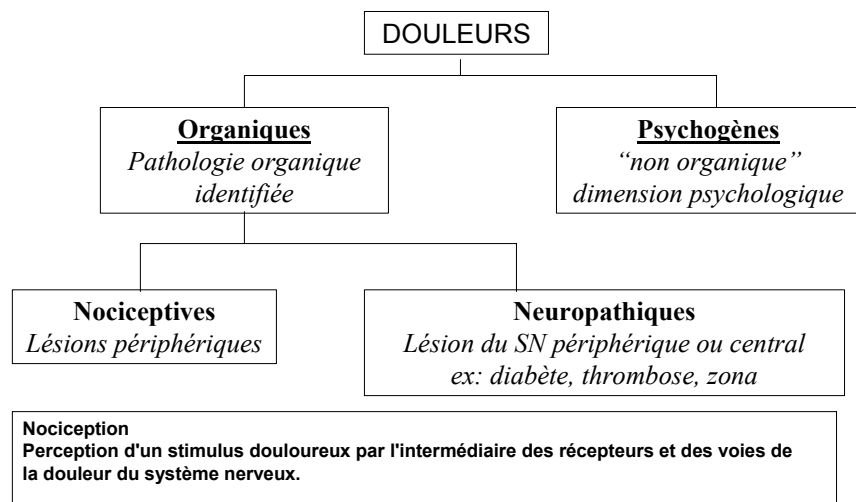
* Malade = seul expert pouvant apprécier l'intensité de la douleur

* La réaction à la douleur est TRES variable d'un sujet à l'autre → ne pas comparer

1. Introduction: types de douleurs (origines)



1. Introduction: types de douleurs (origines)

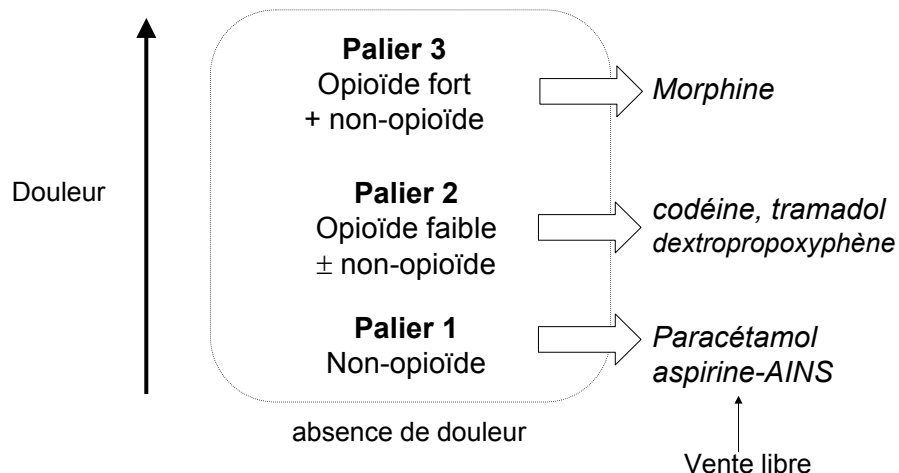


1. Introduction: types de douleurs

Aiguës	Chroniques
Associées à un traumatisme Cause organique précise	Pathogenèse peu claire Cause organique souvent absente Composante psychologique?
Récupération complète → <i>But du Tx = guérison</i>	Incapacité à restaurer les fonctions physiologiques normales (souvent pas de guérison possible) → <i>But du Tx = revalidation</i>
Résolution endéans 3 mois	Durent plus de 3 mois, ou au-delà du temps normal de guérison
Exemples: Douleurs postopératoires Traumatisme	Exemples: Douleurs rhumatismales, dorsales, cancéreuses

1. Introduction: approche pharmacothérapeutique

Echelle anti-douleur de l'OMS



1. Introduction: approche pharmacothérapeutique

Rappels de pharmacologie:

1.1. Paracétamol:

1.2. Aspirine:

1.3. AINS:

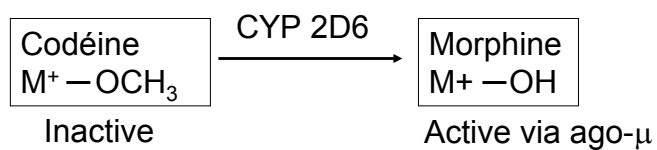
2.1. Codéine:

2.2. Tramadol:

2.3. Dextropropoxyphène:

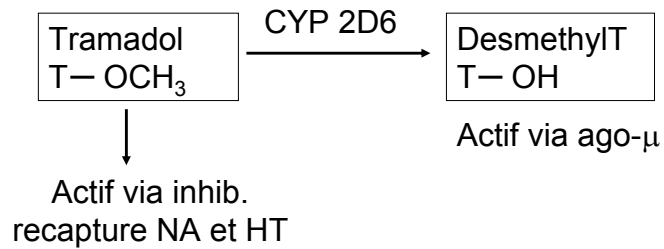
NB: combinaisons fixes d'analgésiques:

Codéine, tramadol et CYP2D6



- Métaboliseurs **lents** du CYP 2D6
 - 10% de la population caucasienne
- PAS d'effet analgésique avec la codéine (mais risque d'effets secondaires)

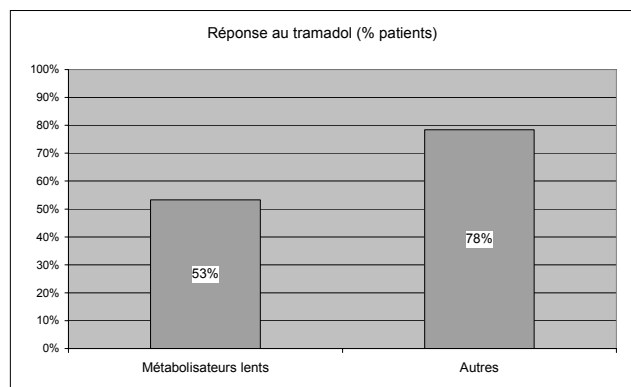
Codéine, tramadol et CYP2D6



- Métaboliseurs lents du CYP 2D6
 - 10% de la population caucasienne
- Effet analgésique REDUIT

Codéine, tramadol et CYP2D6

- 300 patients, post-op chirurgie abdominale
- Analgésie contrôlée par l'administration de tramadol (+ 2e antidouleur si insuffisant)



Stamer et al., Pain 2003;105:231-238

Codéine, tramadol et CYP2D6

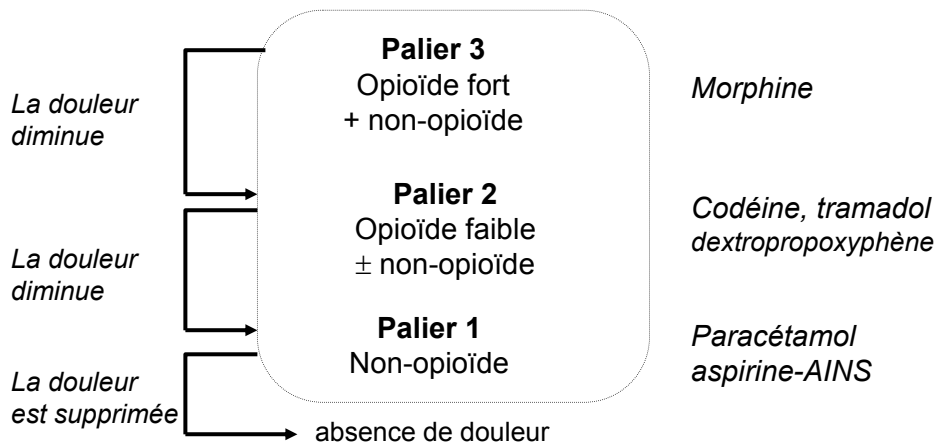
- Si patient avec pas/peu d'effet analgésique à la codéine / au tramadol
- Proposer autre analgésique
(pas d'augmentation des doses)

2. Prise en charge des douleurs aiguës

- Douleurs aiguës les plus fréquemment rencontrées:
 - douleurs postopératoires
 - douleurs post-traumatisme (musculaire p ex)
 - douleurs menstruelles
 - maux de tête
- But du traitement = guérison de la douleur
- Quel type d'approche?
 - Pharmacologique: très important
 - Non pharmacologique: peu important

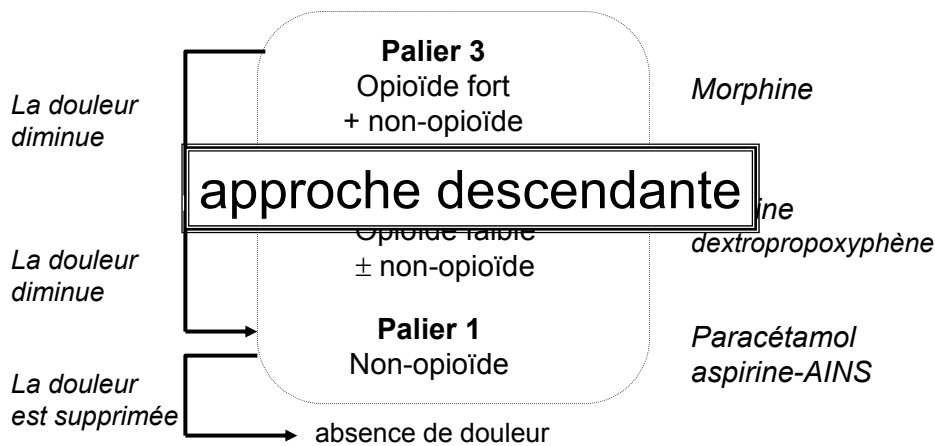
2.1. Douleur aiguë: approche pharmacothérapeutique suivant les paliers de l’OMS

Départ au palier 1-2-3 en fonction de l'intensité de la douleur



2.1. Douleur aiguë: approche pharmacothérapeutique suivant les paliers de l’OMS

Départ au palier 1-2-3 en fonction de l'intensité de la douleur



Palier 1

Palier 1: Paracétamol - Aspirine - AINS_____

Oui mais...LEQUEL?

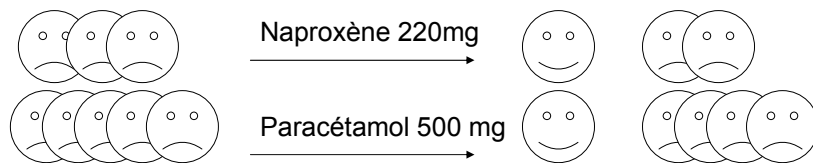
- AINS en 1^{ère} intention
 - effet analgésique > paracétamol (intensité + durée)
 - douleurs aiguës (faible toxicité)
 - pathologies inflammatoires
 - Attention aux différences de pharmacocinétique

AINS plus efficaces que le paracétamol en cas de douleurs aiguës

Notion de NNT (Number Needed to Treat)

= nombre de patients qui doivent recevoir le principe actif pour qu'un patient voie sa douleur réduite d'au moins 50%

Principe actif	NNT	(intervalle de confiance)
Naproxène 220 mg	3.1	(2.2-5.2)
Ibuprofène 200 mg	3.3	(2.8-4.0)
Paracétamol 500 mg	5.6	(3.9-9.5)



Palier 1 (suite)

AINS en 1^{ère} intention

- effet analgésique > paracétamol (intensité + durée)
- douleurs aiguës (faible toxicité)
- pathologies inflammatoires (p ex arthrite rhumatoïde)

• Paracétamol en 1^{ère} intention...

- douleurs aiguës: si contre-indication pour les AINS (ou facteurs de risque)
- douleurs chroniques: moindre toxicité

• Aspirine ($\geq 300\text{mg}$): pas en 1^{ère} intention

- pas plus efficace que les AINS
- effets secondaires non négligeables

Association d'anti-douleurs ?

Ne jamais associer 2 AINS

- même mode d'action pharmacologique et toxique principal (lié à l'action pharmacologique)
 - pas de gain significatif en terme d'efficacité
 - effets toxiques additifs !!!

2.2. Efficacité et toxicité des AINS: analyse d'ordonnance

Un exemple d'ordonnance...(1)

Mme A.B. Dr X.Y.
R/ Apranax 500 co S/ 1co 3x/j
R/ Isoten co GM
R/ Maalox co à croquer

→ Toxicité GI des AINS?



Effets gastro-intestinaux des AINS

- **Points importants pour le pharmacien:**
 - Pas toujours de symptômes avant le développement d'une complication majeure (surtout chez les personnes âgées)
 - **Facteurs de risque:** âge, prise concomitante de stéroïdes ou d'anti-coagulants, antécédent d'ulcère, autre maladie systémique
 - **Risque plus élevé :**
 - lors de l'administration de fortes doses
 - endéans les 30 premiers jours de traitement
 - La prise d'antacides ne diminue pas le risque de toxicité gastro-intestinale
 - Intérêt des anti-H₂ et des IPP chez les patients à risque
 - Risque moindre (mais pas nul!) avec les COX-2 sélectifs

2.2. Efficacité et toxicité des AINS: analyse d'ordonnance

Un exemple d'ordonnance...(2)

Mme A.B. Dr X.Y.	
R/ Apranax 500 co S/ 1co 3x/j	
R/ Isoten co GM	→ Interaction avec les AINS?
R/ Maalox co à croquer	

Rappel: AINS et interactions médicamenteuses

Interaction	Effet	Mécanisme	Importance AINS‡ Napr/ibupr	
Diurétiques	↓ effet	? (+ieurs)	+	±
β-bloquants	↓ effet	? (+ieurs)	+	-
IEC	↓ effet	? (↓ PGE ₂)	±	?
Anticoagulants*	↑ effet	?	±	-
Lithium	↑ effet	↓ excrétion	++	+
Méthotrexate†	↑ effet	↓ excrétion	+	±

* Non prédictible et très sérieux → à suivre de près

† Risque d'usage concomitant chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde

‡ Risque le plus élevé avec l'indométhacine (Indocid®)

2.2. Efficacité et toxicité des AINS: analyse d'ordonnance

Un exemple d'ordonnance...(3)

Mme A.B. Dr X.Y.	
R/ Apranax 500 co S/ 1co 3x/j	→ co versus pommade?
R/ Isoten co GM	
R/ Maalox co à croquer	

Voies d'administration autres que la voie orale

Voie locale (pommades et crèmes)

Indications douleurs musculaires
douleurs d'arthrose

Efficacité par rapport aux AINS po ??? Similaire???

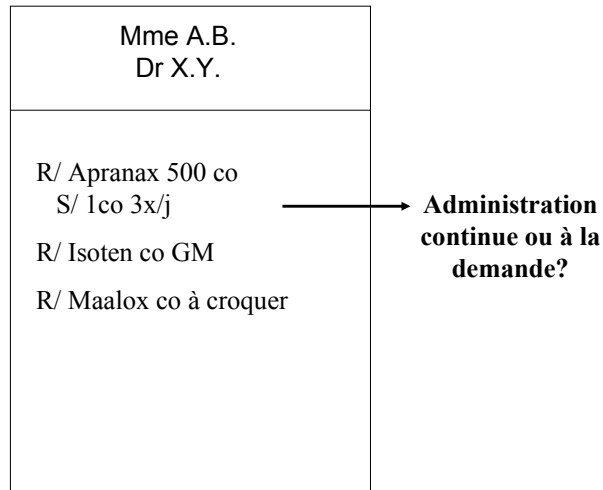
Efficacité > placebo à 2 semaines, < AINS po (BMJ 2004;329:324)

Remarques

- Alternative plus sûre chez les personnes âgées, en cas d'arthrose avec une composante inflammatoire
- Risques d'effets secondaires systémiques (surtout si doses élevées)
- Ne pas associer avec des AINS po
- Choix de la voie d'administration dépend de la surface considérée (1 *versus* plusieurs articulations atteintes)

2.2. Efficacité et toxicité des AINS: analyse d'ordonnance

Un exemple d'ordonnance...(4)



Administration continue ou à la demande?

1. Administration continue

- Approprié quand la douleur est modérée à sévère, au début du traitement antalgique
- La dose doit être titrée en fonction de la réponse

2. Administration à la demande

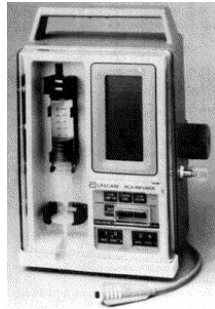
- Risque de créer de grandes variations dans la réponse à la douleur (suite à des variations dans les Cp)
- Approprié dans deux situations:
 - * douleurs faibles (p ex douleurs menstruelles)
 - * après une administration continue, lorsque l'état douloureux s'améliore

Administration continue ou à la demande?

3. Combiné: analgésie contrôlée par le patient (PCA)

Ex: pompes à morphine en postopératoire

= Infusion basale, supplémentée quand nécessaire par une dose bolus commandée par le patient



3. Prise en charge des douleurs chroniques

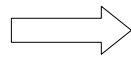
- Douleurs chroniques les plus fréquemment rencontrées:
 - douleurs rhumatismales
 - douleurs cancéreuses
 - maux de tête
 - douleurs neuropathiques
- But du traitement = revalidation (souvent pas de guérison possible)
- Quel type d'approche?
 - Pharmacologique: analgésiques (non) conventionnels
 - Non pharmacologique: très important



Le pharmacien d'officine, en cas de délivrance d'analgésiques, doit s'assurer que cette approche a été abordée avec le médecin

Arthrose et antidouleurs

- Près de 40% des Belges déclarent souffrir de douleurs articulaires
- Seulement 18% se déclarent très satisfaits de leur traitement
- La moitié des répondants seulement déclarent consulter un médecin pour traiter ces douleurs
- Par contre, 63% prennent un traitement pour les soulager

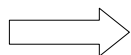


- « Misuse »
- Education du patient

Enquête INRA, février 2004 – échantillon représentatif 1000 adultes belges

Arthrose et antidouleurs

- Etude d'observation, prospective, dans 12 officines
- 461 patients avec arthrose, polyarthrite rhumatoïde; entretien avec le pharmacien
→ identification de problèmes médicamenteux
- Problèmes les plus fréquents
 - Traitement insuffisant/inexistant 32.8%
 - Effet secondaire 17.3%
 - Mauvaise compliance 15.9%
 - Dose trop faible 15.1%



- « Misuse »
- Education du patient

Ernst et al., Value in Health 2003;6: 51-58

Arthrose et antidouleurs

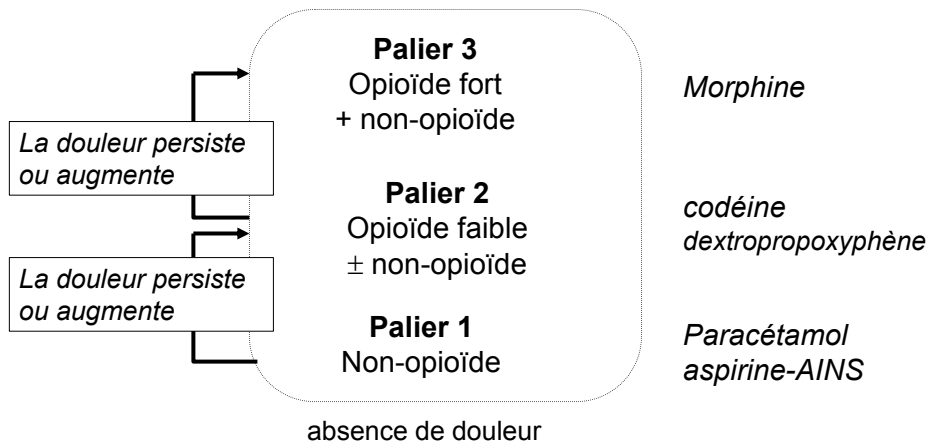
- Après intervention du pharmacien d'officine (1 an):
 - Amélioration partielle ou totale dans 70.7% des cas
 - amélioration de la qualité de vie

- Objectif de traitement ≠ guérison
= revalidation
- Connaissance des doses (max) et fréquences d'admin.
- Evaluation de la douleur → adaptation du traitement
- Mesures non pharmacologiques

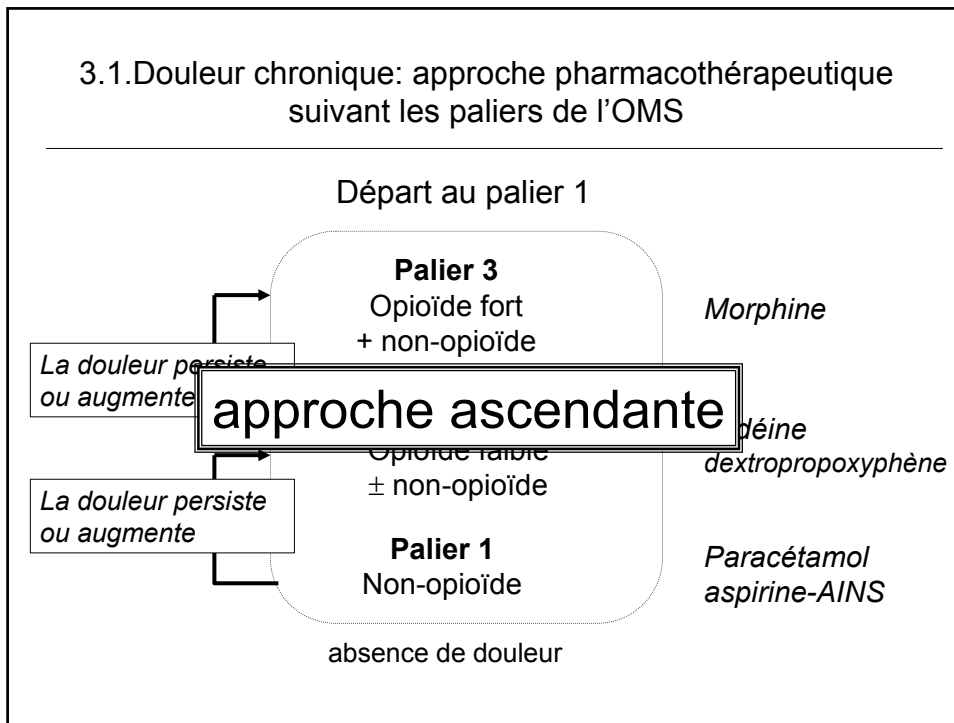
Ernst et al., Value in Health 2003;6: 51-58

3.1. Douleur chronique: approche pharmacothérapeutique suivant les paliers de l'OMS

Départ au palier 1



3.1. Douleur chronique: approche pharmacothérapeutique suivant les paliers de l'OMS



3.1. Douleurs rhumatismales

Polyarthrite rhumatoïde ≠ Arthrose

Approche non pharmacologique

Education, support social, physiothérapie, chirurgie,...

Approche pharmacologique

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - AINS - DMARDs (sulfasalazine, méthotrexate, ...) - Corticoïdes (po, ia, im, iv) | <ul style="list-style-type: none"> - Analgésiques simples - AINS (oral - topique) - Corticoïdes (intra-articulaire) - Glucosamine |
|---|---|

Arthrose

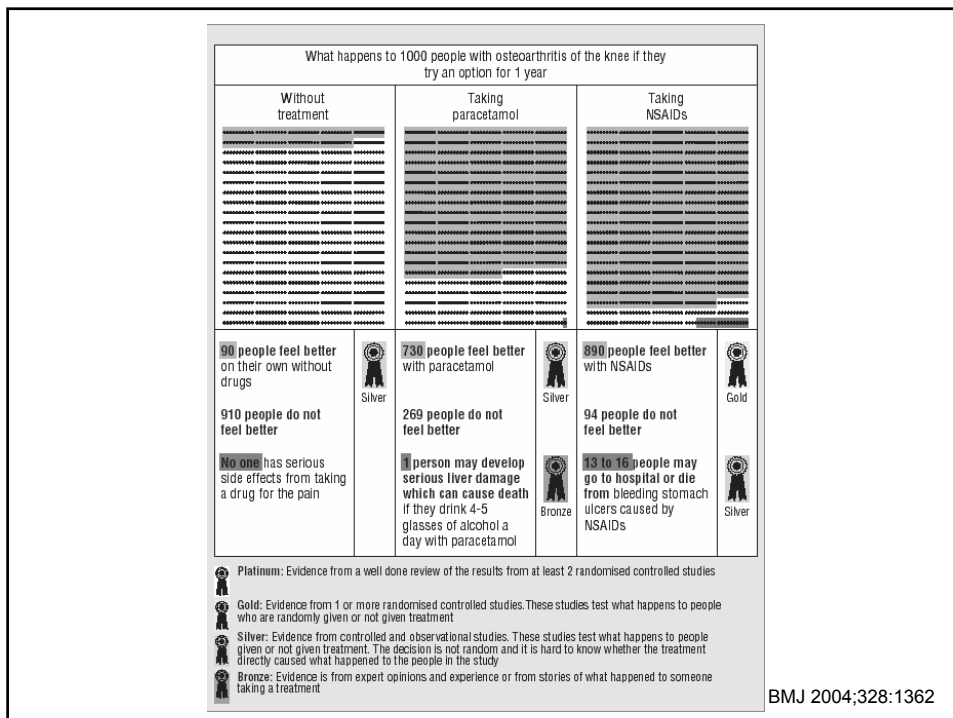


Pas de composante inflammatoire et immunologique



Paracétamol = analgésique de 1^{er} choix

AINS: utilisés en cas de “poussée inflammatoire” - traitement à court terme (rapport risque:bénéfice si utilisation à long-terme)



Arthrose

Autres traitements

- AINS COX-2 sélectifs: efficacité // autres AINS mais ! effets secondaires (cardiovasculaire, rénal)
- Corticoïdes intra-articulaire:
 - NNT 1.3-3.5 pour amélioration sympt. à 2sem.
 - NNT 4.4 16-24sem
- Glucosamine
 - Amélioration symptomatique (arthrose du genou)
 - Moindre évolution de la maladie?
 - Pas enregistré comme médicament en Belgique
- Chondroïtine

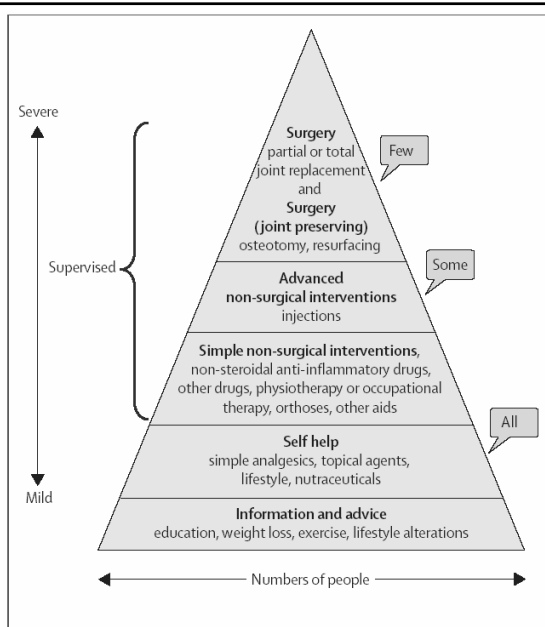


Figure 7: Principles of the management of osteoarthritis
Suggested sequential, pyramidal approach to disease management.

Lancet 2005;365:965-73

Arthrose et antidouleurs

1. QUIDAM

Qu(o)i: Femme, 76 ans, ATCD HTA et arthrose mains et genoux

Depuis quand Plusieurs années

Action Prise de médicaments; moindre mobilisation car douleur

Médicaments - Tramadol 10gouttes (25mg) 3x/jour depuis "un certain temps"; jamais d'essai préalable avec du paracétamol selon la patiente
Intensité moyenne des douleurs: 5/10
- Laxatif pris de façon régulière pour constipation;

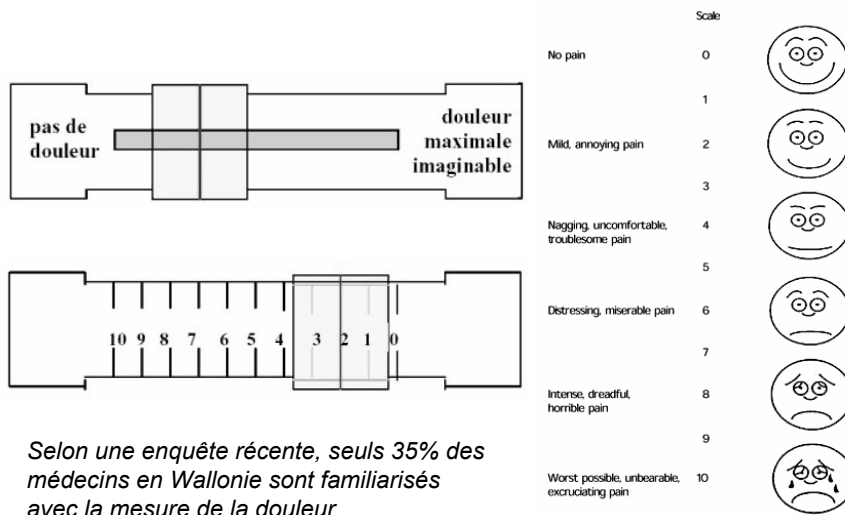
2. Plan de soins pharmaceutiques ???

Arthrose et antidouleurs

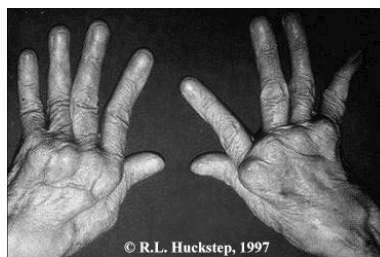
2. Plan de soins pharmaceutiques ???

- Objectif Contrôle des douleurs → meilleure mobilisation
Education du patient → meilleure prise en charge
- Sol. Possibles Poursuivre tramadol (mais effet secondaire)
Essai paracétamol (palier 1)
- Sol. Retenue Arrêt tramadol → paracétamol 500mg 3x/j, à augmenter jusqu'à 3g/j en fonction des douleurs
Formulation non effervescente (cf HTA)
+ non pharmacologiques
- Intervention Education de la patiente
Suivi avec médecin généraliste si nécessaire
- Suivi Douleur (échelle)
Mobilisation (évaluation par la patiente)

Echelles d'évaluation de la douleur



Polyarthrite rhumatoïde



Composante inflammatoire et immunologique

⇒ **AINS = analgésiques de 1^{er} choix**

différents AINS peuvent être testés
intérêt d'AINS COX-2 sélectifs

Polyarthrite rhumatoïde

- Douleur insupportable: 74% des patients
- Limitations de la mobilité: 47%

« Pour imaginer la difficulté vécue par une large majorité des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, ligotez-vous les 30 articulations des mains avec de gros élastiques et marchez avec des pois chiches dans vos chaussures »

- 71% des patients ont consulté un médecin plus de 6 mois après l'apparition des symptômes
- 40% ont eu confirmation de leur diagnostic après un an et plus

Enquête Belgique, patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Polyarthrite rhumatoïde

- AINS → contrôle douleur
- Glucocorticoïdes → contrôle douleur
(+ ↓ progression maladie?)
« Bridging therapy » lors de l'instauration d'un DMARD
- DMARDs → ↓ progression maladie
 - À instaurer dans les 3 premiers mois qui suivent le début de la maladie!
 - Un délai de quelques mois avant l'administration d'un traitement efficace ne se rattrape jamais

Polyarthrite et DMARDs

- Encourager le patient à consulter un médecin / rhumatologue le plus rapidement possible !



x

3.2. Douleurs cancéreuses

Approche thérapeutique globale

- pharmacologique
- non pharmacologique: approche psychologique, neurochirurgie, anesthésie,...

But du traitement

Soulagement suffisant de la douleur afin de:

- permettre les manoeuvres diagnostiques et thérapeutiques
- optimiser la qualité de vie
- minimiser l'incidence d'effets secondaires

3.2. Douleurs cancéreuses

Administration d'opiacés: rôle important du pharmacien: rassurer les patients / l'entourage

MORPHINE

- Opiacé de 1^{er} choix
- Voie orale préférée (*versus* rectale, im, sc, iv)
- Libération immédiate *versus* libération prolongée
- Dose de départ dépend de la médication préalable
- Pas de dose "maximale" - titrer en fonction de la réponse
- Dépression respiratoire très peu probable si titration appropriée de la dose
- Prophylaxie constipation - traitement nausées et vomissements

3.2. Douleurs cancéreuses

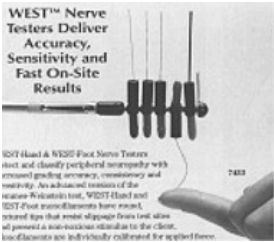
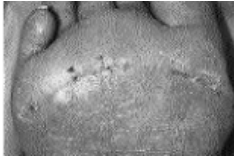
Administration d'opiacés: rôle important du pharmacien: rassurer les patients / l'entourage

AUTRES OPIACES

- Nécessité de connaître les doses équianalgésiques
- Fentanyl (Durogesic[®]) patch: en cas de douleur stable
1 emplâtre / 72h
Ne jamais commencer un traitement par opioïde fort avec un patche (titration préalable avec morphine po)!!!
- Buprénorphine (Temgesic[®] co, Transtec[®] patches)
Patche matriciel → peut être coupé
- Valtran[®] (tilidine + naloxone)

3.3. Douleurs neuropathiques

Origine	Lésion de structures périphériques ou centrales du système nerveux
Etiologie	Métabolique, ischémique, héréditaire, compression, traumatique, toxique, infectieuse, immunitaire
Exemples	<u>Neuropathie périphérique</u> : diabète, malnutrition, HIV, médicaments, lésion d'un nerf périphérique,... <u>Neuropathie centrale</u> : accident vasculaire cérébral,
Symptômes	Souvent difficilement décrits par les patients Ex: brûlure, fourmillement, engourdissement, chatouillement, pression,... Douleur constante ou intermittente



3.3. Douleurs neuropathiques

Objectifs du traitement

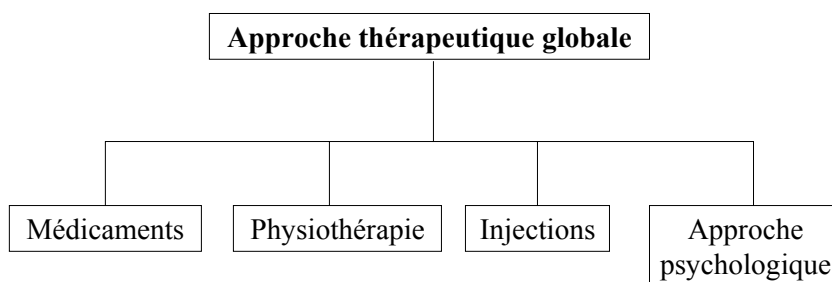
1. Identifier et traiter la cause de la douleur → prévenir la progression de la maladie

Ex: prise en charge du diabète

2. Eviter que les douleurs ne deviennent chroniques !!!

→ analgésie précoce et suffisante
approche globale et interdisciplinaire

3.3. Douleurs neuropathiques



- Séquentiel ou simultané

- Contrôle rapide recherché: ↓ incidence douleurs chroniques réfractaires

3.3. Douleurs neuropathiques

Traitement médicamenteux

Analgésiques conventionnels Pas/peu efficaces !

Opiacés "Résistance" ou insensibilité fréquentes

↳ **Analgésiques "adjuvants"** utilisés (indication principale ≠ douleur)

- Souvent des stabilisateurs de membrane
- Monothérapie pour commencer, titrer la dose

Si pas de réponse: stopper, commencer mdct 2e choix

Si réponse partielle: ajouter 2e médicament

Panel: Adjuvant analgesics for neuropathic pain

Modulators of sodium channels

Carbamazepine

Lidocaine

Mexilitine

Phenytoin

Topiramate

Tricyclic antidepressants

Modulators of descending inhibitory pathways

Clonidine

Opioids

Selective serotonin-reuptake inhibitors

Tramadol

Tricyclic antidepressants

Modulators of central sensitivity

Amantadine

Dextromethorphan

Gabapentin

Ketamine

Lamotrigine

Levetiracetam

Levorphanol

Memantine

Methadone

Oxcarbazepine

Valproic acid

Miscellaneous modulators

Capsaicin

Levodopa and carbidopa

Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Lancet oncology 2005;6:696-704

3.3. Douleurs neuropathiques

Traitement médicamenteux

- Antidépresseurs**
- ATCs: souvent 1^{er} choix
 - Dose analgésique < dose antidépressive
 - Amitriptyline: 10-25mg, ↑ à 50-100mg au coucher
 - Effet antidouleur retardé (10j à 3 semaines)
 - Imipramine - venlafaxine: moins sédatif
- Antiépileptiques**
- Carbamazépine
 - Valproate, lamotrigine, clonazepam
 - Gabapentine
 - Dose similaire à la dose antiépileptique
 - Essentiellement si composante lancinante

3.3. Douleurs neuropathiques

Traitement médicamenteux

- Autres**
- Baclofène (Lioresal[®])
 - Neuroleptiques: lévomépromazine, promazine
 - Antiarythmiques: mexiletine
 - Opiacés
 - Usage topique: p ex capsaïcine

Exercices (interventions en milieu hospitalier)

1. QUIDAM

Qu(o)i: Femme, 76 ans, ATCD HTA et arthrose mains et genoux

Depuis quand Plusieurs années

Action Prise de médicaments; moindre mobilisation

Médicaments tramadol 10gouttes (25mg) 3x/jour depuis "un certain temps"; laxatif pris de façon régulière pour constipation; jamais d'essai préalable avec du paracétamol selon la patiente

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

1. QUIDAM

Qu(o)i Homme, 83 ans

Depuis quand Hospitalisé depuis 2 jours pour douleurs lombaires aiguës, post-chute

Action Repos au lit et prescription antidouleurs; imagerie en cours pour déterminer étiologie

Médicaments Buprénorphine 0.1mg 3x/j – ce jour: douleur = 0 sur une échelle de 0 à 10 selon le patient

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

1. QUIDAM

Qu(o)i Femme de 67 ans hospitalisée pour douleurs dorsales sévères, aiguës

Depuis quand 1 semaine

Action Traitement analgésique par médecin traitant en ambulatoire – suivi d'une hospitalisation car douleurs insupportables

Détermination étiologie: tassement vertébral sur ostéoporose cortisonée chez patient BPCO

Médicaments AINS et tramadol en ambulatoire – pompe à morphine en hospitalisation – douleurs contrôlées sous 70mg/24h – assistante décide d'instaurer un traitement morphinique par patche: prescription de fentanyl patche 25ug prescrit

2. Plan de soins pharmaceutiques ???

Si le traitement "échoue" ...que faire?

Raison possible	Explication	"Solution"
- Compliance	Education inappropriée Effets secondaires	Eduquer le patient Stopper, prévenir
- Dosage	Trop faible	Titrer selon l'intensité de la douleur (revoir dose et fréquence d'administration)
- Traitement inapproprié	Diagnostic incorrect Approche pharmacothérapeutique incorrecte	Revoir le diagnostic Revoir les approches (non) pharmacologiques, y compris l'approche par palier et le choix du médicament
- Abus d'analgésiques	Céphalée de rebond	Cf infra

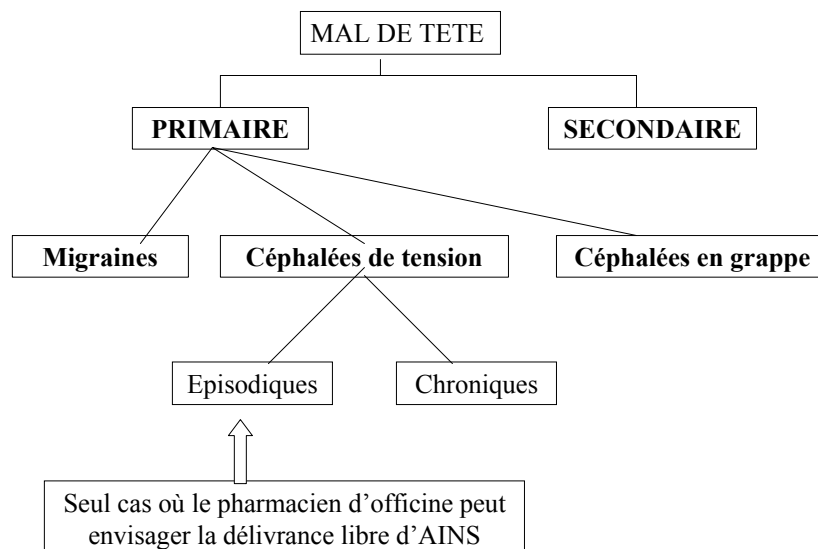
4. Situation particulière: les céphalées

! Attention !

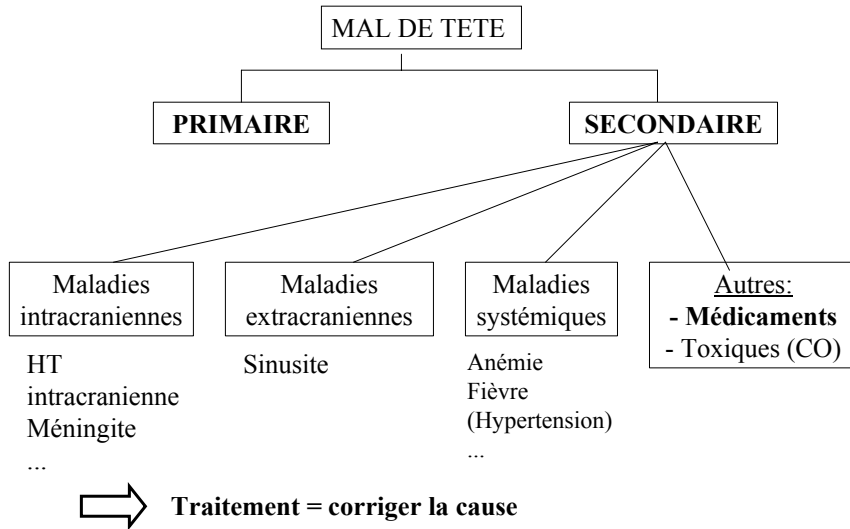
- Il existe beaucoup de “maux de tête” différents
- Certains peuvent être soulagés par des analgésiques simples
MAIS
D’autres requièrent un avis médical
- Certains maux de tête sont induits par les médicaments

Medication-overuse headache: a worldwide problem

Les maux de tête: classification



Les maux de tête: classification



Maux de tête induits par des médicaments

- Vasodilatateurs: antagonistes calciques (Nifédipine-Adalat®)
dérivés nitrés (Nitroglycérine)

→ Conseils à donner:

- Sympathomimétiques

- IMAO

- Hormones: CO, thérapie de substitution,...

- Cimétidine (Tagamet®)

- Cocaïne

- Fluoxétine (Prozac®)

Maux de tête induits par des médicaments

Céphalées de rebond (ou céphalées induites) :

- Céphalées apparaissant chez des patients consommant des antécéphalalgiques de manière inappropriée dans le but de traiter leurs céphalées, migraineuses ou non
- Le plus souvent prise quotidienne d'antidouleurs (> 2x/sem); ↑ des doses suite au développement d'un phénomène de dépendance et de tolérance
- Antidouleurs impliqués: voir tableau (! Associations avec la caféine)
- Rôle du pharmacien d'officine
 1. Pouvoir les détecter
 2. Informer le patient
 3. Prise en charge:

Maux de tête induits par des médicaments

Prise en charge des céphalées de rebond

- 1° **Arrêter la médication en cause = SEVRAGE**
Réduction abrupte si possible
- 2° Expliquer au patient qu'il se sentira moins bien pendant 2 semaines à 1 mois; réapparition de la céphalée primaire
- 3° Approche comportementale: réduire la prise de caféine, éviter l'alcool,...
- 4° Prophylaxie: naproxène; métoclopramide + AINS pour atténuer les symptômes liés au sevrage

Une prise en charge médicale est nécessaire dans certains cas

Références

- The Oxford Pain internet site
<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/index.html>
- Institut National (français) de Recherche Pédagogique (section douleur):
<http://www.inrp.fr/Access/biotic/neuro/douleur/accueil.htm>
- Ballantyne JC and Mao J. Opioid therapy for chronic pain. NEJM2003;349:1943-53.
- Spinewine A. Utilisation rationnelle des médicaments chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrose et d'ostéoporose – Opportunités d'intervention par le pharmacien. J Pharm Belg 2005;60:17-22.
- MeReC briefing. The use of strong opioide in palliative care.
http://www.npc.co.uk/MeReC_Briefings/2002/briefing_no_22.pdf
- Mendell JR and Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. NEJM 2003;348:1243-55.