

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

**Soutenue publiquement le 04/06/2021
Par Mlle Mélanie MORTIER**

**Abus, mésusage et dépendance aux médicaments
opiacés/opioides : actualités et rôles du pharmacien
d'officine**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

Madame le Professeur Delphine Allorge, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHU de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Anne Garat, MCU-PH, Faculté de Pharmacie et CHU de Lille

Madame le Docteur Sylvie Deheul, Praticien Hospitalier, CEIP-A, CHU de Lille

Madame le Docteur Elisabeth Zawadzki, Pharmacien responsable de la PUI de l'EPSM de Saint-André-lez-Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le Professeur Delphine Allorge, pour son écoute, sa patience et son aide précieuse durant la rédaction de ce manuscrit.

Merci aux membres du jury d'avoir accepté de participer à mon projet et pour leurs conseils avisés sur mon travail.

Je souhaite remercier Claire Pinçon pour sa disponibilité et son aide sur la partie personnelle de ce manuscrit et pour ses conseils avisés envers les étudiants de la faculté de pharmacie de Lille.

Je souhaite remercier mes proches, notamment mes parents et ma sœur Stéphanie pour leur soutien durant la rédaction et durant l'entièreté de mes études, sans lesquels je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci à mon papa, à qui la vie n'a pas offert assez de temps et qui ne pourra pas assister à ma thèse. Je te la dédie.

Merci à Vincent qui m'a soutenu dans ce projet au quotidien.

Merci à tous les professeurs de la faculté pour m'avoir enseigné le métier de pharmacien et fait de moi le professionnel de santé que je suis aujourd'hui.

Merci à tous et bonne continuation à chacun d'entre vous.

Table des matières

Table des figures	15
Table des tableaux	17
Préambule	19
Première partie : Généralités sur les médicaments opiacés/opioïdes	21
I. Usages historiques de l’opium et de ses dérivés	21
1. L’opium	21
2. La morphine	24
3. La codéine	25
4. L’héroïne	26
5. Les autres opioïdes : oxycodone, tramadol, fentanyl	27
II. Pharmacologie des opioïdes	28
1. Définition et composition chimique	28
2. Récepteurs aux opioïdes	30
3. Effets pharmacologiques et effets indésirables	33
4. Pharmacocinétique des opioïdes	36
5. Polymorphisme génétique	39
6. Utilisation clinique, spécialités et recommandations	41
1. Utilisation clinique	41
2. Réglementation et recommandations	42
Deuxième partie : Abus, mésusages et dépendance: actualités	47
I. Définitions de abus, mésusages, dépendance et addiction	47
1. Abus	47
2. Mésusage	47
3. Dépendance et addiction	47
II. Crise des opioïdes aux USA	52
1. Historique des opioïdes aux USA	52
2. Rapport de surveillance du CDC 2019	54
3. Overdose et enquêtes	56
4. Guidelines de la CDC	57
III. France : où en sommes-nous ?	58
1. Consommations et prescriptions	59
2. Mésusage des opioïdes	63
3. Intoxications et décès liés à la consommation d’opioïdes	66
4. Point sur le tramadol	69
Troisième partie : Travail personnel sur l’abus, le mésusage et la dépendance aux opioïdes	73
I. Présentation	73
II. Matériel et Méthodes	73
III. Résultats	74
1. Résultats des participants basés sur les statistiques de Lime Survey	75
2. Analyse individuelle des questionnaires	83
IV. Discussion	85
1. Points forts et points faibles du questionnaire	85
2. Comparatif des résultats avec les études précédentes	86
Quatrième partie : Rôle du pharmacien d’officine dans la lutte contre le mésusage, l’abus et la dépendance aux opioïdes	89
I. Pharmacovigilance et addictovigilance : définitions	89

1.	Pharmacovigilance et centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).....	89
2.	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A).....	90
II.	Dispensations contrôlées à l'officine	92
1.	Ordonnances falsifiées	92
2.	Prescriptions : OPIOID RISK TOOL	94
III.	Addictologie en pharmacie d'officine	96
1.	Traitements de substitution	96
2.	Risques liés aux traitements.....	98
IV.	Parcours du patient et rôle du pharmacien d'officine	99
V.	Overdose aux opioïdes et actualités.....	101
1.	Traitement contre les overdoses d'opioïdes : la naloxone	101
2.	Contexte actuel de crise sanitaire de la COVID-19	102
VI.	Points clés à retenir sur l'abus, le mésusage et la dépendance	103
	Conclusion	105
	Annexe 1 : Extraction de la morphine de l'extrait de pavot.....	110
	Annexe 2 : Polymorphisme génétique et conséquences.....	111
	Annexe 3 : Spécialités d'opioïdes disponibles sur le marché français(Vidal)	112
	Annexe 4 : Recommandations de la SFETD.....	117
	Annexe 5 : Guide « Médicament antalgiques opioïdes : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE »	120
	Annexe 6 : Centers of Disease Control and Prevention (CDC)	121
	Annexe 7 : Études nationales financées par l'ANSM	122
	Annexe 8 : Courrier de l'ANSM aux professionnels de santé sur l'usage détourné de la codéine.....	124
	Annexe 9 : Arrêté du 12 juillet 2017.....	126
	Annexe 10 : Déclaration de conformité du questionnaire mis en place dans le cadre de cette thèse	127
	Annexe 11 : Questionnaire de thèse.....	128
	Annexe 12 : Centres régionaux de pharmacovigilance.....	133
	Annexe 13 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable.....	134
	Annexe 14 : Liste des médicament psychoactifs faisant l'objet d'addictovigilance	135
	Annexe 15 : Exemple de lettre d'information aux professionnels de santé diffusée par l'ANSM et l'addictovigilance	136
	Annexe 16 : Brochure de l'OFMA sur le bon usage des médicaments antalgiques	137
	Annexe 17 : Campagne de prévention naloxone par le Ministère des Solidarités et de la Santé	138

Table des figures

Figure 1 : Représentation du <i>Papaver somniferum</i>	21
Figure 2 : Tablettes sumérienne en argile de Nippour	22
Figure 3 : Affiche d'utilisation d'opium à l'époque d'Avicenne (an 1000 environ) d'après (5).....	23
Figure 4 : Fumeries d'opium au XIXème siècle en Chine d'après (6)	24
Figure 5 : Molécule de morphine.....	24
Figure 6 : Molécule de codéine	25
Figure 7 : Flacon de sirop de codéine retrouvé dans les archives d'une officine du XXIème siècle	26
Figure 8 : Molécule d'héroïne.....	26
Figure 9 : Molécule d'oxycodone.....	27
Figure 10 : Molécule de tramadol.....	27
Figure 11 : Molécule de fentanyl	27
Figure 12 : Les deux principaux groupes d'opiacés naturels d'après (16)	28
Figure 13 : Structure de la morphine et de ses principaux dérivés d'après (18)	29
Figure 14 : Représentation schématique de l'analogie entre morphine et enképhaline endogène d'après (18).....	30
Figure 15 : Récepteurs aux opioïdes d'après (18)	30
Figure 16 : Activité intrinsèque relative d'un ligand d'après (21)	32
Figure 17 : Effets et effets indésirables des opioïdes.....	35
Figure 18 : Polymorphisme génétique et conséquences phénotypiques (Lille 2)	38
Figure 19 : Classification des antalgiques par paliers selon l'OMS	41
Figure 20 : Recommandation d'arbre décisionnel de traitement antidouleur par VIDAL France.....	43
Figure 21 : Recommandation d'arbre décisionnel de traitement antidouleur cancéreuse par VIDAL France	44
Figure 22 : Conjugaison de facteurs de l'addiction d'après (29).....	48
Figure 23 : Cas de mésusage et dépendance pharmacologie aux médicaments opioïdes d'après (30).....	49
Figure 24 : Le cerveau « non addict » (à gauche) et « addict » (à droite) d'après (17)	50
Figure 25 : Critères diagnostiques d'addiction à une substance DSM V.....	50
Figure 26 : Critères diagnostiques d'addiction à une substance CIM-10	51
Figure 27 : Publicité de Perdue Pharma pour l'Oxycontin® aux USA	53
Figure 28 : Vague épidémique d'overdoses d'opioïdes aux USA des années 90 à aujourd'hui d'après le National Center for Injury Prevention and Control.....	54
Figure 29 : Décès liés à des overdoses non intentionnelles entre 1999 et 2007 d'après (34).....	56
Figure 30 : Évolution des prescriptions d'opioïdes analgésiques aux USA de 2002 à 2013 d'après (35).....	57
Figure 31 : Pourcentage de consommations des antalgiques en France en 2017 (ANSM).....	59
Figure 32 : Évolution de la consommation des opioïdes forts en nombre de dose définie journalière entre 2006 et 2017 (ANSM)	60
Figure 33 : Prévalence annuelle de prescriptions d'opioïdes faibles entre 2004 et 2017 (ANSM)	60
Figure 34 : Prévalence annuelle de prescriptions d'opioïdes forts entre 2004 et 2017 (ANSM).....	61
Figure 35 : Prévalence d'utilisation des opioïdes forts selon les conditions de douleurs (ANSM)	61

Figure 36 : Part en pourcentage des prescriptions par opioïdes forts et par indication en 2017 (ANSM)	62
Figure 37 : Consommation des opioïdes dans 7 pays européens en 2015 d'après (44)	63
Figure 38 : exemple de préparation d'un Purple Drank.....	63
Figure 39 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 (ANSM)	67
Figure 40 : Molécules impliquées dans les décès directs de 2013 à 2018 (enquête DTA)	68
Figure 41 : Pourcentage de décès liés aux opioïdes licites selon DRAMES de 2013 à 2018	69
Figure 42 : Métabolisme par les enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP3A4 du tramadol d'après (45).....	70
Figure 43 : Enquête des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES) en 2018 concernant le tramadol (Bulletin du Réseau Français d'Addictovigilance)	72
Figure 44 : Organigramme des réponses au questionnaire sur les médicaments opiacés/opioïdes distribué au grand public.....	74
Figure 45 : Catégories socio-professionnelles ayant participé au questionnaire sur les médicaments opioïdes.....	75
Figure 46 : Durée de traitement avec la codéine.....	76
Figure 47 : Durée de traitement avec le tramadol	77
Figure 48 : Durée de traitement avec l'opium associé au paracétamol.....	78
Figure 49 : Durée de traitement avec la morphine	79
Figure 50 : Durée de traitement avec l'oxycodone	80
Figure 51 : Effets indésirables connus de la population étudiée.....	82
Figure 52 : Effets indésirables expérimentés de la population étudiée	82
Figure 53 : Profils des consommateurs révélés par le questionnaire sur les opioïdes	84
Figure 54 : Nombre d'opioïdes consommés au cours d'une vie dans la population étudiée.....	85
Figure 55 : Définition de la pharmacovigilance.....	89
Figure 56 : Définition de l'addictovigilance.....	90
Figure 57 : Système national d'évaluation de la pharmacodépendance	91
Figure 58 : Exemple d'ordonnance falsifiée de codéine.....	93
Figure 59 : Questions composant l'Opiod Risk Tool à remplir par le médecin avant une prescription d'opioïdes.....	94
Figure 60 : Questions de l'échelle POMI	95
Figure 61 : Stratégie de prise en charge d'un patient dépendant aux opiacés/opioïdes d'après VIDAL France	98
Figure 62 : Gestes de secours en cas de surdosage aux opioïdes.....	102

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des opiacés les plus connus sur le marché français	28
Tableau 2 : Localisation des récepteurs aux opioïdes	31
Tableau 3 : Classification des différents opioïdes, propriétés et activité d'après (18)	33
Tableau 4 : Effets des agonistes sur les récepteurs aux opioïdes d'après (17).....	33
Tableau 5 : Interactions entre les principaux opioïdes et les récepteurs aux opioïdes	34
Tableau 6 : Effets des principaux opiacés et produits de substitution d'après (16) ...	35
Tableau 7 : Profil d'action clinique des opioïdes utilisés pour l'analgésie d'après (18)	37
Tableau 8 : Opioïdes et enzymes de métabolisation d'après (24).....	39
Tableau 9 : Tableau des coefficients d'équianalgésie (Vidal France)	44
Tableau 10 : Motif d'augmentation des prises et/ou du dosage du médicament pris	81
Tableau 11 : Mésusages et conseils associés	100

Préambule

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre la douleur permet une prise en charge du patient la plus optimale possible. Selon l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), la douleur est évaluée, reconnue et prise en charge dans plusieurs situations médicales. Mais cela n'a pas toujours été le cas.

Déjà dans la Préhistoire, les ossements retrouvés présentaient des excroissances, des tumeurs osseuses, parfois des fractures, qui devaient susciter certaines souffrances. A l'époque, les malades sont confiés à des guérisseurs mais souvent ceux-ci sont des charlatans.

Dans les civilisations américaines du XVI^{ème} siècle, les indigènes avaient des connaissances en médecine qui étaient surprenantes et les remèdes étaient naturels : à l'époque de la colonisation de l'Amérique, les plantes disponibles dans les campagnes étaient largement utilisées (orge, frêne, sureau, pavot...)(1).

De même, en Égypte, les médications et les plantes s'administraient sous forme de pilules, de bains ou encore de lavements.

Au fur et à mesure du temps, avec les guerres et les blessés, les nouvelles techniques sont de mise. Le but est de supprimer la douleur des soldats et de les soulager. Ce sont donc avec les plus grands médecins et chercheurs comme Paracelse, Ambroise Paré, ou encore Sydenham, que les remèdes sont découverts. Aujourd'hui, la douleur fait partie de plans de lutte créés par le gouvernement, ce qui permet aux établissements de santé de proposer les meilleurs soins.

La place du pharmacien se dessine au fur et à mesure des siècles. Alors que leur profession était souvent confondue avec la médecine, les apothicaires prennent place et fabriquent des médicaments à base de plantes. Le monopole de la vente des médicaments revient donc aux apothicaires au XVIII^{ème} siècle. Le métier s'apprend dans des écoles et le métier de pharmacien naît. Progressivement son rôle évolue et le pharmacien est désormais un acteur indispensable de santé publique.

Le but de ce manuscrit est donc de voir l'évolution des pratiques de prise en charge de la douleur avec la découverte des opiacés et des opioïdes dans un premier temps. Dans un deuxième temps, nous verrons les problèmes rencontrés avec ces traitements et enfin le rôle que le pharmacien se doit d'accomplir pour assurer et maintenir le bon usage de ces médicaments afin d'assurer l'efficacité antidouleur et la sécurité du patient.

Première partie : Généralités sur les médicaments opiacés/opioïdes

I. Usages historiques de l'opium et de ses dérivés

1. L'opium

Comme décrit dans plusieurs pharmacopées, l'opium, dérivé du pavot somnifère (*Papaver somniferum*) est l'emblème du remède contre la douleur (Figure 1). Le pavot à opium est une plante qui contient des graines mais aussi du latex qui constitue l'opium.



Figure 1 : Représentation du *Papaver somniferum*

Ce latex contient plusieurs molécules alcaloïdes telles que :

- morphine,
- codéine,
- thébaïne,
- narcéine,
- narcotine,
- laudanosine,
- papavérine,
- papavéraldine...

Elles ont été extraites du pavot au fil du temps. Certaines d'entre elles comme la morphine ou la codéine ont été reconnues pour leurs effets analgésiques que l'on détaillera dans la partie suivante. Ces substances naturelles extraites de l'opium constituent la famille des opiacés.

On considère l'opium comme la plus ancienne drogue du monde. L'origine géographique du pavot est encore controversée même si les recherches archéologiques suggèrent fortement une origine entre l'Asie mineure et la Méditerranée orientale (2). Son apparition est estimée à 3000 ans av JC d'après les célèbres tablettes de Nippour gravées par les Sumériens et décrivant les effets de l'opium (Figure 2).



Figure 2 : Tablettes sumérienne en argile de Nippour d'après (2)

L'utilisation de l'opium contre la douleur s'est vite répandue et le commerce a débuté, d'abord par les Égyptiens (1500 av JC) puis par les Grecs. Les graines de pavot et l'opium ont ainsi été échangés pendant des milliers d'années en prônant leur effet analgésique. Plusieurs préparations appelées panacées ont ainsi été dérivées de l'opium : Mithridate Eupator a été le premier à donner son nom à une préparation de substances vénéneuses contenant de l'opium au 1er siècle av JC. Ce remède comportait de l'opium et une cinquantaine d'ingrédients d'origine végétale. Il a longtemps été utilisé contre la peste et d'autres maladies, mais il a rapidement laissé place à la thériaque (3).

La thériaque est fabriquée par Andromaque à la demande de Néron, empereur romain au 1er siècle ap JC. C'est un antidote actif contre les morsures de serpent : en effet celui-ci contient de la poudre de vipère. Le serpent devient alors le symbole de la médecine et de la pharmacie. Le serpent entoure le pied de la coupe d'Hygie, déesse de l'hygiène et de la santé dans la mythologie grecque. La thériaque contenait une haute dose d'opium ainsi que plus d'une centaine d'autres d'ingrédients.

Durant des siècles, la formulation de la thériaque a changé, passant par les mains de Galien et de beaucoup d'autres apothicaires qui en ignoraient les compositions

précises et favorisaient ainsi la fraude de cette préparation. Elle est utilisée dans de nombreuses pathologies : l'épilepsie, les convulsions, la diarrhée, la fièvre, la peste, la rougeole, les morsures de chien et bien d'autres affections.

Elle pouvait être appliquée en emplâtres et onguents. Lors des épidémies, on la distribuait aux pauvres, elle était en vente libre et sans prescription médicale, sa longévité est d'environ 2000 ans.

L'utilisation des opiacés se diffuse progressivement. La fin du Moyen-Âge fait évoluer les mentalités du médical. Paracelse, considéré comme le père de la toxicologie, effectue la première extraction à partir d'opium et met au point un liquide qui porte le nom de sirop de laudanum. C'est avec lui qu'arrive la notion de consommation et de dose : « Toutes les choses sont poisons, et rien n'est poison, seule la dose détermine ce qui n'est pas poison ». Le laudanum est une préparation calmante qui comporte de l'opium ramolli dans de l'eau et qui a évolué au XVIIIème siècle en teinture alcoolique grâce à Thomas Sydenham, médecin anglais renommé (4).

La formule de Sydenham est reprise en France dans de nombreux ouvrages, notamment les Codex de Paris et la Pharmacopée française.

C'est au XVIIIème siècle quand le sirop de laudanum, en vente libre et moins cher que l'alcool, commence à se diffuser que l'on décrit pour la première fois des usages inappropriés voire excessifs. On l'administrait également aux enfants par voie orale pour les calmer, comme en témoigne la publicité de l'époque (Figure 3).

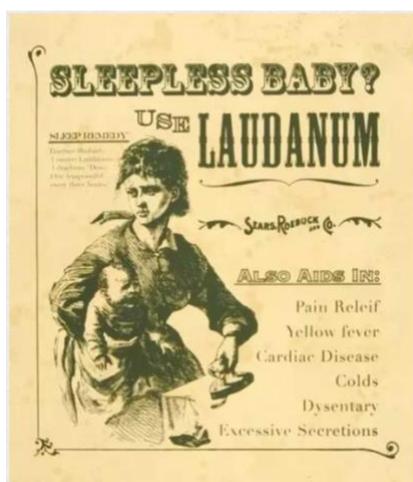


Figure 3 : Affiche d'utilisation d'opium à l'époque d'Avicenne (an 1000 environ) d'après (5)

En Chine, au XIX^{ème} siècle, se développe l'utilisation des pipes à opium dans les fumeries (Figure 4). Le Triangle d'or (Laos, Thaïlande, Birmanie) était l'une des principales zones mondiales de production d'opium depuis les années 1920. A l'époque, l'opium était surtout destiné à la France et à la Chine, ce qui a donné lieu aux guerres de l'opium.



Figure 4 : Fumeries d'opium au XIX^{ème} siècle en Chine d'après (6)

En France, le commerce et la production du pavot et de ses dérivés sont réglementés d'abord par la Convention mondiale de l'opium de 1912 puis par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Aujourd'hui, la principale zone de production d'opium illicite se trouve dans le Croissant d'or (Afghanistan, Iran, Pakistan).

2. La morphine

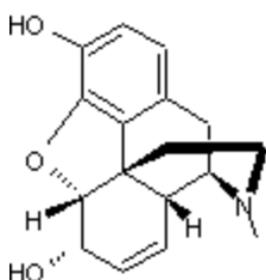


Figure 5 : Molécule de morphine

Au début du XIX^{ème} siècle, en 1803, le français Jean-François Derosne isole la morphine de l'opium. Son nom n'est connu que pour avoir découvert la molécule mais ce sont surtout le pharmacien français Armand Séguin et le pharmacien allemand Sertürner (7) qui, en 1804 et 1805, reprennent ses travaux. Il faudra attendre 1817 pour que le travail soit publié. Il s'agit d'extraire des cristaux de morphine à partir du jus de graines de pavot (Annexe 1). Sertürner a donc nommé la molécule « morphine » car ses effets lui rappelaient le dieu grec Morphée généralement représenté tenant des extraits de pavot dans ses mains.

Sa formule brute est $C_{17}H_{19}NO_3$.

L'utilisation de la morphine se répand surtout grâce à l'invention de l'aiguille creuse en 1850. Les premières injections de morphine en sous-cutanée débutent en 1855.

Selon Jean-Jacques Yvrel (8), « jamais la Pharmacopée n'a fourni un analgésique aussi efficace et d'action aussi rapide ». Son usage s'étend rapidement pendant la guerre de Sécession pour donner du courage aux soldats (9). Comme l'opium, la morphine est en vente libre ce qui favorise la morphinomanie. Les médecins de l'époque trouvent chaque jour des occasions de la prescrire et elle a des bénéfices dans la médecine et la chirurgie qui dépassent les recherches de l'époque.

La morphine est agréable car elle apporte un demi-sommeil et la souffrance disparaît. C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que se répand la toxicomanie par voie intraveineuse et c'est à ce moment-là que l'on décrit des symptômes de manque aux opiacés et qu'apparaissent les usages « passionnels » de la morphine...

C'est également à cette époque qu'apparaissent les premiers comprimés et gélules qui permettent au patient une certaine autonomie dans la prise de morphine ; les patients se servaient parfois directement dans les flacons de morphine distribués à l'hôpital en cas de douleurs.

3. La codéine

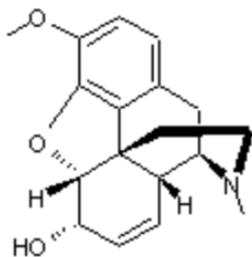


Figure 6 : Molécule de codéine

La codéine fut isolée la première fois par le chimiste et pharmacien français Pierre Jean Robiquet en 1832 (10). Il a étudié le procédé d'extraction de la morphine à partir de l'opium et remarqué qu'après évaporation un résidu peut être réduit en poudre. Après recristallisation, il a obtenu une substance cristalline qu'il nomme codéine (11). Sa formule brute est $C_{18}H_{21}NO_3$.

Même si son extraction directe de l'opium est possible, la codéine est généralement obtenue par méthylation de la morphine. Joseph Rocques a décrit plusieurs effets du sirop de codéine en 1835, qu'il appelait sirop de diacode : « on cherche à calmer les douleurs abdominales, les vomissements rebelles [...] on combat ensuite l'état spasmodique » (12).

L'action antidouleur de la codéine est 6 à 7 fois plus faible que celle de la morphine. La codéine était surtout utilisée en sirop antitussif. On retrouve encore d'anciens

flacons de sirop avec la mention « poison » datant de la fin du XIXème siècle et du début du XXème siècle (Figure 7) qui marquent une utilisation très fréquente de ce sirop opiacé (13).



Figure 7 : Flacon de sirop de codéine retrouvé dans les archives d'une officine du XXIème siècle

4. L'héroïne

Jusqu'à la fin du XIXème siècle, le traitement de référence de l'analgésie était la morphine. Mais au fur et à mesure de la découverte de son haut potentiel addictif, le monde scientifique cherche à lui trouver un substitut (14). La diacétylmorphine ou héroïne devient alors le substitut principal de la morphine. La synthèse de l'héroïne fut réalisée la première fois par Alder Wright à Londres en 1875, mais ce n'est qu'en 1897 que les laboratoires Bayer s'y intéressent et notamment l'allemand Heinrich Dreser, qui lui donna le nom d'héroïne venant du terme allemand heroisch. Sa formule brute est $C_{21}H_{23}NO_5$.

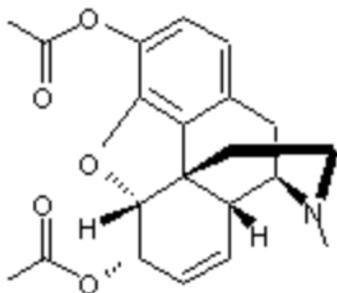


Figure 8 : Molécule d'héroïne

A cette époque, on pensait que l'héroïne pouvait soigner l'addiction à la morphine, comme on l'avait pensé précédemment de la morphine vis-à-vis de l'addiction à l'opium, mais en 1911, le British Pharmaceutical Codex décrit l'héroïne comme aussi addictive que la morphine. En 1922, l'héroïne est enregistrée sur la liste des stupéfiants, puis elle finit par être interdite aux États-Unis en 1924. En Europe, la convention unique des stupéfiants de 1953 la rend interdite à son tour et elle disparaît de la Pharmacopée française en 1965.

5. Les autres opioïdes : oxycodone, tramadol, fentanyl

A la suite de nombreuses recherches pour lutter contre la douleur et dans le domaine de l'anesthésie, d'autres dérivés de synthèse totale ont vu le jour. Ces dérivés de synthèse dont les actions et les utilisations diffèrent notamment en fonction de leur structure, portent le nom d'opioïdes, parmi lesquels on peut citer : oxycodone, tramadol, buprénorphine, naloxone, méthadone, dextropropoxyphène, fentanyl...

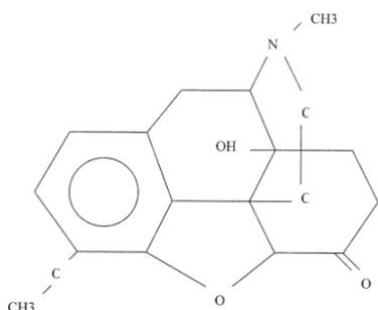


Figure 9 : Molécule d'oxycodone

L'oxycodone dérive de la thébaïne contenue dans l'opium et voit le jour en 1916. C'est en Allemagne à partir de 1917 qu'elle est utilisée dans le domaine médical. Elle était surtout utilisée dans les douleurs aiguës (15). Sa formule brute est $C_{18}H_{21}NO_4$.

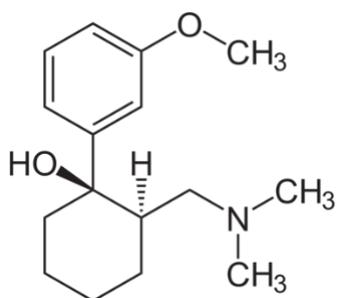


Figure 10 : Molécule de tramadol

Le tramadol est un analogue synthétique de la codéine, synthétisé en 1962 et utilisé contre la douleur depuis 1975 surtout en Allemagne. C'est seulement en 1995 que la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis accepte son utilisation. En France, son utilisation s'est répandue surtout après le retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011. Sa formule brute est $C_{16}H_{25}NO_2$.

Le fentanyl est un opioïde synthétisé par le Dr Paul Janssen à la fin des années 1950. Au départ, il est utilisé sous forme d'anesthésique intraveineux. Aujourd'hui, son utilisation se fait surtout sous forme de patch transdermique. De nombreux dérivés du fentanyl ont par la suite vu le jour. Sa formule brute est $C_{22}H_{28}N_2O$.

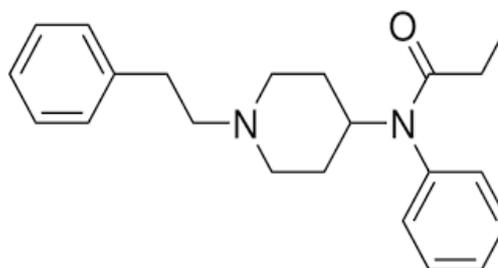


Figure 11 : Molécule de fentanyl

II. Pharmacologie des opioïdes

1. Définition et composition chimique

Un opiacé et un opioïde n'ont pas la même définition. Un opiacé est une substance naturelle dérivée de l'opium comme décrit jusqu'à maintenant avec la morphine et la codéine, que l'on appelle des opiacés naturels. On peut également parler de morphiniques. Il existe aussi les opiacés semi-synthétiques comme l'héroïne (Tableau 1). Un opioïde est une substance de synthèse, soit semi-synthétique comme la buprénorphine et l'oxycodone, soit synthétique comme la méthadone et le fentanyl (16). C'est donc une substance chimique synthétique qui produit des effets similaires à la morphine, pouvant être bloqués par un antagoniste. On les appelle aussi morphinomimétiques.

Tableau 1 : Classification des opiacés et opioïdes les plus connus sur le marché français

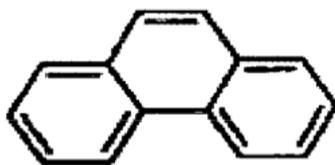
Opiacés naturels	opium, morphine, codéine, papavérine, noscapine, thébaïne
Opiacés semi-synthétiques	héroïne, pholcodine
Opioïdes semi-synthétiques	<i>buprénorphine*</i> , oxycodone, naloxone, naltrexone, hydromorphone
Opioïdes synthétiques	<i>méthadone*</i> , péthidine, fentanyl

*utilisée comme traitement de substitution aux opiacés

Les opiacés regroupent une quarantaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes principaux représentés dans la Figure 12 :

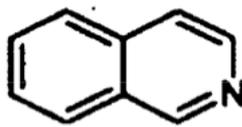
- Les phénanthrènes : morphine, codéine, thébaïne
- Les iso-quinoléines : papavérine, noscapine, narcéine

Les opiacés d'hémisynthèse ont également pour base le noyau morphinique.



noyau phénanthrène

- morphine
- codéine
- thébaïne



noyau iso-quinoléique

- papavérine
- noscapine
- narcéine

Figure 12 : Les deux principaux groupes d'opiacés naturels d'après (16)

Les nombreuses modifications effectuées sur la structure des alcaloïdes ont permis de trouver différents principes de relations structure activité, par exemple :

- L'alkylation de l'hydroxyle phénolique de la morphine permet d'obtenir la codéine avec des effets moindres
- Des substitutions de l'atome d'azote permettent d'obtenir des agonistes purs ou des agonistes antagonistes de la morphine

A partir de 1952, la synthèse chimique de la morphine et de ses dérivés est possible. Certaines substances ont alors une structure proche de la morphine mais avec des effets différents. Sur la Figure 13, on voit les différentes positions sur lesquelles la structure peut être modifiée pour obtenir des dérivés.

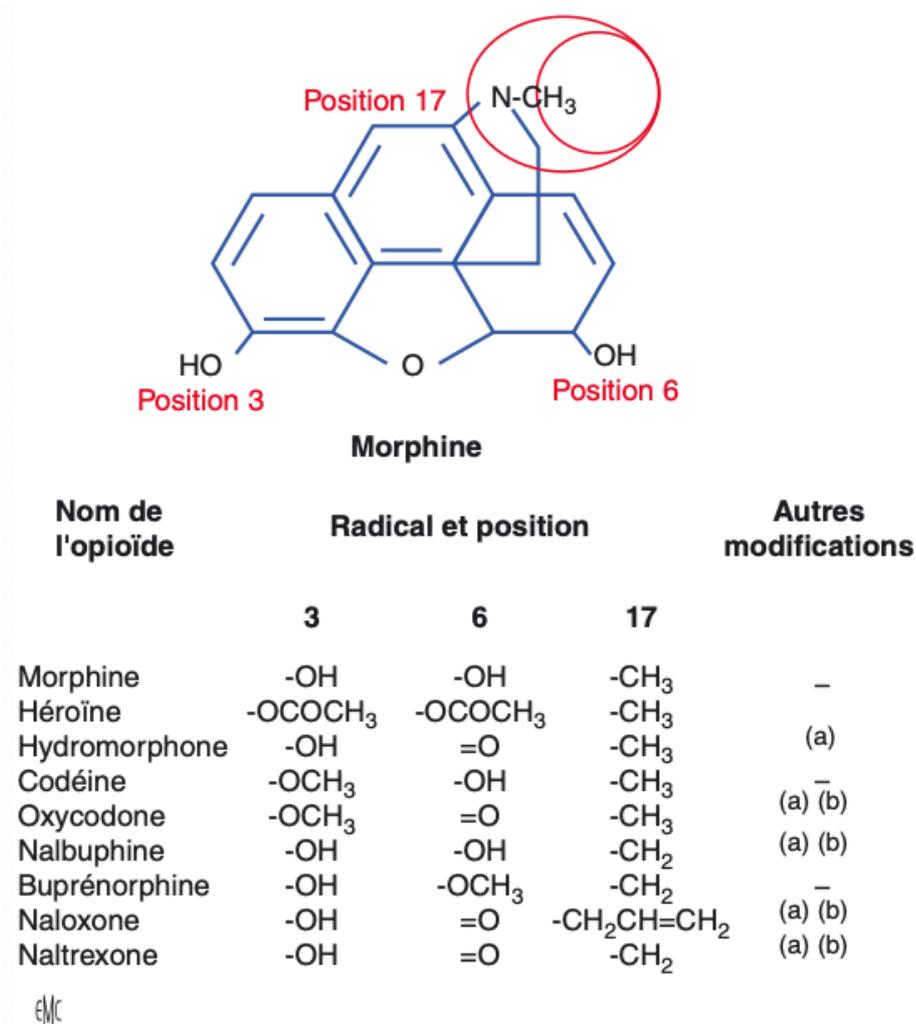


Figure 13 : Structure de la morphine et de ses principaux dérivés d'après (18)

Toutes ces notions suggèrent l'existence de récepteurs spécifiques aux opiacés et de substances endogènes qui agissent sur ces récepteurs (17).

2. Récepteurs aux opioïdes

C'est en 1973 que fut mis en évidence l'existence dans notre système nerveux central de récepteurs aux opiacés/opioïdes.

La famille des récepteurs aux opioïdes comprend principalement trois membres : μ (mu), δ (delta), et κ (kappa) (18). Ils sont activés dans le système nerveux central et périphérique à l'aide de ligands endogènes découverts en 1975 que sont les enképhalines et les endorphines. Ces peptides endogènes jouent un rôle très important dans le contrôle des circuits cérébraux de la récompense. La morphine est considérée comme l'agoniste de référence des récepteurs opioïdes.

Les dérivés de l'opium sont des alcaloïdes à structure analogue des enképhalines endogènes. On peut remarquer dans la Figure 14 (encadrés roses) que le pharmacophore de la morphine ressemble fortement à celui de la Leu-enképhaline, peptide endogène se fixant sur les récepteurs aux opioïdes.

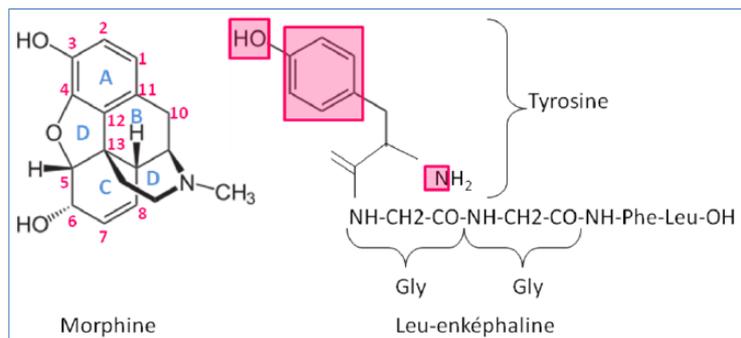


Figure 14 : Représentation schématique de l'analogie entre morphine et enképhaline endogène d'après (18)

La morphine et la codéine possèdent le même pharmacophore, ce qui leur permet d'avoir un rôle d'agoniste sur les récepteurs et plus particulièrement sur les récepteurs μ .

Il a fallu attendre les années 1990 pour démontrer que ces récepteurs sont couplés à une protéine G, associée négativement à l'adénylate cyclase (Figure 15).

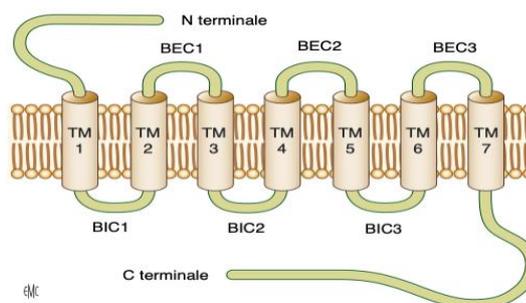


Figure 15 : Récepteurs aux opioïdes d'après (18)

Une fois activés, ils entraînent une diminution de la libération de neuromédiateurs excitateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine et la substance P. Par ailleurs, les opioïdes augmentent la libération de dopamine dans le système limbique par l'activation des récepteurs μ/δ et par inhibition de l'activité GABAergique. Les agonistes μ sont ceux qui ont la plus forte efficacité en ayant des effets renforçants sur les récepteurs μ (19).

Les récepteurs sont nombreux au niveau du système de la récompense, du système de transmission de la douleur et du système limbique, siège des émotions : l'amygdale (fonctions sexuelles et agressivité), l'hypothalamus (fonction alimentaire, défense) et l'hippocampe (mémoire) notamment.

Le tableau 2 résume la localisation spécifique de chaque récepteur sachant que les récepteurs μ se trouvent en majorité dans les structures profondes du cerveau et au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, alors que les récepteurs δ et κ se trouvent au niveau de la moelle épinière.

Tableau 2 : Localisation des récepteurs aux opioïdes

Type de récepteur	Localisation
μ	Supraspinale +++ : Striatum, thalamus, noyau accumbens Spinale ++ (corne dorsale de la moelle épinière) Périphérie : muscles lisses du tube digestif
δ	Spinale ++ Supraspinale : bulbe olfactif, striatum, néocortex Périphérie : intestinal
κ	Spinale ++ Supraspinale : hypothalamus, noyau accumbens, substance noire, aire tegmentale ventrale (ATV)

En se liant à leurs récepteurs, les opioïdes ont plusieurs modes d'action antalgique : une action périphérique en inhibant la libération de la substance P (régulation spinale) et plusieurs actions au niveau central.

Concernant ces différents modes d'action antalgique, on décrit premièrement de l'euphorie, de la somnolence et un état d'indifférence à la douleur, puis une réduction

de la transmission du message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (régulation supra-spinale), puis une régulation spinale par action pré-synaptique de diminution de la libération de substance P et enfin une action post-synaptique qui diminue l'activité des neurones nociceptifs ascendants (20).

L'affinité pour les récepteurs aux opioïdes diffère selon les molécules ainsi que le degré d'activation du récepteur une fois que l'opioïde y est lié.

On détermine 3 catégories de ligands (qu'ils soient naturels, semi-synthétiques ou synthétiques) (Figure 16) :

- Les agonistes purs activent le récepteur en modifiant sa structure moléculaire, l'effet est dose-dépendant.
- Les antagonistes se fixent au même endroit que les agonistes et empêchent donc l'accès des agonistes aux récepteurs. Ils n'ont aucun effet.
- Les agonistes partiels ou agonistes antagonistes se lient aux récepteurs et entrent en compétition avec les agonistes vrais et peuvent empêcher leur action.

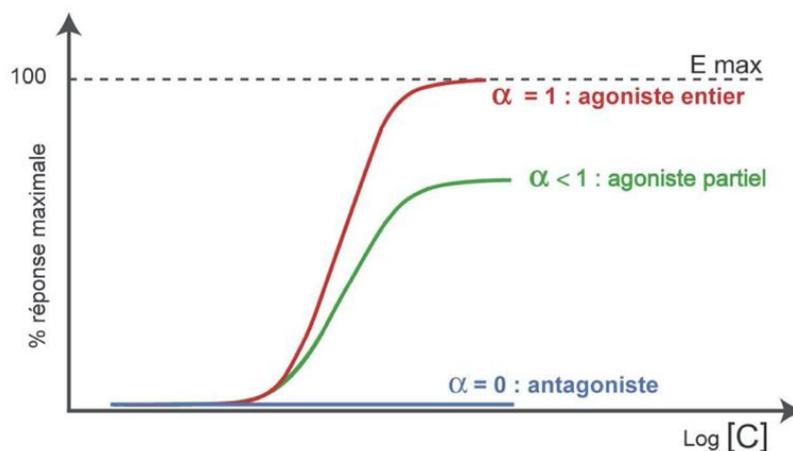


Figure 16 : Activité intrinsèque relative d'un ligand d'après (21)

C'est ce que l'on appelle l'activité intrinsèque relative (RIA), c'est à dire la capacité d'un ligand fixé à son récepteur à induire une réaction (21).

Le tableau 3 résume les propriétés et l'activité de chaque opioïde sur leurs récepteurs.

Tableau 3 : Classification des différents opioïdes, propriétés et activité d'après (18)

Origine de l'opioïde	Propriété	Activité
<i>Naturels</i>	<i>Agonistes purs</i>	<i>Forte</i>
Morphine	Morphine	Morphine
Codéine	Fentanyl	Fentanyl
Thébaïne	Hydromorphone	Hydromorphone
Noscapine		
<i>Semi-synthétiques</i>	<i>Agonistes partiels</i>	<i>Intermédiaire</i>
Héroïne	Buprénorphine	Buprénorphine
Dérivés de la thébaïne		Nalbuphine
Dihydromorphone		
<i>Synthétiques</i>	<i>Agoniste-antagonistes</i>	<i>Faible</i>
Benzomorphanes	Pentazocine	Codéine
Phénylpipéridines (fentanyl et dérivés, péthidine, mépéridine)	Nalbuphine	Dextropropoxyphène
Diphénylpropylamine (méthadone)		
	<i>Activité mixte</i>	
	Péthidine	
	Tramadol	
	Tapentadol	

Activité mixte : un opioïde ayant aussi un autre mécanisme d'action expliquant son action analgésique.

3. Effets pharmacologiques et effets indésirables

Comme indiqué précédemment, les effets des opioïdes varient en fonction des récepteurs auxquels il se lie. Les différents ligands endogènes ou agonistes se fixant sur les récepteurs produisent des effets différents notamment sur les récepteurs μ : de l'analgésie, une dépression respiratoire, de l'euphorie, de la dépendance et un myosis. L'agonisme des deux autres récepteurs entraîne surtout des effets de dépression respiratoire et un peu d'analgésie (Tableau 4).

Tableau 4 : Effets des agonistes sur les récepteurs aux opioïdes d'après (17)

Type de récepteur	μ	δ	κ
Effets	Analgésie Dépression respiratoire Euphorie Dépendance Myosis	Analgésie Dépression respiratoire	Analgésie Dépression respiratoire Dysphorie

Les effets neurologiques des ligands dépendent du type de récepteur sur lequel ils se lient, de sa localisation et du type de neurotransmetteur qu'utilise le neurone.

Le tableau 5 résume les interactions entre les principaux opioïdes et les récepteurs aux opioïdes (22).

Tableau 5 : Interactions entre les principaux opioïdes et les récepteurs aux opioïdes

Opioïdes	μ	δ	κ
Morphine, Codéine	+++		+
Méthadone	+++		
Fentanyl	+++		
Buprenorphine	P		-
Naloxone	-	-	-
Naltrexone	-	-	-
Tramadol	+		
Héroïne	+++		
Oxycodone	+++		+

+++ , ++ , + : agonistes ; P : agonistes partiels ; - : antagonistes

On peut remarquer que les récepteurs μ sont les principaux vecteurs de l'analgésie. La majorité des opioïdes sont agonistes de ces récepteurs.

En plus de ces effets, en cas de surdosage ou d'utilisations répétées, la stimulation chronique de ces récepteurs aux opioïdes peut engendrer des modifications importantes de leur activité. Le Tableau 6 résume les effets des principaux opiacés ainsi que leurs effets en cas de surdosage : dépression respiratoire, coma, convulsions...

Tableau 6 : Effets des principaux opiacés et produits de substitution d'après (16)

Dénomination	Principaux effets	Effets de surdosage
Opium	Analgésie, dépression, euphorie, demi-sommeil, sensation de bien-être	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort
Morphine	Analgésie, dépression, euphorie, demi-sommeil, sensation de bien-être	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort
Héroïne	Analgésie, dépression, grande euphorie, très forte toxicité	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort
Codéine	Analgésie, dépression, effets variables selon la dose	Variable, peut entraîner la mort
Méthadone	Analgésie, dépression, effet plus lent que la morphine	Ralentissement respiratoire, convulsions, coma, peut entraîner la mort
Buprénorphine	Analgésie, dépression	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort

Avicenne avait déjà étudié les effets secondaires de l'opium dans les années 900-1000, décrits dans son livre *Canon of medicine* (23). Il décrivait déjà parmi ces effets secondaires : dépression respiratoire, effet hypnotique, effets gastro-intestinaux, dysfonction sexuelle, addiction...

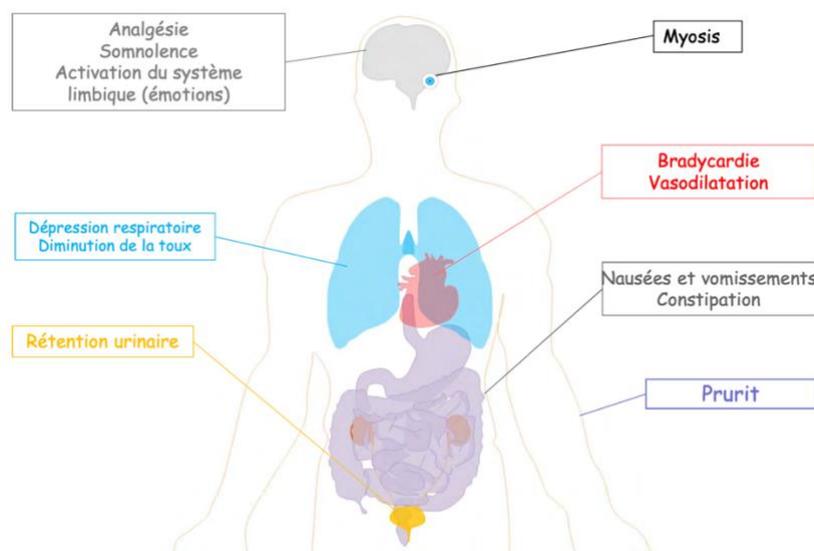


Figure 17 : Effets pharmacologiques et effets indésirables des opioïdes

On connaît aujourd'hui les effets indésirables principaux de ces médicaments à court terme : constipation, somnolence, nausées et vomissements, difficultés respiratoires, maux de tête, confusion, effets dysphoriques et sécheresse buccale (Figure 17).

Aujourd'hui, nous savons que les modifications de l'activité des récepteurs opioïdes, lors d'une consommation répétée ou d'un usage chronique, peuvent entraîner des phénomènes de dépendance et de tolérance.

En 1975, l'OMS a défini la dépendance comme « un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non ».

La tolérance, elle, se définit comme la diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe d'une substance au fur et à mesure de son utilisation et la tendance à augmenter les doses et rapprocher les prises pour obtenir à nouveau l'effet initial.

Nous verrons les critères utilisés pour évaluer une dépendance dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Ces effets pharmacologiques et indésirables peuvent être expliqués par l'affinité de la molécule pour son récepteur mais aussi par les variations de concentrations au niveau des récepteurs qui évoluent en fonction de son passage dans les organes : c'est la pharmacocinétique de la substance.

4. Pharmacocinétique des opioïdes

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme, mais aussi l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament. On étudie l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps dans l'organisme pour pouvoir choisir la meilleure voie d'administration et adapter la posologie du médicament. 4 étapes participent à la pharmacocinétique d'un médicament : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME).

Le tableau 7 présente le profil d'action des principaux opioïdes utilisés dans l'analgésie en fonction des différentes voies d'administration. En moyenne, par voie orale, l'action se fait assez rapidement entre 15 et 30 minutes avec une durée d'action de 4 à 6h.

Tableau 7 : Profil d'action clinique des opioïdes utilisés pour l'analgésie d'après (18)

Médicament	Présentation	Administration	Début d'action (min)	Pic d'action (h)	Durée d'action (h)	Demi-vie d'élimination (h)	Remarques
Morphine	Morphine	p.o.	15	1-2	4-5	2-3	Premier choix pour l'analgésie
		s.c.	15-30	1-1,5	4-5		
		i.v.	5 min	0,25	4-5		
Codéine	Dafalgan codéine®	p.o.	30-60	1-2	4-6	3-4	Variabilité efficacité et tolérance
	Efferalgan codéine®						
	Dicodin® LP						
	Codenfan®						
Hydromorphone	Sophidone® LP	p.o.	30	1,5-2	4	2,5-3	
Oxycodone	Oxynorm®	p.o.	15	0,5-1	3-6	3-4	
	Oxycontin® LP						
Nalbuphine	Nalbuphine®	i.m.	30	1	3-6	3-4	
		i.v.	3 min				
Dextropropoxyphène	Antalvic®	p.o.					
Tramadol	Contramal® Topalgic®	i.v.	15-30	2	4-6	6	
	Tramadol®	p.o.					
	Contramal® LP	p.o.					
	Topalgic® LP						

Dans la suite de ce manuscrit, seront essentiellement abordées les données concernant les substances les plus prescrites : morphine, codéine, oxycodone, tramadol et fentanyl.

a. Absorption

En général les opioïdes sont absorbés par la voie gastro-intestinale lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Les opioïdes les plus lipophiles sont absorbés par les muqueuses nasales ou buccales. Le fentanyl a la plus grande solubilité lipidique et permet une utilisation par voie transdermique. Avec la plupart des opioïdes, l'effet analgésique est plus rapidement atteint par voie parentérale que par voie orale.

b. Distribution

Après absorption, la morphine se fixe principalement sur l'albumine, protéine soluble du sang. Son taux de liaison est d'environ 30%. La morphine libre dans le sang diffuse lentement à travers la barrière hémato-encéphalique. La codéine se fixe aux protéines plasmatiques (25% environ) et le restant se distribue dans les tissus.

L'oxycodone a aujourd'hui un procédé galénique lui permettant d'être libérée en biphasique avec 38% de la dose libérée en 30 minutes et les autres 62% libérées plus lentement. Elle se lie aux protéines plasmatiques jusqu'à 45%.

Quant au tramadol, sa biodisponibilité est de 70 à 90% et il a une forte affinité tissulaire alors que sa liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 20%.

c. Métabolisme

Le métabolisme est une étape-clé du devenir d'un médicament. Il s'effectue majoritairement dans le foie, mais également parfois dans des tissus extra-hépatiques, sous l'action de différentes enzymes.

Les principales enzymes responsables du métabolisme des opioïdes sont les cytochromes P450 (CYP450). C'est une superfamille d'enzymes dites de phase I, c'est-à-dire de fonctionnalisation. Les CYP450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ou encore CYP3A4 et CYP3A5 ont un intérêt particulier car ils interviennent dans le métabolisme de 75% des traitements existants et sur une centaine de médicaments opioïdes excepté la morphine (24).

La morphine est principalement métabolisée par conjugaison à un acide glucuronique *via* des UGT (Uridine 5'-diphospho-GlucuronylTransférases) qui sont des enzymes de phase II. Ces réactions de glucuronoconjugaison de la morphine transforment la morphine et aboutissent à deux métabolites majeurs : la morphine-3-glucuronide (inactive sur les récepteurs aux opioïdes) et la morphine-6-glucuronide (plus active que la morphine sur les récepteurs aux opioïdes).

La codéine est considérée comme une pro-drogue quand elle est utilisée à visée antalgique. En effet, c'est sa biotransformation en morphine *via* une O-déméthylation catalysée par le CYP2D6 qui lui permet d'agir en tant qu'analgésique. Cette voie métabolique est mineure, 10% environ de la codéine étant transformée en morphine, le reste étant glucuronoconjugué.

L'oxycodone est métabolisée par les cytochromes 2D6 et 3A4 (comme la codéine et le tramadol) et se transforme en oxymorphone ayant une action 14 fois supérieure à l'oxycodone elle-même et 10 fois supérieure à la morphine.

Enfin, le tramadol est principalement métabolisé par le CYP2D6 en O-desméthyltramadol (ou métabolite M1) qui est plus actif que la molécule-mère sur les récepteurs opioïdes et par les CYP3A4 et 2B6 en N-desméthyltramadol (ou métabolite M2) inactif.

Le fentanyl et la méthadone sont également métabolisés par des CYP450 mais uniquement en métabolites inactifs : leur effet repose donc sur la molécule-mère (Tableau 8)

Tableau 8 : Opioides et enzymes de métabolisation d'après (24)

Par quels enzymes l'opioïde est-il éliminé ?	Cytochromes (2D6 et/ou 3A4)		Autres enzymes (UGT...)
Opioides concernés	Codéine Oxycodone Tramadol	Fentanyl Méthadone	Hydromorphone Morphine Tapentadol
Donne-t-il des métabolites actifs ?	Oui (via 2D6)	Non	Oui ou Non

d. Élimination

Les opioïdes et leurs métabolites sont essentiellement excrétés par le rein. Une insuffisance rénale augmente donc considérablement le risque d'accumulation des métabolites de la morphine.

5. Polymorphisme génétique

Les polymorphismes génétiques (variations de la séquence et/ou de la structure d'un gène) qui affectent les gènes codant pour les enzymes du métabolisme des opioïdes, notamment les CYP450 et les UGT décrits précédemment, peuvent moduler la réponse aux médicaments opioïdes.

Le gène codant pour le CYP2D6, principale enzyme du métabolisme des opiacés/opioïdes, est hautement polymorphe entraînant une activité enzymatique qui varie de 1% à 200% selon le phénotype métabolique des individus (Figure 18). Ainsi, en fonction du phénotype métabolique pour le CYP2D6 de l'individu, l'effet antalgique, voire les effets adverses, des opioïdes métabolisés par ce CYP450 seront très différents pouvant aller d'une absence d'effet antalgique à l'apparition de signes de toxicité par surdosage.

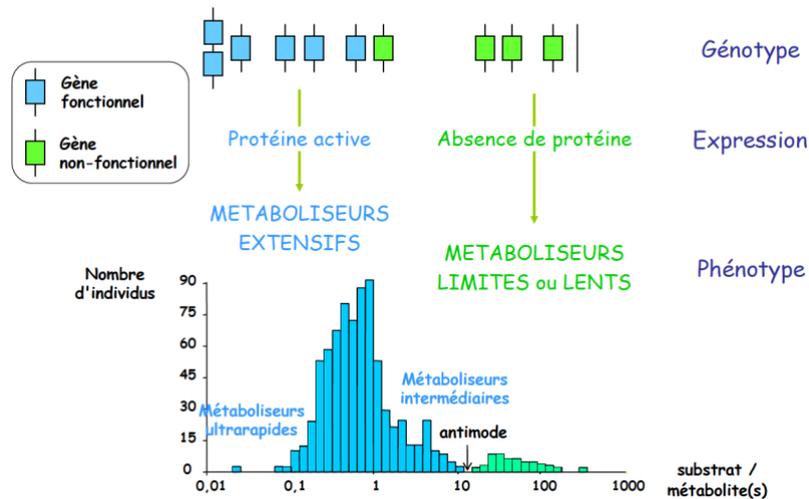


Figure 18 : Polymorphisme génétique et conséquences phénotypiques (d'après cours du Pr. D. Allorge)

On peut distinguer trois situations lors de l'utilisation de doses standards de médicaments opioïdes métabolisés par le CYP2D6 :

- Un risque d'inefficacité antalgique chez les métaboliseurs limités (porteurs de 2 allèles non-fonctionnels du gène *CYP2D6*), voire dans une moindre mesure chez les métaboliseurs intermédiaires (porteurs de 2 allèles *CYP2D6* à activité réduite ou hétérozygote pour un allèle fonctionnel et un allèle non-fonctionnel), pour le CYP2D6 ;
- Une efficacité antalgique et une bonne tolérance chez les métaboliseurs rapides ou « normaux » ;
- Un risque de surdosage et d'apparition d'effets toxiques chez les métaboliseurs ultra-rapides (porteurs d'une amplification génique de type duplication ou triplication d'un gène fonctionnel).

5 à 10% de la population caucasienne présente un phénotype métaboliseur ultra-rapide pour le CYP2D6 et environ 7% un phénotype métaboliseur lent ou déficitaire. Au total, près d'un tiers de la population caucasienne est susceptible de présenter des anomalies de réponse (inefficacité thérapeutique, surdosage...) aux opioïdes.

Ces polymorphismes génétiques peuvent également affecter les gènes codant pour les transporteurs des opioïdes, ainsi que les récepteurs cibles des opioïdes.

La glycoprotéine P, principal transporteur transmembranaire des opioïdes, est codée par le gène *ABCB1* qui présente un polymorphisme génétique dans la population générale, responsable d'une tolérance médiocre à ces médicaments.

De plus, certaines molécules peuvent également augmenter ou diminuer l'activité des CYP450 et des UGT. Il existe ainsi de nombreuses interactions médicamenteuses avec les opioïdes. Un inhibiteur du CYP2D6 (certains antidépresseurs, les antifongiques azolés...) limite la production de métabolites actifs des opioïdes substrats du CYP2D6 (codéine, tramadol...) et diminue par conséquent l'efficacité de l'antalgique tout en augmentant le risque d'effets indésirables liés à la molécule-mère. En revanche, un inhibiteur du CYP3A4 (certains antibiotiques, certaines molécules à visée cardiovasculaire...) va favoriser le métabolisme par la voie du CYP2D6, augmenter la production de métabolites actifs et par conséquent accroître le risque de surdosage.

L'annexe 2 présente les principaux impacts du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des opioïdes.

6. Utilisation clinique, spécialités et recommandations

Ici on s'intéresse surtout aux traitements de la douleur et non aux traitements de substitution aux opiacés qui seront étudiés dans la quatrième partie de ce manuscrit et indiqués en italique dans le Tableau 1.

1. Utilisation clinique

A la base, l'OMS a créé en 1986 une classification des opioïdes pour la prise en charge de la douleur cancéreuse. Au fil du temps, cette classification s'est étendue à tous types de douleur y compris rhumatologiques (25). La figure 19 résume les 3 paliers définis par l'OMS.

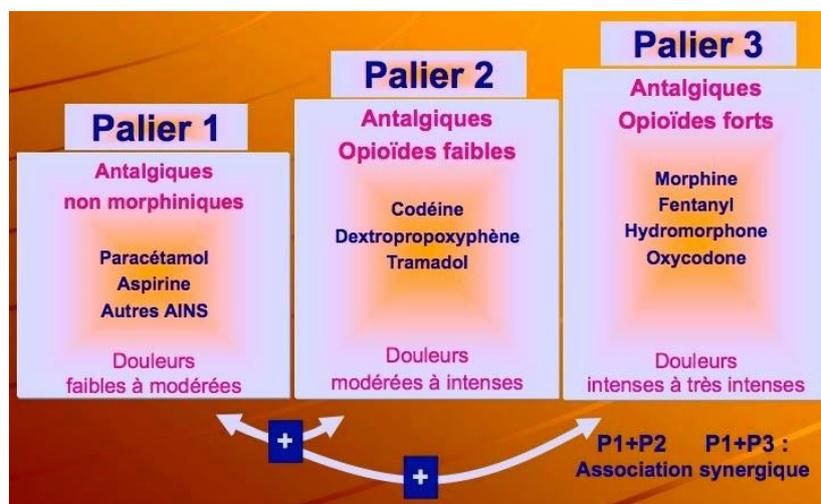


Figure 19 : Classification des antalgiques par paliers selon l'OMS

En effet, en cas de douleurs non soulagées par les antalgiques de palier 1 (paracétamol, aspirine, AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) comme l'ibuprofène...), la prescription devrait s'orienter d'abord vers le palier 2 que l'on appelle les antalgiques opioïdes faibles à base de codéine ou de tramadol, puis vers le palier 3 composé d'antalgiques opioïdes forts (morphine, fentanyl, oxycodone...).

Aujourd'hui, cette classification et cette stratégie de prescription est remise en cause car de nouveaux médicaments ne trouvaient pas leur place dans cette classification. La nouvelle classification de Beaulieu s'adapte à tout type de douleur, chronique ou aiguë, cancéreuse ou non. Cela permet de traiter différentes étiologies douloureuses. Cette classification a fait apparaître de nouveaux concepts : une stratégie visant à utiliser d'abord les antalgiques de palier 3 puis de palier 2 et enfin de palier 1 dans les douleurs aiguës. Elle préconise également d'utiliser une faible dose d'opioïde fort plutôt qu'une dose normale ou élevée d'opioïde faible (26).

Les opioïdes ont deux types d'action utilisés en thérapeutique : antitussive et surtout analgésique. Les sirops à base de codéine sont utilisés pour les toux sèches principalement. La codéine et le tramadol sont utilisés pour les douleurs légères à modérées et sont souvent associés à des antalgiques non opioïdes comme le paracétamol. Enfin, pour les douleurs modérées à intenses, la morphine et l'oxycodone sont souvent prescrits ainsi que le fentanyl. La morphine peut être utilisée pour les toux irréductibles de fin de vie. Les douleurs que l'on appelle neuropathiques ne sont généralement pas soulagées par les opioïdes.

L'ensemble des spécialités à base d'opium, codéine, tramadol, oxycodone et morphine utilisés dans la prise en charge de la douleur est disponible dans l'Annexe 3.

2. Réglementation et recommandations

a. Réglementation

Aujourd'hui en France, les opioïdes sont listés et dispensés sur prescription médicale. La poudre d'opium, la codéine et le tramadol appartiennent à la liste I et ne peuvent donc être délivrés que sur ordonnance (qui mentionne par ailleurs la durée de traitement) et prescrits par un professionnel de santé autorisé. Les opioïdes forts (palier 3 de l'OMS) font partie de la catégorie des stupéfiants et nécessitent donc une prescription sur une ordonnance sécurisée.

Le Vidal France propose plusieurs recommandations de prises d'antidouleurs pour les douleurs chroniques de l'adulte.

Il s'agit tout d'abord d'évaluer la douleur à partir de l'anamnèse, de l'examen clinique et d'examen complémentaires. Cela permet de préciser le type de douleur :

- Excès de nociception : souvent associé aux maladies chroniques, douleurs les plus courantes
- Douleurs neuropathiques par envahissement ou compression de structures nerveuses par inflammation ou tumeur
- Douleurs dysfonctionnelles : douleurs psychogènes
- Douleurs post-opératoires...

De préférence, la prise en charge du patient douloureux doit être globale et des moyens non médicamenteux doivent y être associés.

La figure 20 présente les recommandations de prise en charge de la douleur chronique chez un patient non cancéreux.

Il s'agit en priorité de traiter le patient avec : paracétamol, AINS ou opioïdes faibles type codéine ou tramadol.

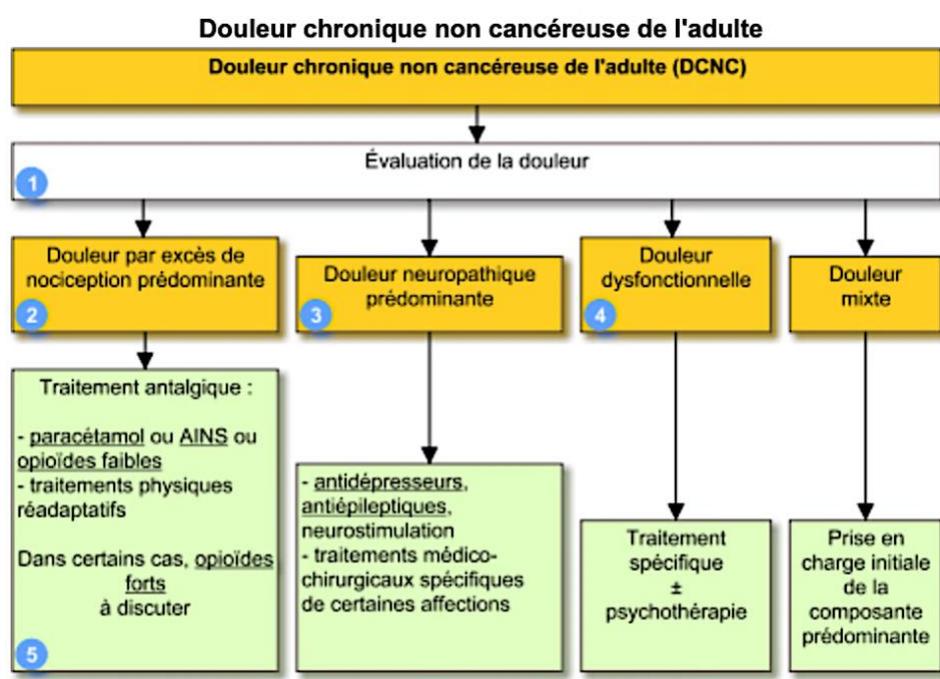


Figure 20 : *Recommandation d'arbre décisionnel de traitement antidouleur par VIDAL France*

Pour les douleurs liées à un cancer, la figure 21 préconise les paliers de l'OMS.

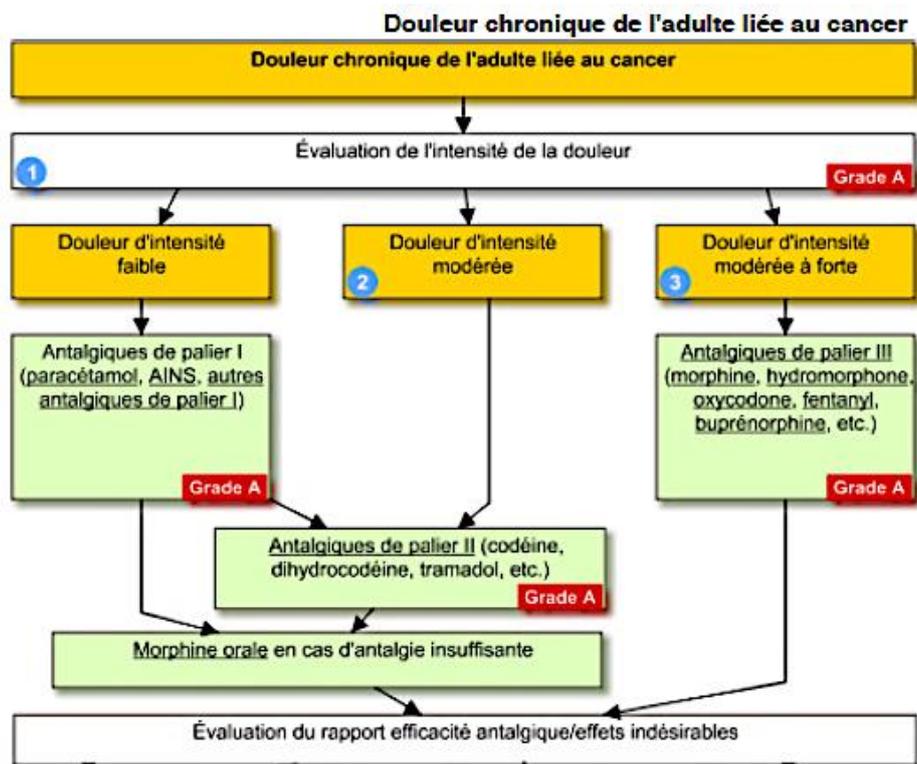


Figure 21 : Recommandation d'arbre décisionnel de traitement antidouleur cancéreuse par VIDAL France

Le passage à un autre opioïde plus fort nécessite de se référer au tableau des équivalents analgésiques notamment la morphine orale (Tableau 9).

Tableau 9 : Tableau des coefficients d'équianalgésie (Vidal France)

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

c. Recommandations SFETD (Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur)

La SFETD, en février 2016, a mis en place des recommandations, à travers un rapport d'experts, quant à la prise d'antalgiques opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse (27).

La liste des 15 recommandations et la preuve des accords d'experts sont présentées dans l'Annexe 4. Il ressort de ces recommandations que les opioïdes forts prennent place dans la douleur chronique non cancéreuse sur une durée limitée à 3 mois et à des doses modérées (inférieures à 150 mg équivalent de morphine par jour). Il faut avant tout évaluer le bénéfice/risque pour le patient à la prise et poursuite de ces opioïdes forts.

A l'aide de la SFEDT et de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, le RESPADD (Réseau de prévention des addictions) a élaboré en 2018 un guide des médicaments antalgiques opioïdes à destination des professionnels de santé pour les aider à mieux prescrire, mais aussi à mieux dé-prescrire, les antalgiques opioïdes (28) (Annexe 5). Ce guide permet d'orienter le prescripteur et surtout d'éviter les mésusages de ces opioïdes.

Deuxième partie : Abus, mésusage et dépendance: actualités

I. Définitions de abus, mésusage, dépendance et addiction

1. Abus

L'abus est défini par l'article R.5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP) comme étant un « usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits, accompagné de réactions physiques et psychologiques nocives ».

Pour les analgésiques opioïdes, cet abus se traduit par une prise de doses supérieures à celles prescrites pour obtenir plus d'effets psychoactifs : relaxation, sédation, soulagement plus efficace de la douleur.

2. Mésusage

L'article R.5121-152 du CSP définit le mésusage comme étant une « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».

Les exemples de mésusage des opioïdes par le patient peuvent être l'utilisation d'une voie d'administration autre que celle recommandée, par exemple l'injection ou le « sniff ». Un mésusage peut aussi être le fait du médecin prescripteur : prescription pour des douleurs rhumatologiques d'un médicament ayant uniquement une AMM dans les douleurs cancéreuses.

Les situations de mésusage d'opioïdes de prescription (MOP) et de dépendance aux opioïdes de prescription (DOP) se sont rapidement répandues depuis les années 2000, en particulier aux États-Unis et font l'objet au niveau international d'une préoccupation croissante en matière de santé publique.

3. Dépendance et addiction

On observe souvent une confusion entre le terme dépendance et le terme addiction. En effet, la dépendance est définie par un effet de tolérance, c'est à dire une accoutumance du cerveau et de l'organisme envers le médicament, avec la nécessité d'augmenter les doses pour conserver le même effet, mais aussi par l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du médicament (ou de la substance psychoactive). Cet apparition d'un syndrome de sevrage est le signe d'une

dépendance, mais en aucun cas la dépendance est le signe d'une addiction. Le risque addictif existe, mais il n'est pas systématique chez une personne dépendante.

Plusieurs facteurs interagissent et se conjuguent dans l'addiction (Figure 22) (29) :

- Le produit : sa pharmacocinétique, son action sur l'organisme, son mode d'administration, son statut social jouent un rôle dans son pouvoir addictogène.
- L'environnement : la famille, la désinsertion sociale, les pairs ou l'appartenance à un groupe où l'usage est prédominant constituent ensemble un environnement à risque pour le consommateur
- L'individu : une prédisposition génétique et/ou l'existence de troubles psychiatriques par exemple peuvent être des facteurs protecteurs ou au contraire des facteurs de vulnérabilité vis-à-vis de l'addiction

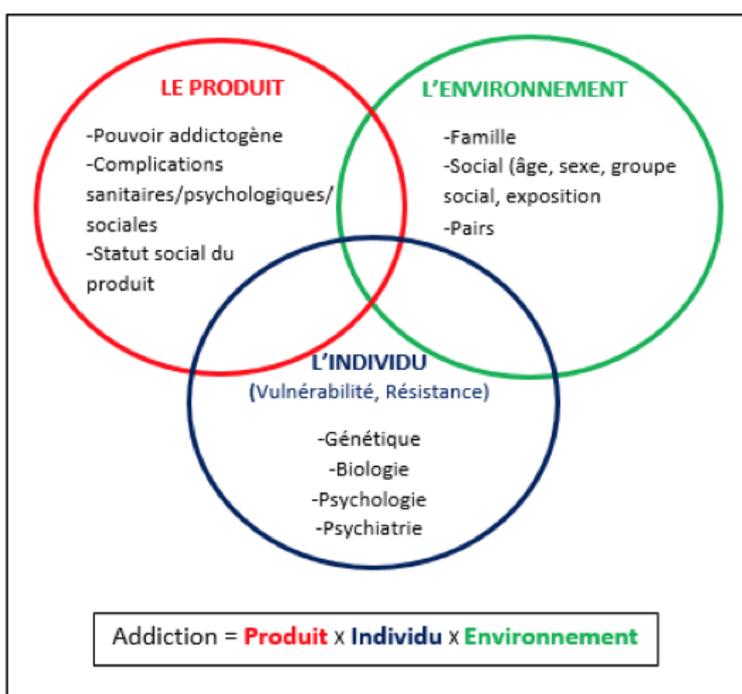


Figure 22 : Conjugaison de facteurs de l'addiction d'après (29)

Le ressenti des effets psychiques et/ou somatiques de la substance opioïde peut aussi participer au développement d'une addiction (soulagement, plaisir, bien-être...) ou au contraire à l'arrêt de la prise (vomissements, malaise...).

Les états de mésusage et de dépendance pharmacologique sont présents chez les individus de manière indépendante ou simultanée (30). Plusieurs cas existent comme illustré dans la Figure 23 :

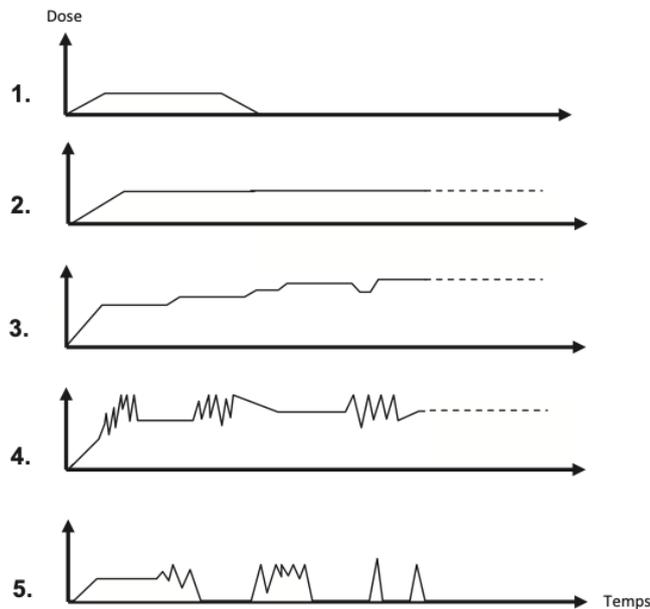


Figure 23 : Cas de mésusage et dépendance pharmacologie aux médicaments opioïdes d'après (30)

- 1 : prescription appropriée avec suivi du résumé caractéristique du produit
- 2 : dépendance induite par une prescription maintenue au long cours à des doses stables sans mésusage du patient
- 3 : dépendance induite par une prescription au long cours à des doses progressives sans mésusage du patient
- 4 : dépendance avec comportement de mésusage du patient
- 5 : mésusage sans dépendance pharmacologique

a. Mécanisme neurologique

Un comportement addictif entraîne des altérations principalement au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique. C'est le système de la récompense. Ce système utilise surtout des neurones dopaminergiques. Ces neurones servent au circuit de la mémoire mais aussi à modérer les réponses aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin. Dans l'addiction, la substance remplace la récompense naturelle et son administration chronique entraîne à long terme des changements de structure au niveau du système de la récompense. Les neurones dopaminergiques se modifient : c'est la plasticité neuronale (31).

Chez une personne saine, ne présentant pas d'addiction, quatre circuits interagissent (Figure 24) :

- Le circuit de la récompense : valeur d'un besoin
- Le circuit de la motivation et du sens : états internes
- Les voies de la mémoire : associations apprises

- Le contrôle cortical et intellectuel : résolutions des conflits

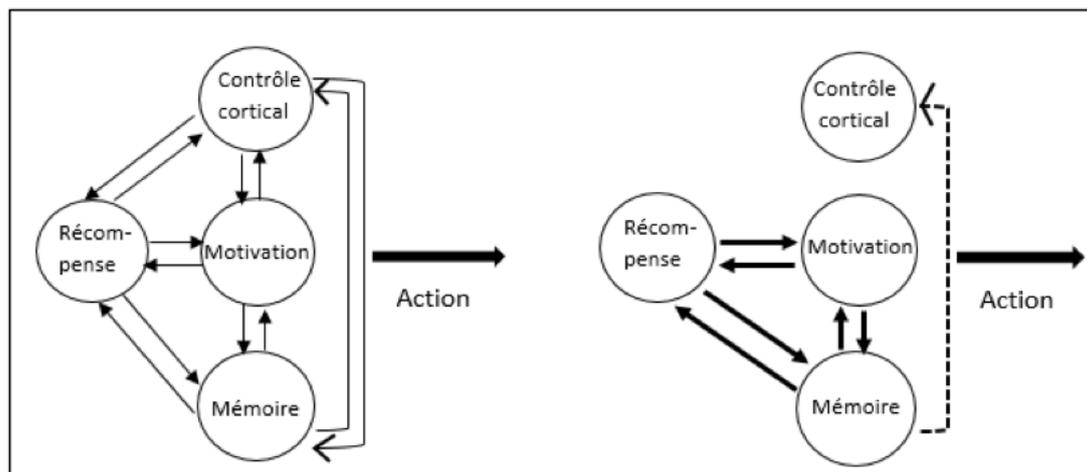


Figure 24 : Le cerveau « non addict » (à gauche) et « addict » (à droite) d'après (17)

Dans l'addiction, la valeur du produit est renforcée ainsi que le besoin. La motivation pour s'en procurer et la mémoire du produit sont très intenses. En revanche, on perd peu à peu le contrôle cortical qui est déconnecté, d'où le besoin obsessionnel du produit.

b. Critères d'évaluation de l'addiction

Différents outils sont utilisés pour évaluer la dépendance et/ou l'addiction (32).

Le premier est le DSM V (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders), la cinquième édition datant de 2013. Ce manuel a été créé par l'American Psychiatric Association. Il contient 11 critères diagnostiques d'addiction à une substance (figure 25)

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Figure 25 : Critères diagnostiques d'addiction à une substance selon le DSM V

La présence de 2 à 3 de ces 11 critères signe une addiction faible, la présence de 4 à 5 critères une addiction modérée et la présence de 6 critères ou plus une addiction sévère.

Ce manuel est actuellement utilisé dans le monde entier par les cliniciens, chercheurs, psychiatres et compagnies pharmaceutiques.

Une deuxième classification internationale, créée par l’OMS, existe pour aider les professionnels de santé à diagnostiquer une addiction : c’est la CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé), dont les 6 critères diagnostiques de l’addiction sont présentés dans la figure 26.

Pour faire ce diagnostic, au moins 3 des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année :

1. Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
2. difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
3. syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
4. mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
5. abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
6. poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives

Figure 26 : Critères diagnostiques d'addiction à une substance selon le CIM-10

Il faut au moins 3 critères parmi les 6 pour faire le diagnostic d'une addiction sévère.

Une fois le diagnostic d'addiction posé, le patient peut être aidé de manière :

- médicamenteuse : le rôle du pharmacien est majeur
- psychologique : le pharmacien a un rôle d'écoute et de dialogue avec le patient
- social : des centres d'aides et des réseaux sont à disposition du patient pour retrouver une vie sociale ; la pharmacie d'officine participe à ce tissu social.

II. Crise des opioïdes aux USA

1. Historique des opioïdes aux USA

Aux USA, tout commence avec le Harrison Act en 1914, loi prohibant la production, l'importation et la distribution d'opiacés suite à la découverte de la dépendance possible à ces substances (opium, morphine, héroïne). Cette loi n'empêchait pas les médecins de prescrire des opiacés mais seulement à des fins médicales légitimes comme les patients cancéreux en fin de vie par exemple. A tel point que la morphine était signe de mort imminente. On a donc une période d'opiophobie des années 1920 aux années 1990 (33).

Mais, dans les années 1980-1990, les mentalités évoluent et les sociétés conçoivent la douleur différemment : le combat contre la douleur est du ressort du médecin. Pour changer la mentalité des médecins jusque-là réticents à l'utilisation des opioïdes pour des douleurs autres que les douleurs de fin de vie, la presse médicale entre en jeu. De nombreux articles expliquent que lorsque l'on prescrit un opiacé à un patient qui souffre, il est très exceptionnel qu'il devienne dépendant. Le but est de prouver au médecin que ce qu'on lui raconte depuis des années est faux et que la morphine peut et doit être prescrite dans la prise en charge des douleurs. Si la thérapeutique est bien conduite alors le patient se sentira mieux. Les médecins se remettent lentement à prescrire ces médicaments.

Profitant du rebond des prescriptions, des laboratoires fabricants d'opiacés comme Purdue Pharma mettent sur le marché d'autres opioïdes avec des nouvelles galéniques, notamment l'Oxycontin® (oxycodone) à libération prolongée en 1995.

L'oxycodone était déjà connue depuis les années 1915. Ce médicament est également sujet au développement de pharmacodépendance. Pourtant, la FDA (Food and Drug Administration) accorde rapidement l'autorisation de mise sur le marché de dosages différents d'Oxycontin® et Purdue Pharma se lance dans une campagne télévisée intense pour promouvoir sa spécialité, véritable campagne publicitaire autorisée aux USA contrairement à l'Europe (Figure 27).

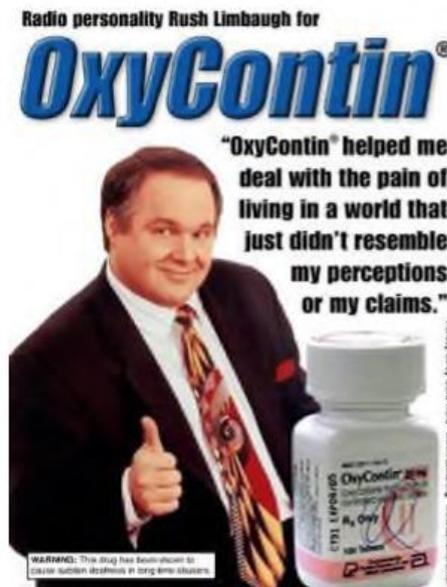


Figure 27 : Publicité de Perdue Pharma pour l'Oxycontin® aux USA

La publicité télévisée mais aussi celle des journaux ont permis au laboratoire de tirer beaucoup de profits.

Devant l'augmentation des overdoses aux opioïdes, les administrations américaines s'inquiètent au début des années 2000 et demandent aux laboratoires d'agir.

Ces laboratoires développent alors de nouvelles galéniques, notamment de l'oxycodone non « détournable » en y associant de la naloxone (antagoniste opiacé) pour réduire les mésusages et les overdoses. Mais ces initiatives sont un échec face à la crise croissante d'abus et de mésusage des opioïdes aux USA. Les autorités de santé ont accepté des solutions proposées par les mêmes laboratoires que ceux qui avaient une responsabilité dans la crise : cela a eu un effet désastreux sur le nombre de décès par overdose. En effet, il a été montré que les personnes devenant dépendantes aux opioïdes en avaient initialement consommé à la suite d'une prescription médicale.

Un autre opioïde fait également des ravages, c'est le fentanyl. Il était d'abord utilisé dans les années 1960 en anesthésiologie, mais il fut ensuite prescrit dans la douleur, comme ses dérivés également.

La crise des opioïdes a commencé en 1995, une vingtaine d'années avant l'état d'urgence sanitaire décrété par le président Trump en 2017 et le nombre d'overdoses et de décès n'ont cessé d'augmenter. La société américaine, pourtant connue pour ses grandes administrations médicales comme la FDA ou le CDC (Centre de prévention et contrôles des maladies), a eu un retard considérable dans la prise de conscience du drame qu'est la crise des opioïdes et n'a pas vu venir la catastrophe.

Chaque année, la CDC publie un rapport annuel de surveillance des risques et des résultats liés aux drogues aux USA (34). Ce rapport est basé sur des données récoltées lors des hospitalisations liées à des overdoses et aux décès liés aux opioïdes.

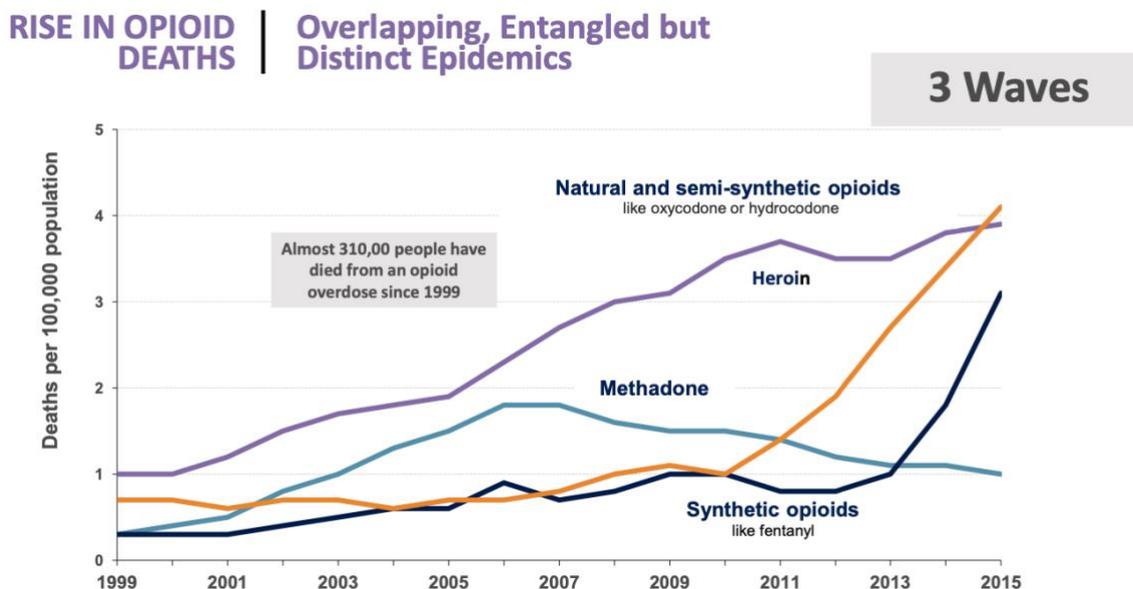


Figure 28 : Vague épidémique d'overdoses d'opioïdes aux USA des années 90 à aujourd'hui d'après le National Center for Injury Prevention and Control

3 vagues se sont dessinées au cours du temps (Figure 28) :

- La 1ère vague dans les années 1990 avec l'augmentation des décès suite à des prescriptions d'opioïdes naturels ou semi-synthétiques toujours plus nombreuses ;
- La 2ème vague à partir de 2010 avec une augmentation de la consommation d'héroïne et des décès liés à sa consommation ;
- La 3ème vague à partir de 2013 avec des décès impliquant des opioïdes synthétiques comme le fentanyl. Rien qu'entre 2016 et 2017, les décès liés à des overdoses d'opioïdes synthétiques ont augmenté de 45%.

Quatre catégories sont présentées dans le rapport de résultats de la CDC :

a. Prescriptions d'opioïdes

Les données résument des estimations du nombre total de prescriptions d'opioïdes aux USA présentées en pharmacie par les patients entre 2006 et 2018. Le taux de

prescriptions aurait diminué de 29% de 2006 à 2018. 51,4 prescriptions d'opioïdes pour 100 personnes ont été dispensées en 2018 contre 72,4 pour 100 personnes en 2008. Le taux annuel d'ordonnances d'opioïdes forts tels que la morphine a chuté de 66% entre 2006 et 2018.

b. Usage de drogue, mésusage, troubles liés à l'usage

La prévalence estimée de l'abus de médicaments sur ordonnance au cours de l'année 2018 était de 3,6% pour les traitements antidouleurs. La prévalence rapportée d'un mésusage d'opioïde (notamment héroïne et mésusage d'antidouleurs prescrits) est de 3,7% en 2020.

c. Hospitalisations pour overdoses non fatales

Le taux d'hospitalisation selon l'âge pour 100 000 habitants par type de drogues était de :

- 26,6 pour toutes les intoxications aux opioïdes
- 7,0 pour les intoxications à l'héroïne
- 1,6 pour les intoxications à la méthadone
- 18,4 pour les intoxications aux autres opioïdes

d. Mortalité liée aux overdoses

Le rapport de 2019 estime que sur les 70237 décès liés aux overdoses aux USA, 67,8% impliquent un opioïde. La catégorie des opioïdes synthétiques (hors méthadone) était la plus importante avec 28466 décès. La deuxième catégorie était celle des opioïdes de prescription (méthadone, tramadol, codéine, oxycodone...) avec 17029 décès.

En conclusion de ce rapport, on peut voir que les prescriptions d'opioïdes ont diminué et continuent de diminuer depuis 2017. Les overdoses en revanche ne cessent d'augmenter depuis 1999 surtout celles aux opioïdes synthétiques, fentanyl et oxycodone étant les plus cités. Les mésusages d'opioïdes se font le plus souvent dans la tranche d'âge des 18-34 ans. Les hospitalisations dues à une intoxication aux opioïdes sont plus élevées en revanche chez les personnes de 45-64 ans.

3. Overdose et enquêtes

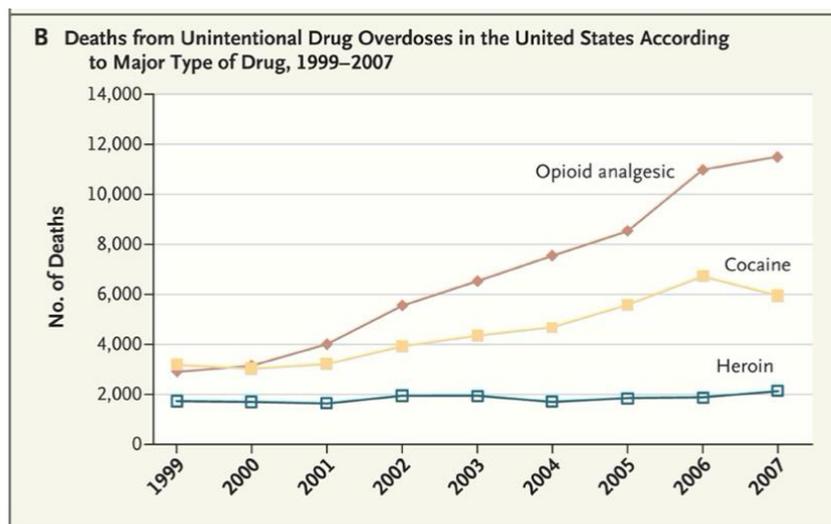


Figure 29 : Décès liés à des overdoses non intentionnelles entre 1999 et 2007 d'après (34)

Selon la CDC (Annexe 6), les décès liés à des overdoses non intentionnelles d'opioïdes analgésiques a causé aux USA 11499 décès en 2007, nombre plus important que celui lié aux overdoses aux drogues traditionnelles telles que l'héroïne et la cocaïne (35) (Figure 29).

Les données récentes aux USA montrent une explosion du nombre de décès en lien avec les prescriptions d'opioïdes entre 2002 et 2010, avec plus de 16 000 décès en 2010 (36). Cette augmentation semble surtout due aux prescriptions d'oxycodone largement prescrits aux USA par rapport aux pays européens. C'est surtout en 2005 que l'explosion de la consommation atteint son maximum car le marketing de l'industrie pharmaceutique est sans précédent avec l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché.

L'IMS Health, entreprise américaine proposant des études, du conseil et des services pour les industries du médicament, a indiqué grâce à un système de surveillance qui est le RADARS System (The Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance) que, début 2006, 47 millions de prescriptions incluant des opioïdes analgésiques avaient été établies. Ce chiffre a même atteint en 2012 62 millions, puis a diminué progressivement entre 2011 et 2013 à 60 millions (Figure 30).

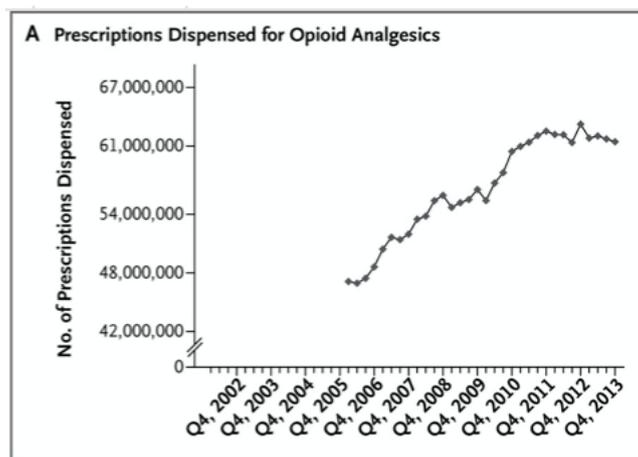


Figure 30 : Évolution des prescriptions d'opioïdes analgésiques aux USA de 2002 à 2013 d'après (35)

Les jeunes entre 15 et 24 ans sont les plus touchés par les overdoses liées à la prise d'opioïdes, notamment dans un contexte de consommation non médicale. Néanmoins, entre 2016 et 2017, les décès liés à une prescription d'opioïdes chez les personnes de plus de 65 ans ont augmenté de 10% (37). Les décès sont à la fois liés à la consommation d'héroïne et surtout au regain d'intérêt pour la famille des fentanylloïdes, qui causent deux fois plus de décès et progressent depuis 2013. En 2016, la situation aux USA atteint des proportions impressionnantes avec plus de 64000 décès liés aux overdoses d'opioïdes avec une augmentation de 21% par rapport à l'année 2015. En 2017, le chiffre atteint son record de 72000 décès dans un contexte d'utilisation d'opioïdes.

Un état d'urgence de santé publique est décrété par Donald Trump en octobre 2017 : la « crise des opioïdes » est « officiellement » reconnue et décrétée aux USA.

Actuellement, plus de 130 américains meurent chaque jour d'une intoxication aux opioïdes, devenue la 1^{ère} cause de mortalité évitable avant 50 ans devant les accidents de la route et les décès par armes à feu. Le patient à risque serait un homme jeune plutôt pauvre, vivant en zone rurale avec une prescription d'opioïde initialement médicale (38).

4. Guidelines de la CDC

En 2018, la CDC a décidé de publier un *guideline* (ou référentiel) pour la prescription d'opioïdes pour les douleurs chroniques. Ces recommandations visent à améliorer la communication entre les prescripteurs et les patients sur le bénéfique/risque du traitement aux opioïdes et à améliorer la sécurité et l'efficacité de

ces traitements. Le but est de réduire les risques associés à un traitement à long terme, les mésusages, les surdosages et la mortalité, liés à la prise de ces médicaments.

Ce référentiel ne concerne pas les patients en traitement actif d'un cancer ou en soins palliatifs.

Plusieurs rappels y sont spécifiés tout d'abord sur le choix d'utiliser un opioïde ou non :

- Les opioïdes ne sont pas des traitements de routine ou de première intention pour la douleur chronique.
- Il faut discuter des avantages et des inconvénients des traitements avec le patient, et l'éventualité d'autres thérapies non opioïdes possibles.

Puis, le choix de l'opioïde à utiliser, du dosage, de la durée, et du suivi, est pris par le prescripteur :

- Utiliser un opioïde à libération immédiate au début.
- Démarrer lentement et y aller progressivement : les prescripteurs doivent commencer par la plus petite dose efficace possible.
- Pour les douleurs aiguës, ne pas prescrire plus que nécessaire (3 jours maximum à réévaluer)
- Réduire la dose dès que possible, voire diminuer et arrêter le traitement si possible après réévaluation de la douleur du patient .

Enfin, il faut évaluer les risques et réparer les dommages liés à l'utilisation des opioïdes :

- Éviter la co-prescription avec des benzodiazépines afin d'éviter les overdoses fatales liées à des dépressions respiratoires
- Utiliser des tests de dépistage urinaire pour identifier les substances prescrites et l'usage du patient.
- Mettre en place un traitement pour les troubles liés à l'usage de ces opioïdes.

Au vu de cette crise des opioïdes aux USA et de la progression extrêmement rapide de la mortalité liée à l'usage de ces médicaments opioïdes, il est légitime de s'interroger et de faire le point sur la situation au niveau européen et plus particulièrement au niveau de la France.

III. France : où en sommes-nous ?

La crise nord-américaine a été et est encore très médiatisée en France, pouvant susciter des questions légitimes de la part de nos concitoyens sur la dangerosité des médicaments antidouleurs, sur la gestion de leur prescription et sur les actions du

gouvernement pour éviter qu'une crise aux opioïdes ne déferle dans notre pays. En fait, la situation française n'est pas comparable à celle des USA: les conditions de prescriptions sont différentes, la publicité est mieux contrôlée et les professionnels de santé sont également plus méfiants et plus prudents, notamment vis à vis de l'utilisation des opioïdes forts. En revanche, la situation apparaît plus problématique avec les opioïdes faibles (tramadol, opium, codéine) auxquels les français sont très exposés, alors que la vigilance devrait être au moins aussi forte que celle pour la morphine (39).

Les données de cette partie se basent principalement sur le Rapport Antalgique Opiïdes de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) publié en 2019 (40), rassemblant les principales informations sur les consommations et prescriptions en France de 2006 à 2017, ainsi que les différentes études liées à la consommation de ces opioïdes (effets indésirables, mésusages, décès...) (41).

1. Consommations et prescriptions

a. Consommations et consommateurs

En 2017, les antalgiques les plus consommés en France restent les non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS) à 78%, suivis des antalgiques opioïdes faibles à 20%, eux-mêmes 10 fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (Figure 31). La part des opioïdes faibles a diminué en 10 ans suite au retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011. L'ANSM avait préconisé à ce moment-là l'utilisation des antalgiques non-opioïdes en première intention.

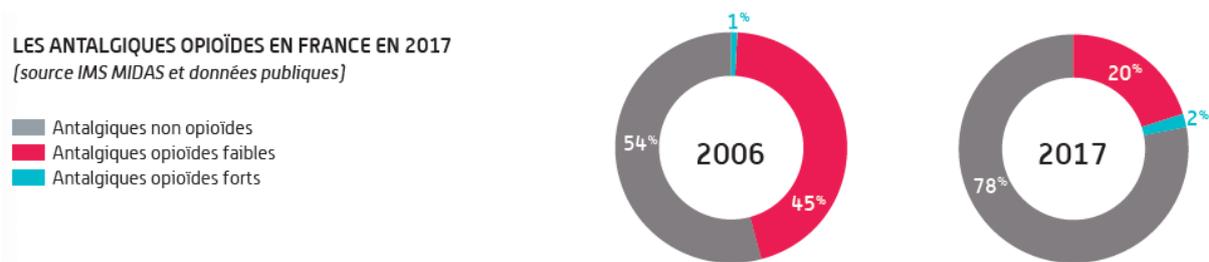


Figure 31 : Pourcentage de consommations des antalgiques en France en 2017 (ANSM)

L'antalgique opioïde faible le plus consommé en 2017 est le tramadol, en ville comme à l'hôpital, suivi de la codéine en association et de la poudre d'opium associée au paracétamol. Pour les antalgiques opioïdes forts, c'est la morphine qui reste en tête malgré une diminution de consommation de 18%, suivie de l'oxycodone qui a connu une forte augmentation (+ 738%) de consommation entre 2006 et 2017 (Figure 32).

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES PRINCIPAUX OPIOÏDES FORTS EN FRANCE ENTRE 2006 ET 2017
[source IMS MIDAS et données publiques]

■ Morphine
■ Oxycodone
■ Fentanyl transdermique
■ Fentanyl transmuqueux

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour

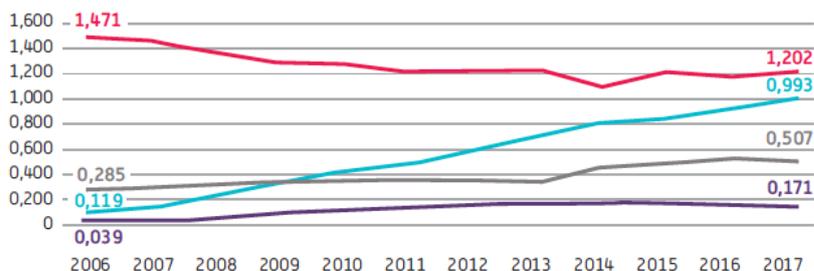


Figure 32 : Évolution de la consommation des opioïdes forts en nombre de dose définie journalière entre 2006 et 2017 (ANSM)

En 2017, au moins 17% des français ont eu une prescription d'opioïdes faibles (42), ce qui représente presque 10 millions de patients ayant reçu un antalgique opioïde sur prescription. Ces données ont été recueillies via l'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgique En France), détaillée en Annexe 7.

Entre 2004 et 2011, les tendances de prescription se faisaient sur le dextropropoxyphène avec une prévalence de 14,6% d'utilisateurs. Avec le retrait de cette molécule du marché en 2011, une nette augmentation des prescriptions des autres opioïdes faibles (opium, codéine, tramadol) est survenue (Figure 33) :

- + 103% de prescriptions de tramadol
- + 124% de prescriptions de codéine
- + 212% de prescriptions d'opium

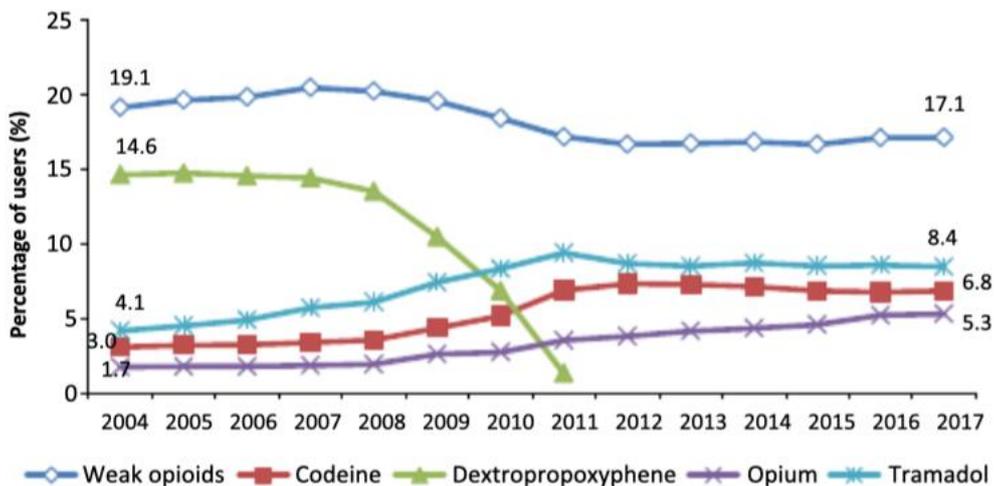


Figure 33 : Prévalence annuelle de prescriptions d'opioïdes faibles entre 2004 et 2017 (ANSM)

Le primo-prescripteur d'antalgique faible ou fort est souvent le médecin généraliste, suivi d'un médecin hospitalier.

Pour les opioïdes forts, la tendance de prescription est à l'augmentation pour l'oxycodone surtout depuis 2007-2008 (Figure 34) :

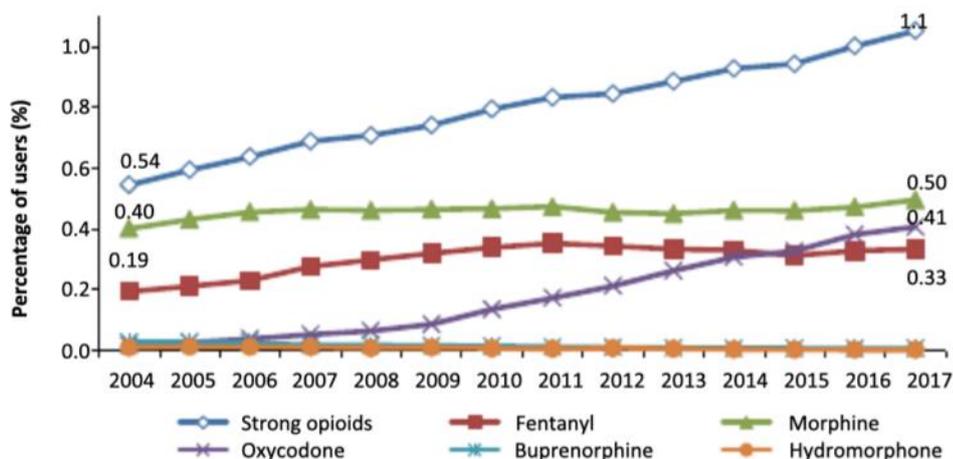


Figure 34 : Prévalence annuelle de prescriptions d'opioïdes forts entre 2004 et 2017 (ANSM)

L'étude DANTE a repéré qu'en 2015, les consommateurs d'analgésiques sont majoritairement des femmes, autant pour les opioïdes faibles que pour les opioïdes forts. L'âge médian des utilisateurs d'opioïdes forts est de 64 ans, alors que l'âge médian des utilisateurs d'opioïdes faibles est de 52 ans.

b. Type de douleur

Les opioïdes analgésiques sont surtout prescrits dans les douleurs aiguës mais pas forcément dans les douleurs cancéreuses. Parmi les 17% de français ayant eu une prescription d'opioïdes en 2017, 13,7% sont traités pour des douleurs non chroniques et non liées à un cancer, 2,2% pour des douleurs chroniques non liées à un cancer et seulement 0,4% pour les douleurs cancéreuses chroniques (Figure 35) :

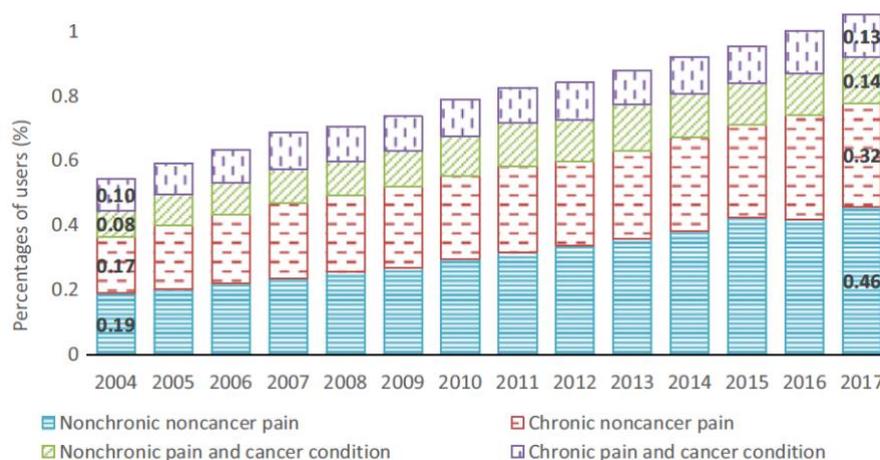


Figure 35 : Prévalence d'utilisation des opioïdes forts selon les conditions de douleurs (ANSM)

L'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques), créé en 2017, a pour mission principale d'optimiser la pharmacovigilance et la promotion du bon usage des antalgiques, en plus des dispositifs mis en place par l'ANSM. Il a réalisé une enquête de 2014 à 2017 sur les bases de données de l'Assurance Maladie. Cette enquête montre que le principal motif de prescription des opioïdes faibles est la douleur aiguë (71,1%) contre 50,1% pour les opioïdes forts. Le principal motif de prescription d'opioïdes forts est la douleur chronique (42,9%) contre 13,4% pour les opioïdes faibles.

En 2017, les prescriptions sont majoritairement faites par des médecins généralistes dans 86,3% pour les opioïdes faibles et dans 88,7% pour les opioïdes forts, puis viennent les dentistes et les rhumatologues.

L'enquête ASOS (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées) menée par le CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) de Bordeaux (Annexe 7) a recueilli que l'indication principale des prescriptions d'antalgiques stupéfiants est rhumatologique puis cancérologique. La douleur traitée est plus chronique qu'aiguë (Figure 36)

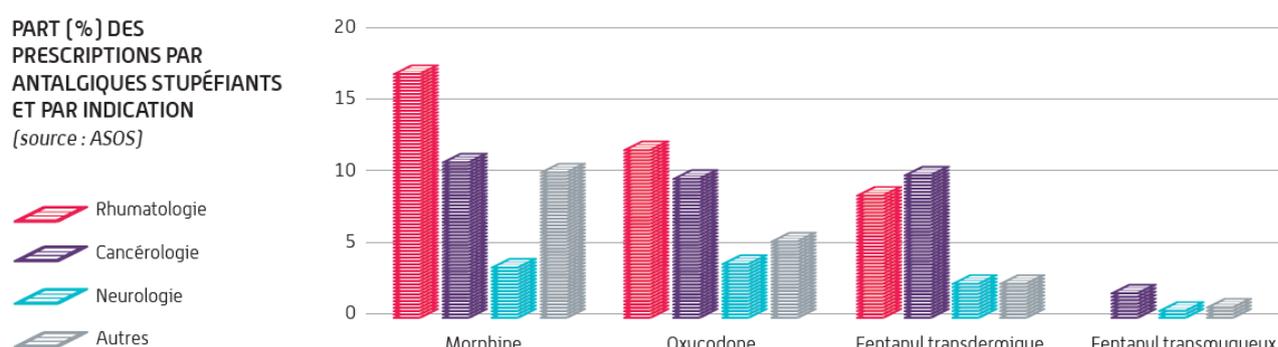


Figure 36 : Part en pourcentage des prescriptions par opioïdes forts et par indication en 2017 (ANSM)

c. Place de la France par rapport à l'Europe

La consommation de médicaments opioïdes n'est pas alarmante en France comparée à celle d'autres pays européens (Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark et Suède). La France est en 3^{ème} position après le Royaume-Uni et l'Allemagne pour la consommation d'opioïdes faibles et reste avec l'Italie le pays le moins consommateur d'opioïdes forts en 2015 (43) (Figure 37) :

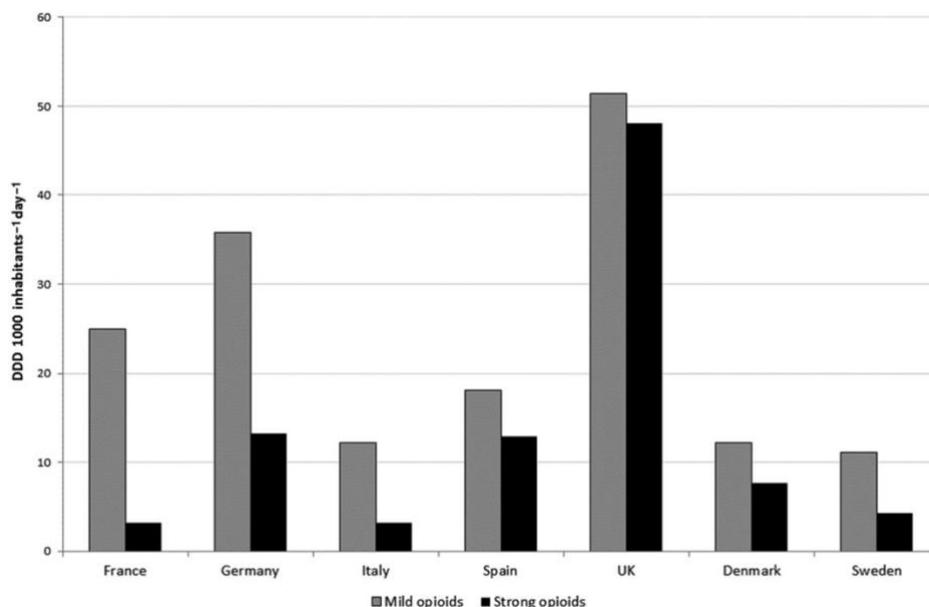


Figure 37 : Consommation des opioïdes dans 7 pays européens en 2015 d'après (44)

Bien que la consommation ne soit pas au plus haut en France, elle reste préoccupante, notamment du fait de situations de mésusages inquiétantes qui ont entraîné le renforcement législatif des prescriptions d'opioïdes.

2. Mésusage des opioïdes

a. Exemple du Purple Drank

Le « Purple Drank » est une boisson qui peut se traduire littéralement par « boisson violette ». Cette boisson est d'origine américaine et est apparue au Texas en 1960. La composition de cette boisson est faite de solution buvable de prométhazine, antihistaminique H1 et de sirop de codéine. Souvent y sont ajoutés de l'alcool et/ou des sodas (Figure 38) mais aussi des médicaments comme des benzodiazépines par exemple (44).



Figure 38 : exemple de préparation d'un Purple Drank

C'est surtout la culture rap et hip-hop, ainsi que les réseaux sociaux, qui ont participé à la diffusion de la consommation de Purple Drank. Elle est donc devenue très populaire dans les années 1990-2000. L'accès à la codéine étant possible sans prescription médicale en France jusqu'en 2017, il était facile de se procurer des spécialités à base de codéine (sirop, comprimés...) dans les pharmacies d'officine et d'utiliser cette forme de drogue.

Les principaux effets recherchés par les consommateurs de Purple Drank sont l'euphorie, la sensation de bien-être, la désinhibition, l'altération des perceptions, ainsi que des hallucinations.

Les principes actifs du Purple Drank étant facilement obtenus et peu chers, le Purple Drank est utilisé comme une alternative aux autres drogues comme l'héroïne qui nécessite un dealer et de l'argent.

Comme vu précédemment, la pharmacocinétique, voire la pharmacodynamie, des opioïdes peuvent être différente d'un individu à l'autre. De plus, la toxicité des opioïdes est plus sévère en général chez un sujet naïf. A court terme, on observe une altération de la qualité du sommeil, des problèmes de transit et de démangeaisons. A long terme, l'accoutumance et la tolérance induites par les opioïdes demandent une augmentation des doses pour ressentir les effets initiaux. En cas de surdosage, les consommateurs sont à risque de dépression respiratoire, de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, voire de décès.

En France, deux enquêtes sur l'abus concernant la codéine dans le Purple Drank ont été réalisées en 2015. La première a été confiée au CEIP-A de Lille.

L'enquête menée du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014 s'intéressait aux cas d'abus et de pharmacodépendance avec les spécialités seules ou en association de prométhazine/codéine. 17 cas ont été notifiés au CEIP-A, dont 12 rien qu'en 2014, concernant des mésusages, des abus et de la dépendance, signalés par des pharmaciens d'officine à la suite d'achats suspects et réitérés des spécialités Euphon® (sirop codéiné) et Phénergan® (sirop à base de prométhazine).

La deuxième enquête menée par la commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM en décembre 2015 a révélé 15 signaux relatifs à l'utilisation de la vraie recette de Purple Drank, qui concernaient 10 hommes et 5 femmes âgés de 12 à 25 ans. Parmi les 15 signaux, 10 cas d'abus compliqués ont entraîné une hospitalisation.

Au vu de ces enquêtes, l'ASNM a décidé de sensibiliser les professionnels de santé à ces mésusages par un courrier en mars 2016 (Annexe 8), notamment adressé aux pharmaciens pour les sensibiliser à une plus grande vigilance lors de demandes de délivrance de produits entrant dans la composition du Purple Drank, notamment par des personnes jeunes.

Malgré ces messages d'informations, l'augmentation des signaux est restée inquiétante entre 2015 et 2017. Deux mesures ont alors été prises :

- Interdiction de la délivrance aux mineurs de spécialités à base de codéine
- Inscription des spécialités à base de codéine et dérivés concernés (dextrométhorphanne, éthylmorphine, noscapine) sur la Liste I des substances vénéneuses (Annexe 9) par l'arrêté du 12 juillet 2017.

Bien que des études soient encore en cours pour déterminer si ces mesures ont permis de faire diminuer l'usage récréatif de la codéine, il semblerait que l'usage détourné diminue et que les entrées pour les personnes dépendantes à la codéine dans les circuits de soins soient apparues.

b. Enquêtes liées aux détournements

Les cas de mésusages ou d'abus de médicaments opioïdes sont souvent repérés par des notifications et des enquêtes venant de l'ANSM : l'analyse clinique de notifications spontanées croisée aux résultats des enquêtes permet de mettre en évidence plusieurs types d'usage problématique des antalgiques opioïdes.

L'enquête annuelle OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (Annexe 7) permet de repérer et analyser les usages détournés des médicaments psychotropes, notamment les médicaments opioïdes. L'enquête de 2019 a notifié une augmentation des consommations de tramadol et d'oxycodone et une augmentation des indicateurs de détournement.

Plusieurs usages détournés ont donc été notifié et chiffrés :

- La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes passe de 12% à 29,3% de 2006 à 2016
- L'obtention illégale du produit à cause d'une souffrance à l'arrêt de l'opioïde passe de 33,3% à 46% en 10ans

Parmi les substances psychoactives les plus injectées illégalement se trouvent la morphine à 13% (diminution de 15 à 13% entre 2018 et 2019) mais aussi l'oxycodone qui fait son apparition dans les substances les plus injectées en 2019. L'usage de l'oxycodone devient donc problématique au vu des nombreuses notifications rapportées au réseau d'addictovigilance depuis 2013. En effet, l'obtention de l'oxycodone est illégale dans 18,4% des notifications et dans 31,6% des cas une hospitalisation pour sevrage est rapportée.

Enfin, dans 7% des cas de notifications, un usage récréatif est rapporté impliquant des hommes d'âge médian de 27 ans.

3. Intoxications et décès liés à la consommation d'opioïdes

Selon le Ministère des Solidarités et de la Santé, les principales populations les plus à risques d'intoxications ou de décès sont les suivantes :

- Patients traités par antalgiques opioïdes ayant recours au mésusage de leur traitement
- Patients traités par opioïdes et développement d'une dépendance
- Patient en initiation de traitement de substitution aux opioïdes (voir 4^{ème} partie de ce manuscrit)
- Usagers d'opioïdes pour des effets psychoactifs
- Usagers d'opioïdes en auto-substitution pour soulager une opio-dépendance
- Patients avec des antécédents récents de surdose et d'hospitalisation pour un surdosage en opioïdes.

a. Intoxications

D'après les notifications de la BNPV (banque nationale de pharmacovigilance), le nombre d'intoxications par antalgiques opioïdes est passé de 44 à 87 pour 10000 notifications entre 2005 et 2016 (Figure 39).

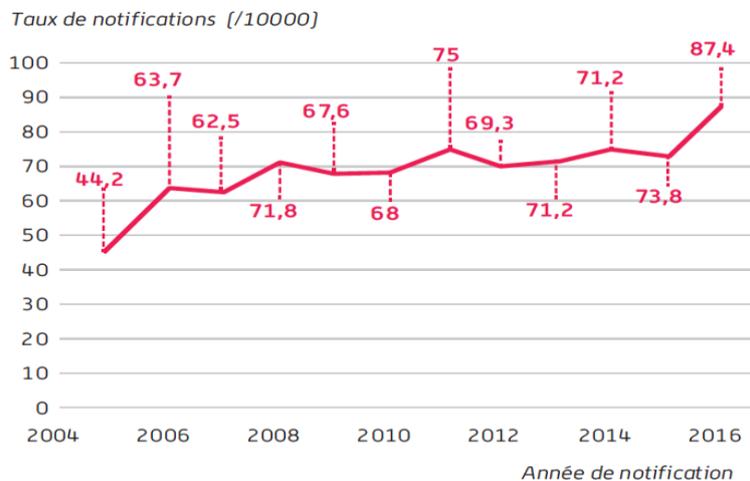


Figure 39 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 (ANSM)

2762 intoxications par antalgiques opioïdes ont été rapportées avec 49% concernant les opioïdes faibles, 47% les opioïdes forts et 4% une association des deux.

Ces intoxications sont considérées comme graves dans 78% des cas et trois substances sont majoritairement impliquées : le tramadol, la morphine et l'oxycodone. Le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167% passant de 15 à 40 hospitalisations par an pour 1 million d'habitants entre 2000 et 2017 selon l'OFMA.

b. Décès

Selon une analyse des données du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès par l'OFMA entre 2000 et 2015, les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146%.

Les résultats de cette étude de l'OFMA prouvent aussi d'une certaine manière que le nomadisme médical et pharmaceutique (changement régulier de médecin et de pharmacie pour obtenir des ordonnances et des médicaments à prescription obligatoire) et l'usage à des doses élevées (> 150 mg équivalent morphine) entraînent un risque 3 fois plus élevé de décès.

L'enquête annuelle DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) (Annexe 7), publiée en 2018, a reçu 119 dossiers envoyés par 21 partenaires différents (toxicologues analystes, experts judiciaires, CEIP-A). Parmi ces dossiers, on compte 109 décès directs liés à au moins un médicament antalgique, opioïde ou non.

4 molécules sont principalement impliquées : le tramadol (45% des décès directs), la morphine (29%), l'oxycodone (17%) et la codéine (13%) (Figure 40). Le lieu du décès est principalement le domicile dans 78% des cas et le décès concerne

plus de femmes que d'hommes. La moyenne d'âge est de 50 ans. Dans les 48% des cas où les antécédents médicaux sont indiqués, 18% avaient une pathologie douloureuse.

Si l'on compare les résultats des enquêtes DTA de 2017 et 2018, le tramadol est l'antalgique le plus fréquemment impliqué dans les décès et l'oxycodone apparaît dans le trio de tête pour la 1^{ère} fois en 2018.

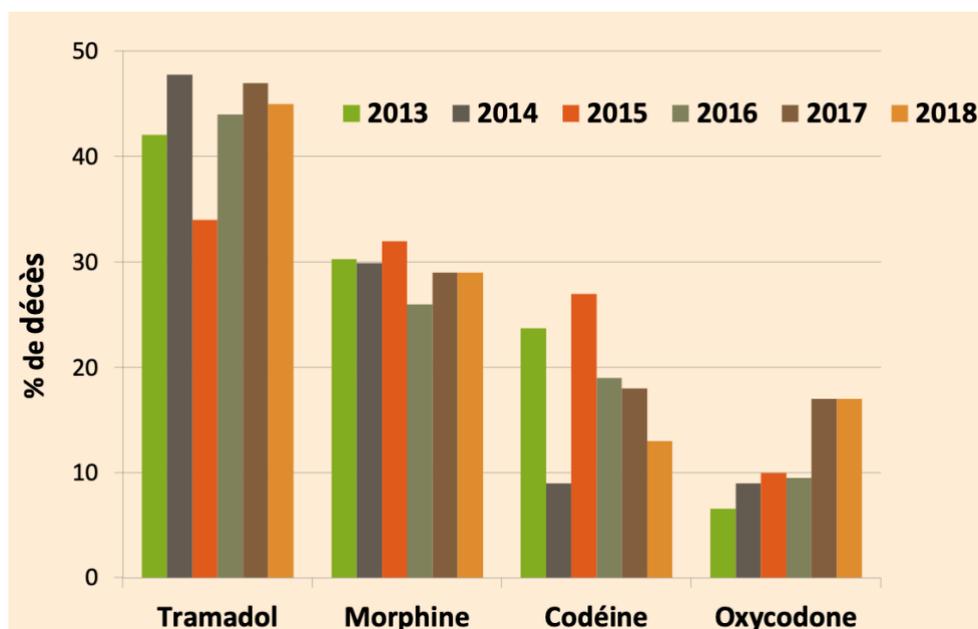


Figure 40 : Molécules impliquées dans les décès directs de 2013 à 2018 (enquête DTA)

L'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), publiée en 2018, révèle qu'en majorité les décès imputés à la drogue sont liés à des sujets sous médicaments de substitution aux opiacés, la méthadone ou la buprénorphine (voir 4^{ème} partie de ce manuscrit).

Elle rapporte aussi que les opioïdes faibles ou forts, hors traitements de substitution, sont responsables d'un nombre important de décès avec une diminution en 2018 par rapport à 2016 et 2017 avec toujours une forte part du tramadol et de la morphine et une diminution de la codéine (Figure 41) :

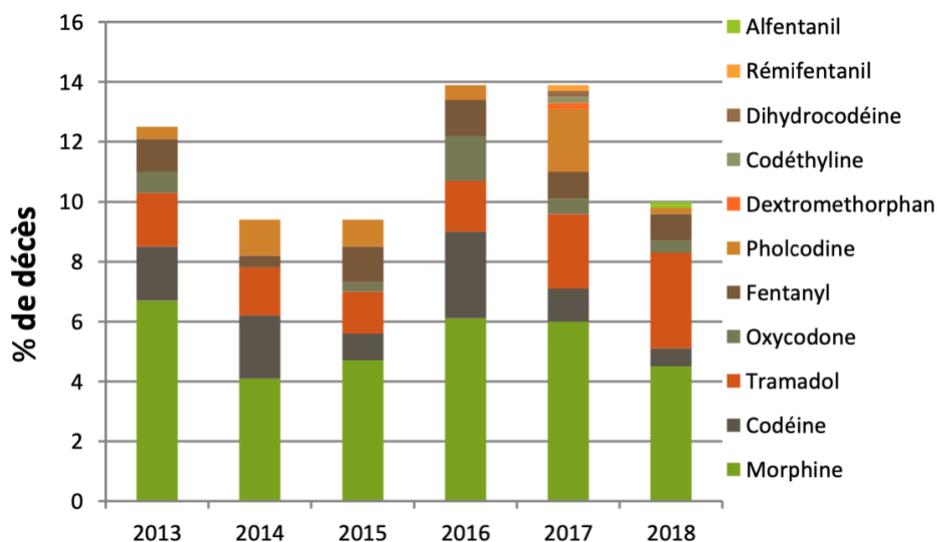


Figure 41 : Pourcentage de décès liés aux opioïdes licites selon DRAMES de 2013 à 2018

4. Point sur le tramadol

a. Mécanisme d'action pharmacologique

Le tramadol a une AMM en France depuis 1997 en tant qu'antidouleur pour les douleurs modérées à sévères. C'est un analgésique central avec plusieurs mécanismes d'actions qui permettent de le différencier des autres opioïdes :

- Effet opioïde dû à sa fixation sur les récepteurs opioïdes μ (bien qu'il ne soit qu'un agoniste partiel et non sélectif de ces récepteurs)
- Effet monoaminergique avec une inhibition de la recapture de la noradrénaline
- Effet d'augmentation de libération de sérotonine

Le métabolisme du tramadol passe par les CYP3A4, CYP2B6 et CYP2D6. Le tramadol se fixe sur ces CYP qui le transforme en métabolites. Ces métabolites vont avoir un effet pharmacologique différent en fonction du CYP. L'activité opioïde sera plutôt engendrée par les métabolites du CYP2D6 alors que l'activité sérotoninergique sera engendrée par les métabolites du CYP3A4 (45).

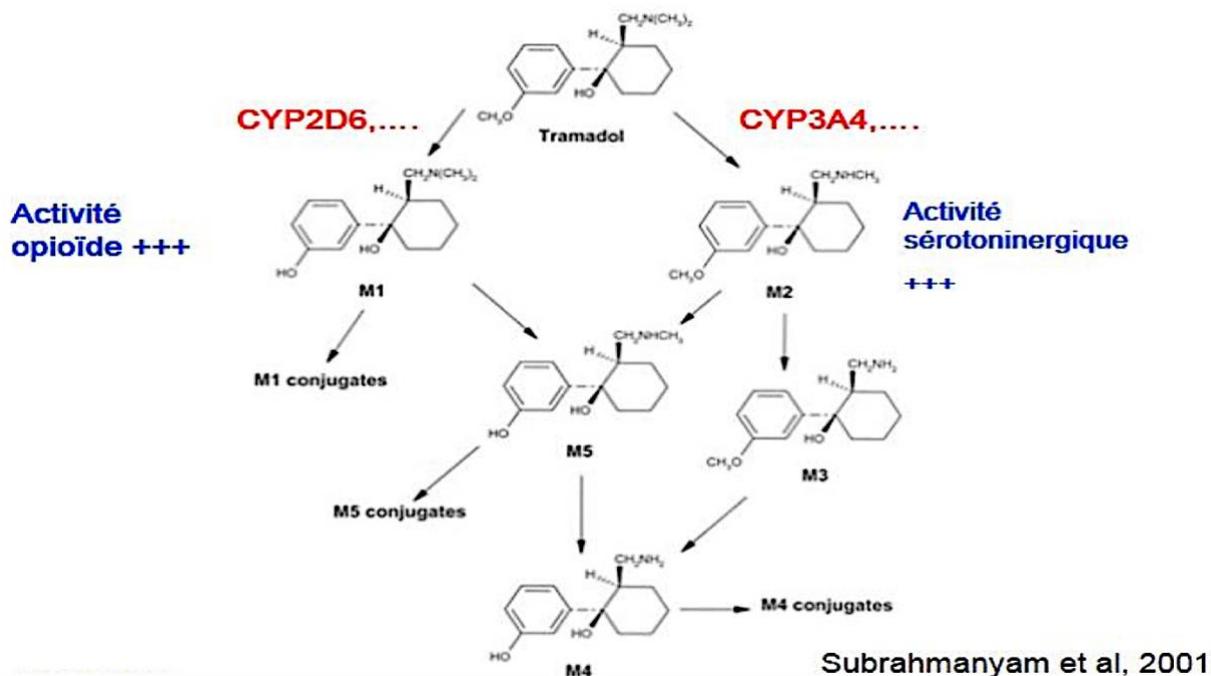


Figure 42 : Métabolisme par les enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP3A4 du tramadol d'après (45)

Le tramadol est métabolisé en 5 métabolites principaux (M1 à M5). Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1 et par N-déméthylation (par les enzymes CYP3A4 et CYP2B6) en métabolite M2 (Figure 42). Le métabolite M1 possède des propriétés analgésiques plus puissantes que la molécule-mère.

b. Mécanisme d'action toxique et polymorphisme génétique

Cet unique mode d'action diffère des autres opioïdes faibles et amène à plus d'effets indésirables.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'intensité de l'activité du CYP2D6 ou des CYP3A4 et 2B6 est variable suivant les personnes car ces cytochromes sont soumis à un polymorphisme génétique (1^{ère} partie). L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes peut modifier la concentration plasmatique du tramadol et de ses métabolites actifs et engendrer une réaction toxique au tramadol : vomissements, hypoglycémies et syndrome sérotoninergique pour les effets indésirables concernant la voie sérotoninergique ou des effets indésirables neurologiques et psychiatriques pour la voie μ .

Les caractéristiques pharmacodynamiques (mode d'action) et le polymorphisme génétique amplifient donc le potentiel d'abus et de dépendance à ce médicament (46). Le tramadol agit également comme un stimulant ce qui engendre la continuité de

prises ainsi que l'abus et le mésusage de ce médicament même à la dose maximale recommandée de 400mg par jour.

c. Consommations

Selon une étude réalisée depuis 2010 par le CEIP-A, l'Université et le CHU de Toulouse, 3 points sont rapportés se basant sur les cas d'abus et de pharmacodépendance notifiés par les professionnels de santé sur le tramadol seul ou en association (47) :

- 1^{er} point : la proportion des notifications mentionnant des symptômes de sevrage a augmenté de 15 à 36% entre 2009 et 2013. 20% de ces notifications comptent des personnes qui prennent du tramadol à dose thérapeutique et dont le traitement est discontinu ou diminué progressivement.
- 2^{ème} point : les notifications liées au détournement et au mésusage du tramadol sont passées de 12% en 2010 à 37% en 2011. L'utilisation initiale du tramadol était pour la prise en charge de la douleur et son mauvais usage avait le but d'obtenir des effets psychoactifs. D'ailleurs, cette proportion de cas d'usages détournés a doublé entre 2012 et 2013.
- 3^{ème} point : dans un quart des notifications d'abus en 2013, les doses de tramadol étaient supérieures à la dose maximale recommandée allant de 1g/jour à 6g/jour (rappel : dose maximale recommandée = 400 mg/24h).

Malgré une consommation de tramadol qui semble se stabiliser depuis 2013, les notifications spontanées d'abus, de mésusage et de dépendance ne cessent d'augmenter passant de 14 en 2006 à 140 en 2017 selon le réseau des CEIP-A.

Les consommations concernent autant de femmes que d'hommes et l'âge moyen est de 38,7 ans (en dessous de 40 ans depuis 2014).

9 notifications concernent même des mineurs en 2014 et 2015.

En général, le motif initial de la consommation de tramadol est la prise en charge de la douleur. L'usage détourné du tramadol avec recherche d'effets psychoactifs est en augmentation avec 40 cas en 2016 contre 25 en 2015.

La consommation se fait sur plus de 2 ans et a doublé passant de 38% en 2013 à 77% en 2016. Dans presque la moitié des cas, la quantité consommée est supérieure à celle recommandée dans l'AMM.

L'ensemble des informations recueillies sur les consommations (notifications spontanées, enquêtes DTA, DRAMES, OPPIDUM, OSIAP...) donne le même résultat

selon l'ANSM : l'émergence d'un usage problématique du tramadol qui est non négligeable en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur mais également chez les usagers de drogues.

Selon les données du réseau d'addictovigilance français, plus de 50% des personnes ayant des signes de sevrage au tramadol ont des consommations à doses thérapeutiques, parfois même pendant une période courte (1 semaine). Ces signes de sevrage (état d'anxiété et troubles psychiques principalement) peuvent être à l'origine d'une consommation persistante de tramadol pour éviter ces effets indésirables.

On retrouve ces usages problématiques également sur le continent africain, où le tramadol est connu pour être « la cocaïne du pauvre » et est souvent obtenu de manière illicite (48).

d. Décès

Les enquêtes DTA et DRAMES montrent depuis plusieurs années que le tramadol est l'opioïde le plus impliqué dans les décès toxiques sans notion d'abus ou de troubles de l'usage et est à la 2^{ème} place pour les décès liés à un abus ou un mésusage après la morphine (Figure 43)

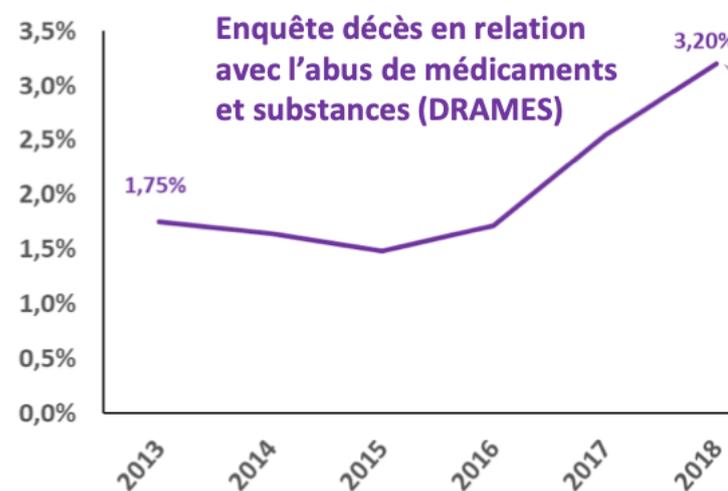


Figure 43 : Enquête des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES) en 2018 concernant le tramadol (Bulletin du Réseau Français d'Addictovigilance)

Les résultats de ces enquêtes et les chiffres alarmants de la consommation de cet opioïde faible en France ont motivé la décision de l'ANSM de réduire la durée maximale de prescription du tramadol de 12 à 3 mois à compter du 15 avril 2020 (49). Au-delà de l'abus, du mésusage et des décès, se pose la question de la dépendance au tramadol mais aussi aux autres médicaments opioïdes.

Troisième partie : Travail personnel sur l'abus, le mésusage et la dépendance aux opioïdes

I. Présentation

Comme nous l'avons vu dans la 2ème partie de ce manuscrit, l'abus et le mésusage des médicaments opiacés et opioïdes sont bien présents en France, même si les chiffres peuvent paraître rassurants par rapport à d'autres pays et d'autres continents (Amérique et Afrique notamment).

Les opioïdes faibles et forts sont tous deux concernés par une augmentation des consommations ces dernières années. Le but de ce travail personnel est de comparer les chiffres rapportés dans la littérature scientifique, récoltés par des études menées auprès des agences de l'ANSM et des professionnels de santé, aux réponses à un questionnaire administré à des patients, consommateurs ou non de médicaments opioïdes.

II. Matériel et Méthodes

La base du travail personnel se fait sur un questionnaire édité sur LimeSurvey, plateforme de création de questionnaire appartenant à l'Université de Lille.

Une déclaration de conformité a été demandée au délégué de la protection des données de l'Université de Lille, Mr Jean-Luc Tessier dont le récépissé est annexé (Annexe 10).

Au vu de l'épidémie de COVID-19, il a été très difficile de partager le questionnaire en officine sur la période de mars à mai 2020 ; il a donc été majoritairement diffusé sur les réseaux sociaux à travers des groupes rassemblant des personnes de toutes régions et sur des groupes de professionnels de santé.

Les données présentées ont été collectées sur une période de 9 mois du 20 mars 2020 au 20 décembre 2020.

Le questionnaire se compose de 4 grandes parties :

- Profil du patient : genre, âge (tout âge admis), département d'habitation, catégorie socio-professionnelle,
- Médicaments consommés : 5 exemples de médicaments ont été cités dont 3 opioïdes faibles (opium, codéine et tramadol) et 2 opioïdes forts (morphine, oxycodone) en se basant sur le fait que ces 5 médicaments antidouleurs sont

les plus consommés en France selon les données de l'ANSM. Dans cette partie, des questions sur l'abus et le mésusage ont également été posées.

- Effets indésirables : connus et/ou expérimentés (dont la dépendance)
- Alternatives : autres moyens d'obtenir les médicaments et autres alternatives thérapeutiques proposées par le médecin.

Le questionnaire était ouvert à tous avec possibilité de répondre pour une personne proche ne pouvant pas avoir accès à une connexion internet. Il est présenté en Annexe 11. Au total, 266 réponses au questionnaire ont été collectées dont 209 complètes. Un résumé des principales réponses obtenues est présenté sous forme d'organigramme dans la Figure 44.

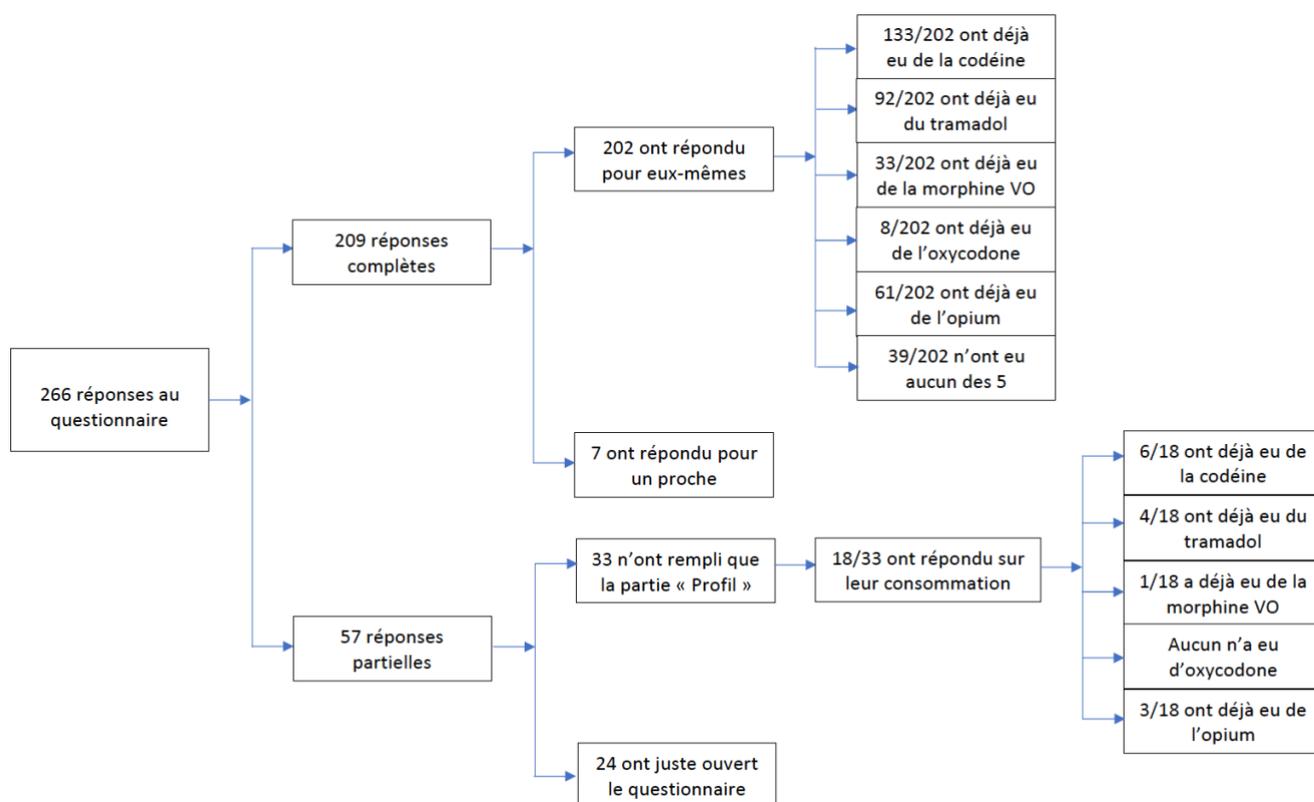


Figure 44 : Organigramme des réponses au questionnaire sur les médicaments opiacés/opioïdes distribué au grand public

III. Résultats

L'analyse des résultats s'est basée sur les statistiques établies par LimeSurvey avec les réponses obtenues.

Ne sont étudiées que les réponses complètes au questionnaire. Les statistiques présentées ci-dessous ne prennent pas en compte les réponses partielles.

1. Résultats des participants basés sur les statistiques de Lime Survey

a. Profil

Parmi les 202 personnes ayant répondu pour elle-même au questionnaire :

- 159 étaient des femmes contre 43 hommes
- 201 personnes étaient majeures et 1 personne était jeune adulte (12-17ans)
- Les réponses viennent majoritairement des Hauts-de-France avec en tête le département 59 (Nord) puis le département 80 (Somme).

La figure 45 résume les catégories socio-professionnelles ayant participé au questionnaire, avec une majorité de 59 personnes étant sans profession, étudiants ou chômeurs, puis 49 personnes cadres en 2ème position. Enfin, la 3ème catégorie la plus répondante est celle des employés/salariés avec 39 personnes.

Les retraités ne représentant que 4% de l'échantillon soit 8 personnes.

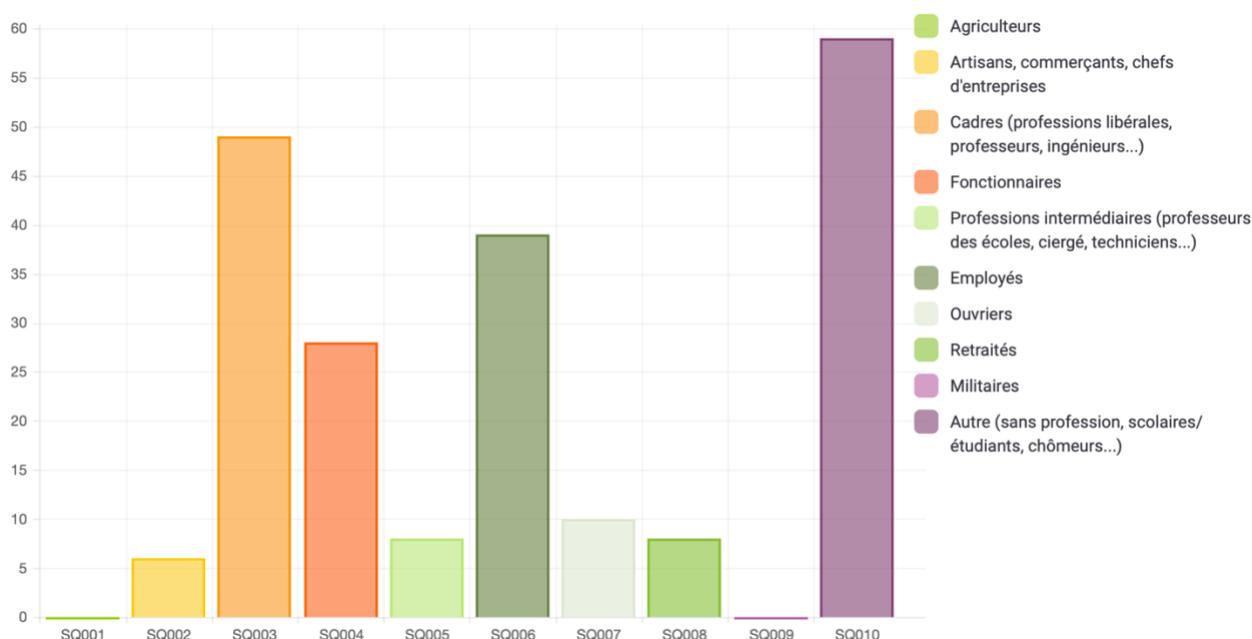


Figure 45 : Catégories socio-professionnelles ayant participé au questionnaire sur les médicaments opioïdes

Parmi les 202 personnes ayant répondu, 86 personnes se sont désignées professionnels de santé.

Pour les personnes ayant répondu pour un proche, 6 ont répondu pour un homme et 1 a répondu pour une femme. Ces proches sont majeurs et ont des catégories socio-professionnelles diverses avec une majorité d'employés non professionnels de santé.

Pour faciliter l'analyse des questionnaires, nous nous baserons sur les 202 réponses initiales. Nous ne pouvons pas dire si cet échantillon est représentatif de la population avec les données collectées.

b. Médicaments

• Codéine

Parmi les 133 personnes ayant déjà reçu une prescription de codéine, on note deux motifs principaux:

- Les douleurs aiguës sévères comme les douleurs dentaires, d'entorse ou de fracture par exemple représentant 56,4% des personnes
- Les douleurs post-opératoires représentant 33,1% des personnes

3 personnes ont répondu que leur prescription avait été fournie pour des migraines et céphalées, bien que la codéine n'ait pas d'AMM pour ce type de motif.

Les prescripteurs sont divers avec une majorité de médecins généralistes, de chirurgiens et de dentistes/stomatologues.

La figure 46 présente les durées de traitement des 133 personnes.

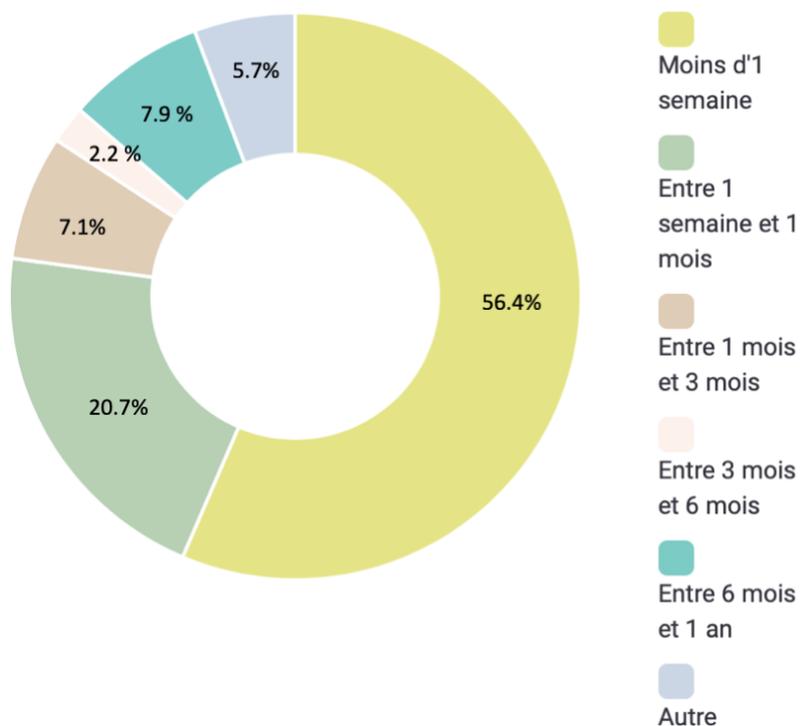


Figure 46 : Durée de traitement avec la codéine

La majorité a consommé de la codéine pendant moins d'une semaine.

Parmi les réponses Autres, 5 personnes sur 133 ont indiqué en consommer depuis plusieurs années dont 1 personne pendant 15 ans.

- **Tramadol**

Parmi les 92 personnes ayant déjà eu une prescription de tramadol seul ou associé, 3 grands motifs reviennent souvent dans les réponses :

- 36% ont répondu en avoir consommé pour des douleurs post-opératoires
- 28% ont répondu en avoir consommé pour des douleurs aiguës sévères
- 27% ont répondu en avoir consommé pour des douleurs nerveuses alors même que l'AMM du tramadol ne contient pas ce motif

Les prescripteurs sont majoritairement les médecins généralistes et les chirurgiens.

La figure 47 présente la durée de traitement avec le tramadol, on remarque que comme avec la codéine, la durée est majoritairement courte (moins d'une semaine), avec néanmoins dans la catégorie « autres » 3 personnes ayant consommé du tramadol plus d'un an.

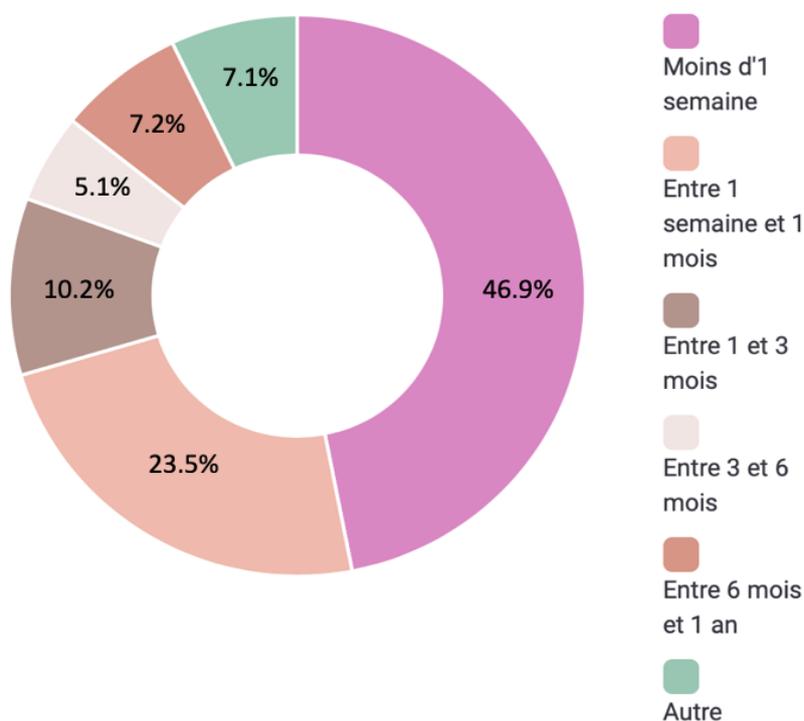


Figure 47 : Durée de traitement avec le tramadol

- **Opium**

Parmi les 61 personnes ayant déjà eu une prescription d'opium associé au paracétamol, nous remarquons que les douleurs aiguës sévères restent les premières causes de traitement avec 32,8% des prescriptions, suivies par les douleurs nerveuses dans 27,9% des cas.

Parmi les réponses « Autres », nous retrouvons plusieurs types de pathologies :

- Hernie discale
- Contracture musculaire
- Migraine
- Myélite
- Endométriose
- Ulcère estomac

Certaines de ces pathologies n'appartiennent pas aux indications référencées dans l'AMM de l'opium, comme la migraine par exemple.

On retrouve en premier prescripteur le médecin généraliste (49 prescriptions sur 61).

La figure 48 présente les durées de traitement par l'opium associé au paracétamol. Comme pour la codéine et le tramadol, la durée de traitement majoritaire est de moins d'une semaine, mais parmi les « autres », 6 personnes ont répondu avoir une consommation journalière d'opium depuis plusieurs années. Cela représente tout de même 9,2%.

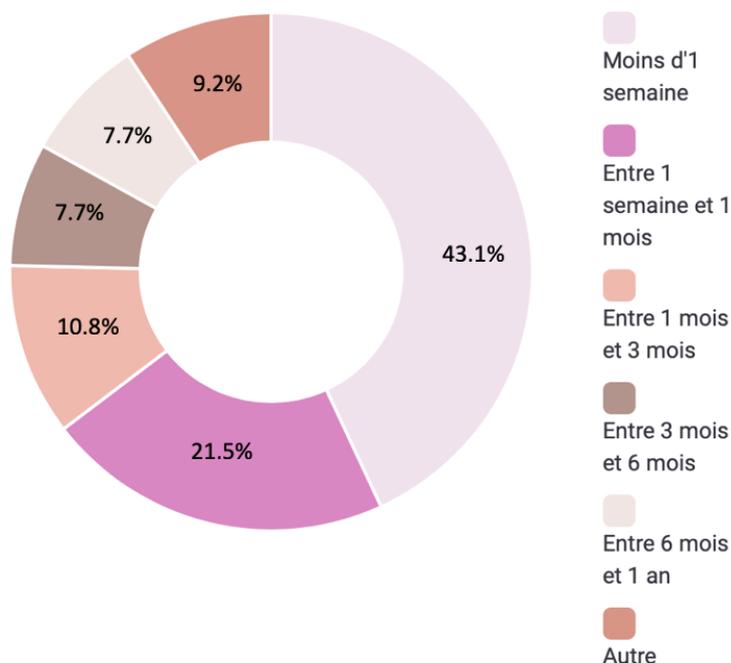


Figure 48 : Durée de traitement avec l'opium associé au paracétamol

- **Morphine**

Parmi les 33 personnes ayant déjà eu une prescription de morphine, 45,5% correspondent à des prescriptions pour des douleurs post-opératoires, 21,2% pour des douleurs nerveuses et 18,2% pour des douleurs aiguës sévères. Comme nous l'avons vu précédemment, la morphine est souvent prescrite pour des douleurs cancéreuses ; or ici elle ne représente que 6% des personnes ce qui n'est pas forcément représentatif de la population cancéreuse.

Une réponse particulière mérite d'être mentionnée : une personne a répondu « addiction » à la raison pour laquelle elle prenait de la morphine.

Pour la moitié, les prescriptions sont établies par un chirurgien et pour l'autre moitié par un médecin généraliste, voire par les deux pour certains patients.

La figure 49 représente la durée de traitement des patients avec la morphine. Les personnes ayant répondu « Autres » sont au nombre de 3 et ont répondu « plus d'1 an » à la question.

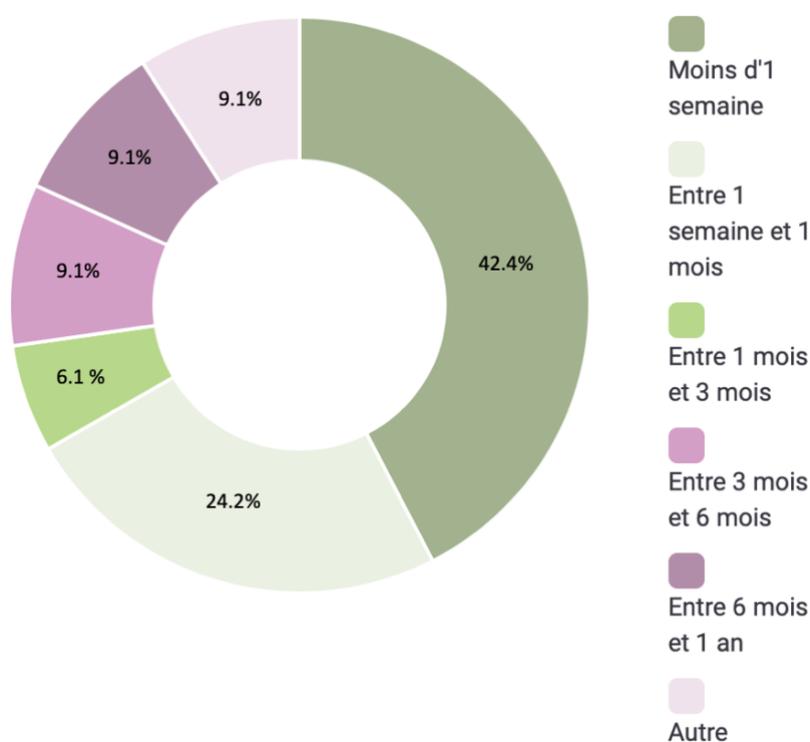


Figure 49 : Durée de traitement avec la morphine

Quand on effectue la comparaison avec les 3 autres médicaments cités précédemment à savoir codéine, tramadol et opium, on observe que le taux des durées

de traitement supérieures à 3 mois est plus élevée pour la morphine (9,1%) que pour les opioïdes faibles (5-8%).

- **Oxycodone**

Parmi les 8 personnes ayant déjà eu une prescription d'oxycodone, 3 personnes en ont consommé pour des douleurs rhumatologiques, 2 personnes pour des douleurs post-opératoires.

1 personne ayant répondu « Autres » a indiqué la prendre pour des douleurs du diabétique. Le médecin généraliste et le chirurgien restent les premiers prescripteurs de cette molécule.

La figure 50 représente la durée de traitement des patients avec l'oxycodone. Parmi les réponses « Autres », on retrouve celle de la personne qui prend ce traitement pour les douleurs du diabétique et qui a répondu 15 ans à la question.

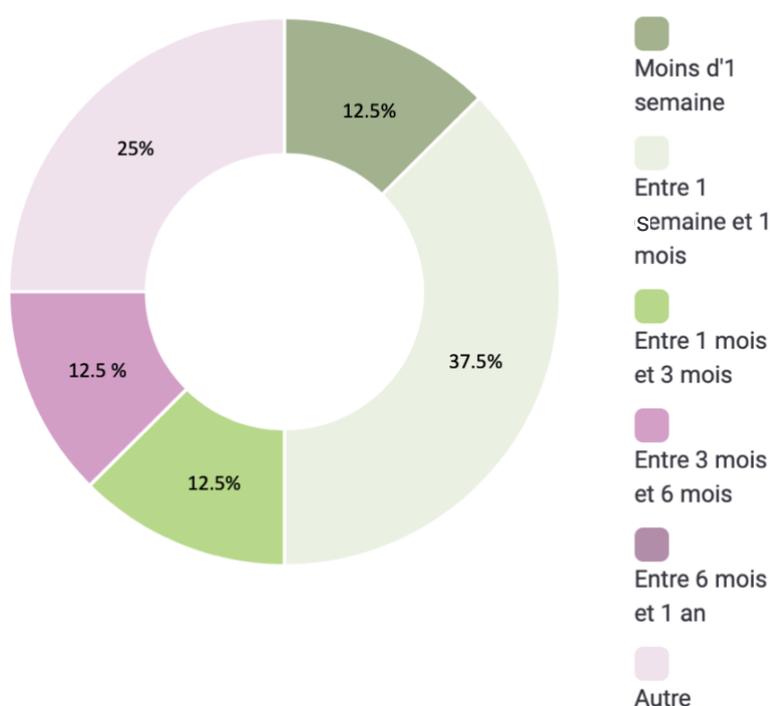


Figure 50 : Durée de traitement avec l'oxycodone

c. Abus, mésusage, dépendance et effets indésirables

Étant donné que 39 personnes ont répondu n'avoir jamais consommé de médicaments opiacés/opioïdes, les réponses de cette partie se basent sur 163 personnes.

92,6% des répondants affirment ne pas avoir renouvelé leur ordonnance plus tôt que prévu.

25 personnes (soit 15,3%) affirment avoir augmenté le nombre de prises et/ou le dosage du médicament au cours du temps.

Le tableau 10 présente les réponses à la question à choix multiple sur le motif d'augmentation des prises et/ou du dosage du médicament .

Tableau 10 : Motif d'augmentation des prises et/ou du dosage du médicament pris

Réponse	Décompte	Gross pourcentage
Douleur non soulagée (SQ001)	23	92.00%
Peur de la douleur (SQ002)	3	12.00%
Effet stimulant (SQ003)	2	8.00%
Autre <input type="button" value="Parcourir"/>	3	12.00%
<ul style="list-style-type: none"> Q Douleur plus forte à cause de changement de traitement 2ème ligne de ma sep Q Devenue accro Q Pour l'effet planant, la défonce 		
Total(gross)	31	100.00%

La majorité a augmenté sa consommation pour des douleurs non soulagées. La question se pose de savoir si cette douleur est traitée avec le bon type de médicament. 10 personnes sur 25 (soit 40%) estiment avoir augmenter eux-mêmes et sans avis médical le dosage et/ou les prises de leur médicament en fonction de leur symptômes.

La figure 51 présente les effets indésirables connus des répondants. On constate que la somnolence, les nausées, le syndrome de manque à l'arrêt et la dépendance au médicament sont les 4 effets indésirables les plus connus de la population étudiée avec respectivement 135, 110, 88 et 90 personnes sur les 163 consommateurs en ayant conscience.

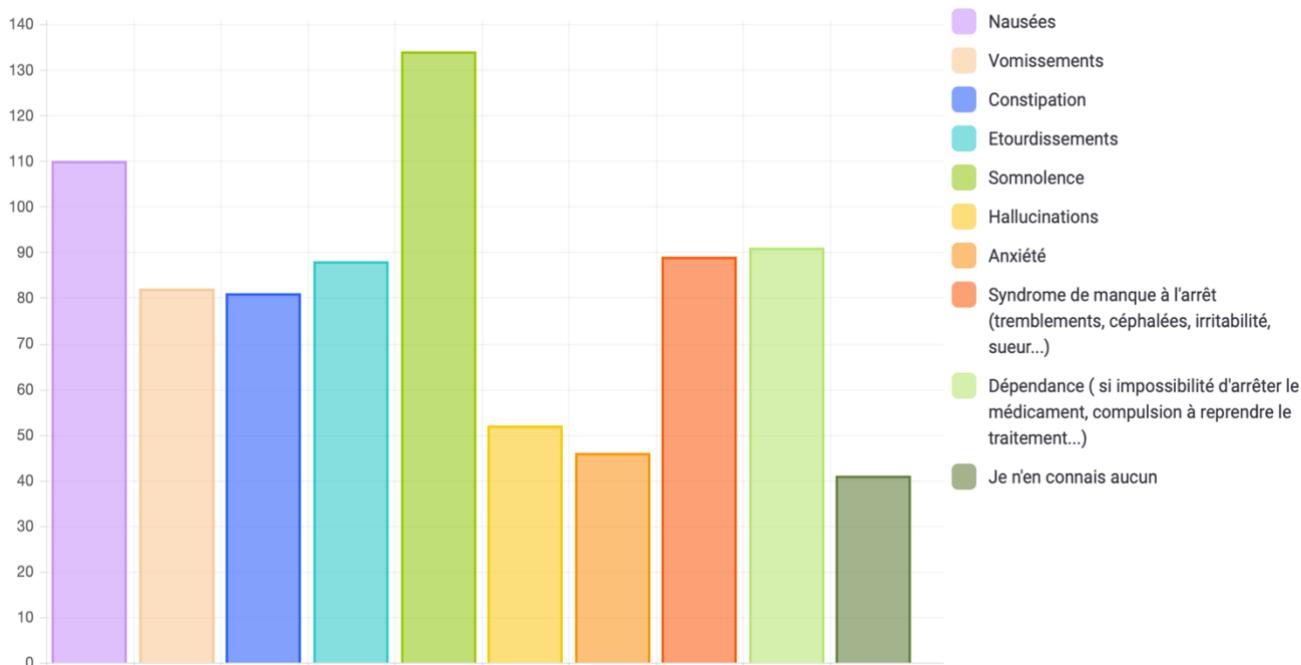


Figure 51 : Effets indésirables connus de la population étudiée

Lorsque l'on s'intéresse par contre aux effets indésirables expérimentés par les répondants, il apparaît que la somnolence et les nausées restent en tête des effets indésirables avec respectivement 79 et 60 personnes concernées sur 163 consommateurs (Figure 52). En revanche, le syndrome de manque et la dépendance sont beaucoup moins expérimentés que connus. La constipation et les étourdissements restent cependant des effets secondaires ressentis respectivement par 29 et 44 personnes sur 163.

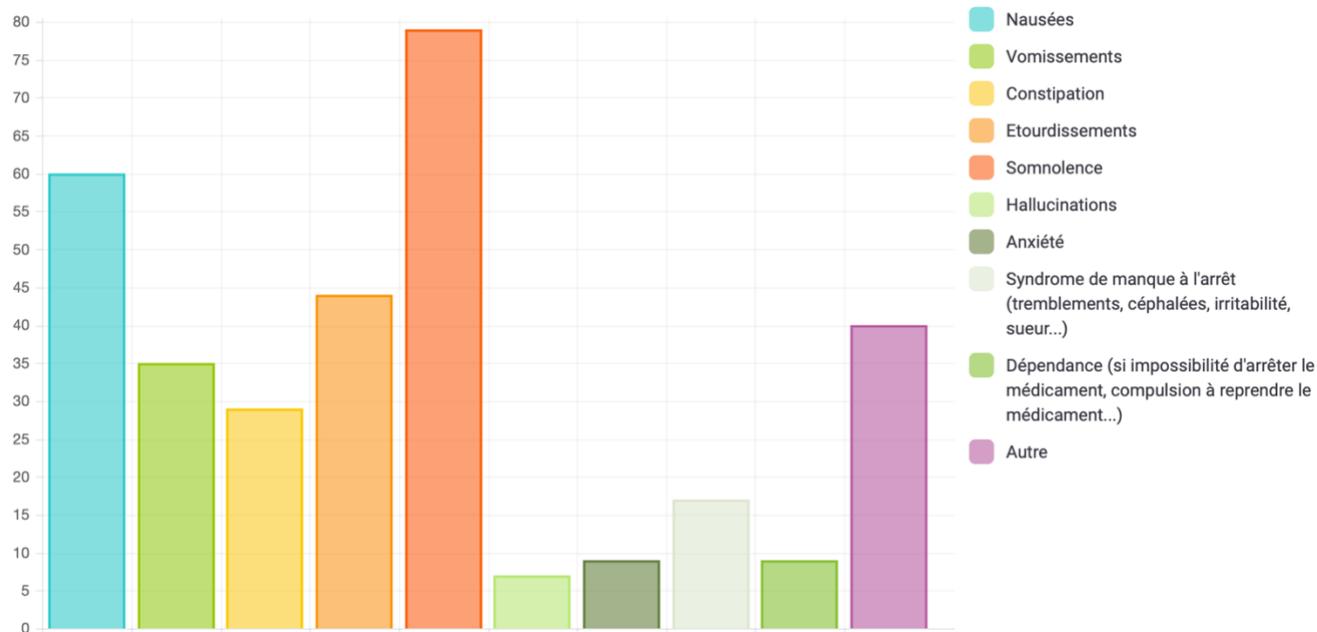


Figure 52 : Effets indésirables expérimentés de la population étudiée

16 personnes sur les 163 consommateurs estiment ne pas pouvoir arrêter leur médicaments avec pour motifs principaux une douleur incessante et le besoin de poursuivre le traitement. 56% des consommateurs affirment pouvoir arrêter le traitement en cours.

d. Alternatives

Les questions de cette partie concernaient les alternatives à la consommation d'opioïdes utilisées par les usagers.

9 personnes ont déclaré avoir eu recours à un autre médecin et/ou aux urgences pour obtenir leurs médicaments rapidement.

Sur les 202 répondants (consommateurs ou non), 21 personnes se sont vues proposer des alternatives thérapeutiques à ces médicaments notamment :

- Paracétamol (11/21)
- Anti-inflammatoires (4/21)
- Phytothérapie (3/21)
- Homéopathie (5/21)
- Yoga et sophrologie (4/21)
- Kinésithérapie et balnéothérapie (3/21)

10 sur les 21 personnes concernées considèrent que ces alternatives ont été bénéfiques et efficaces.

2. Analyse individuelle des questionnaires

En effectuant l'analyse individuelle de chaque questionnaire, d'autres données apparaissent d'intérêt :

- Consommation de plusieurs opioïdes différents, en même temps ou à des temps différents
- Sevrage et/ou dépendance

En effet, en général, le consommateur a rarement une seule prescription d'opioïdes. On retrouve des habitudes de consommation diverses et notamment des consommations de plusieurs opioïdes différents. Le questionnaire ne permettant pas de différencier les moments de prise (polyconsommation ou non) mais seulement les durées de traitement, cette analyse nous indique simplement que la plupart du temps la population étudiée a eu plusieurs prescriptions d'opioïdes. Cela peut donc traduire

que ces personnes ont consommé plusieurs fois des opioïdes différents au cours de leur vie. Cela représente 107 sur 209 répondants, soit 52%.

La figure 53 décrit les différents profils de consommateurs pouvant être dégagés de cette enquête.

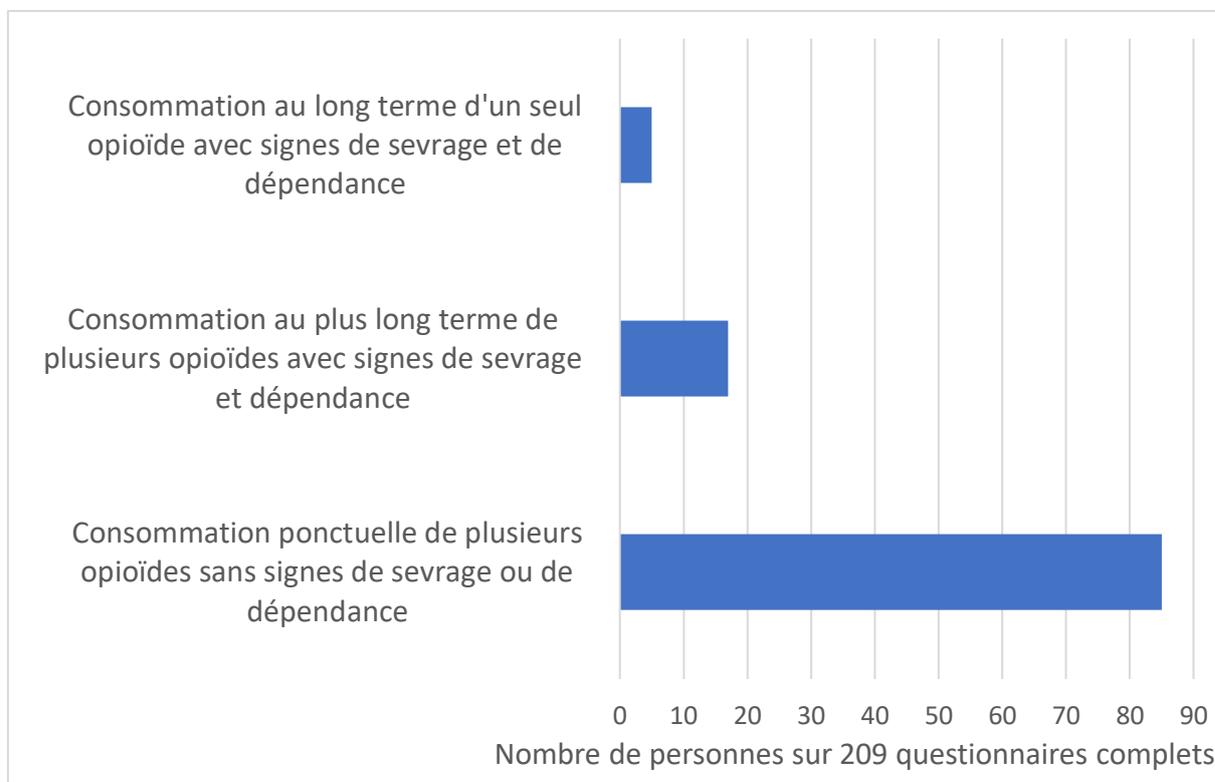


Figure 53 : Profils des consommateurs révélés par le questionnaire sur les opioïdes

Parmi les 209 personnes :

- 85 ont déjà consommé des opioïdes différents sans développer de symptômes de sevrage et/ou de dépendance
- 17 personnes ont déjà consommé des opioïdes différents en développant des symptômes de sevrage et/ou de dépendance
- 5 personnes n'ont consommé qu'un seul opioïde et ont développé des symptômes de sevrage et/ou de dépendance

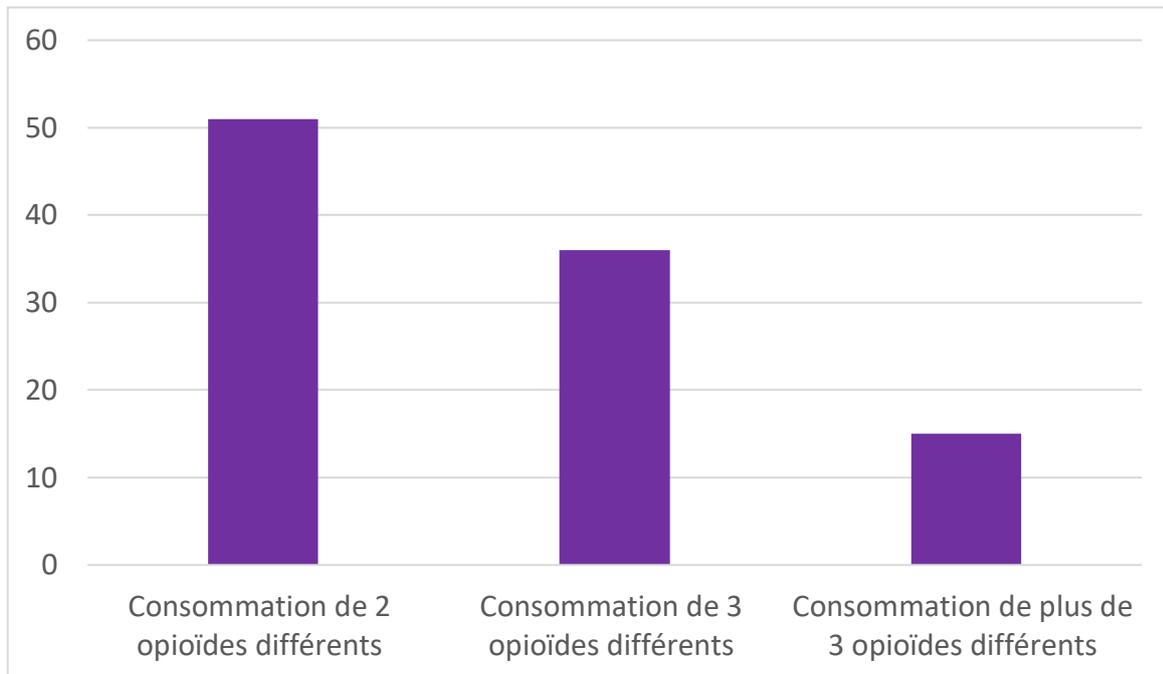


Figure 54 : Nombre d'opioïdes consommés au cours d'une vie dans la population étudiée

La figure 54 présente le nombre d'opioïdes consommés au cours d'une vie parmi les 102 personnes ayant répondu avoir consommé plusieurs opioïdes différents.

Parmi les 22 personnes ayant développé des symptômes de sevrage et/ou de la dépendance, 15 sont des femmes.

IV. Discussion

1. Points forts et points faibles du questionnaire

Le premier point fort est le nombre de réponses : plus de 200 personnes ont répondu. La diversité démographique des répondants (âge, genre, catégories socio-professionnelles) est également appréciable.

La majorité des réponses viennent des départements du Nord et de la Somme.

Un point faible remarquable est le nombre de professionnels de santé ayant répondu (86 personnes). En effet cela peut biaiser quelques peu les réponses étant donné les connaissances de ces professionnels sur les sujets abordés.

Le fait d'avoir diffusé le questionnaire majoritairement sur les réseaux sociaux en raison de la crise de la COVID-19 a très certainement constitué un biais de sélection des répondants. On peut en effet noter une sur-représentation des étudiants et des personnes en situation de chômage, personnes qui, on peut le supposer, ont un temps libre sur les réseaux sociaux plus importants que les actifs.

En analysant les résultats, on s'aperçoit que des informations peuvent être approfondies par d'autres questions, notamment pour cibler les personnes polyconsommatrices par exemple. En effet, les 5 questions sur les médicaments sont ciblées sur chacun des médicaments présentés et non sur une polyconsommation. Cela aurait permis de développer les notions d'abus et de mésusages.

2. Comparatif des résultats avec les études précédentes

Le but de cette partie est de comparer les résultats obtenus grâce à ce travail personnel à ceux des études précédemment présentées dans la 2^{ème} partie du manuscrit.

L'étude DANTE en 2015 avait présenté un profil majoritairement féminin de consommateur d'opioïdes, ce qui est le cas dans notre enquête avec une majorité de femmes répondantes et se sentant concernées par le questionnaire.

L'âge médian des personnes consommant des opioïdes forts comme la morphine ou l'oxycodone est de 64 ans selon la même étude, ce qui expliquerait dans notre enquête que les réponses concernent essentiellement les opioïdes faibles et que les personnes plus âgées ne sont pas nombreuses à avoir répondu au questionnaire.

Une enquête de l'OFMA en 2017 montrait que le principal motif de prescription des opioïdes faibles étaient les douleurs aiguës. En effet, 71,1% des ordonnances recueillies par les patients de cette enquête étaient prescrites pour des douleurs aiguës. Une autre enquête en 2017 montrait également que 13,7% des 17% de français ayant eu une prescription d'opioïdes étaient traités pour des douleurs non chroniques et non liées à un cancer.

Nos résultats semblent en cohérence avec ces données. En effet, les douleurs aiguës sévères et les douleurs post-opératoires sont les principales causes de prescriptions d'opioïdes forts ou faibles rapportées dans notre étude. Ces enquêtes montraient également que les douleurs cancéreuses chroniques n'étaient concernées que par 0,4% des prescriptions. C'est également la tendance obtenue avec notre étude.

Une autre concordance entre les études de l'OFMA et la nôtre est retrouvée concernant le primo-prescripteur d'opioïdes faibles ou forts: on retrouve en effet que le médecin généraliste est le primo-prescripteur majoritaire.

En ce qui concerne les résultats sur les effets indésirables expérimentés, il est possible que le résultat soit biaisé par le nombre de personnes élevé qui n'ont pris le traitement qu'entre 1 semaine et 1 mois et n'ont par conséquent peut-être pas eu le temps de développer une dépendance ou des syndromes de manque à l'arrêt.

Enfin, il est possible que les facteurs génétiques mentionnés précédemment (polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des opioïdes, de leurs transporteurs, ou encore de leurs récepteurs-cibles) participent à l'établissement d'une dépendance ou à la survenue d'abus ou de mésusage. Ces aspects ne peuvent évidemment pas être pris en compte ici.

Notre étude n'a pas permis par contre de montrer l'augmentation des prescriptions d'oxycodone, ni la diminution des prescriptions de morphine.

La partie 2 sur l'analyse individuelle des questionnaires nous permet de discuter du sevrage et de la dépendance liés à la consommation de ces opioïdes et de faire le lien avec la 4^{ème} et dernière partie de ce manuscrit, à savoir le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre le mésusage, l'abus et surtout la dépendance aux opiacés/opioïdes ainsi que les outils à sa disposition dans ce cadre.

Quatrième partie : Rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre le mésusage, l'abus et la dépendance aux opioïdes

I. Pharmacovigilance et addictovigilance : définitions

1. Pharmacovigilance et centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Selon l'ANSM, la pharmacovigilance est définie comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré » et repose sur un certain nombre d'éléments décrits dans le figure 55.

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

Figure 55 : Définition de la pharmacovigilance

A l'échelle nationale, l'ANSM représente la pharmacovigilance. A l'échelle régionale, ce sont les CRPV (Centres régionaux de pharmacovigilance) répartis en 31 centres sur le territoire français (carte de répartition en Annexe 12), qui s'occupent des échanges avec les professionnels de santé et les patients.

Les CRPV ont pour mission principale de recueillir les déclarations d'effets indésirables faites par les professionnels de santé ou les patients. Cette mission permet de « surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament ».

Les professionnels de santé ont donc un rôle primordial à jouer dans la pharmacovigilance car dès qu'ils soupçonnent un lien entre un effet indésirable et la consommation d'un médicament, la déclaration doit alors être faite au plus vite auprès du CRPV de leur région. Le pharmacien d'officine est l'un des principaux acteurs de la pharmacovigilance. Cette déclaration se fait à l'aide d'un formulaire dédié (Annexe 13).

2. Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)

En comparaison avec la pharmacovigilance, l'addictovigilance est définie selon l'ANSM comme étant « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac » (Figure 56).

Ce système a été créé en 1990 et répond à des demandes internationales pour la lutte contre la toxicomanie.

L'addictovigilance se traduit principalement par :

- l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés
- la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- La diffusion d'alertes

Figure 56 : Définition de l'addictovigilance

L'addictovigilance repose sur des CEIP-A au nombre de 13 répartis sur l'ensemble du territoire français et qui surveillent les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances. C'est grâce à ces deux systèmes (pharmacovigilance et addictovigilance) que la surveillance des effets des opioïdes est réalisée.

D'ailleurs, le tramadol, le fentanyl et la méthadone font tous trois partie de la liste des médicaments psychoactifs faisant l'objet d'addictovigilance (Annexe 14).

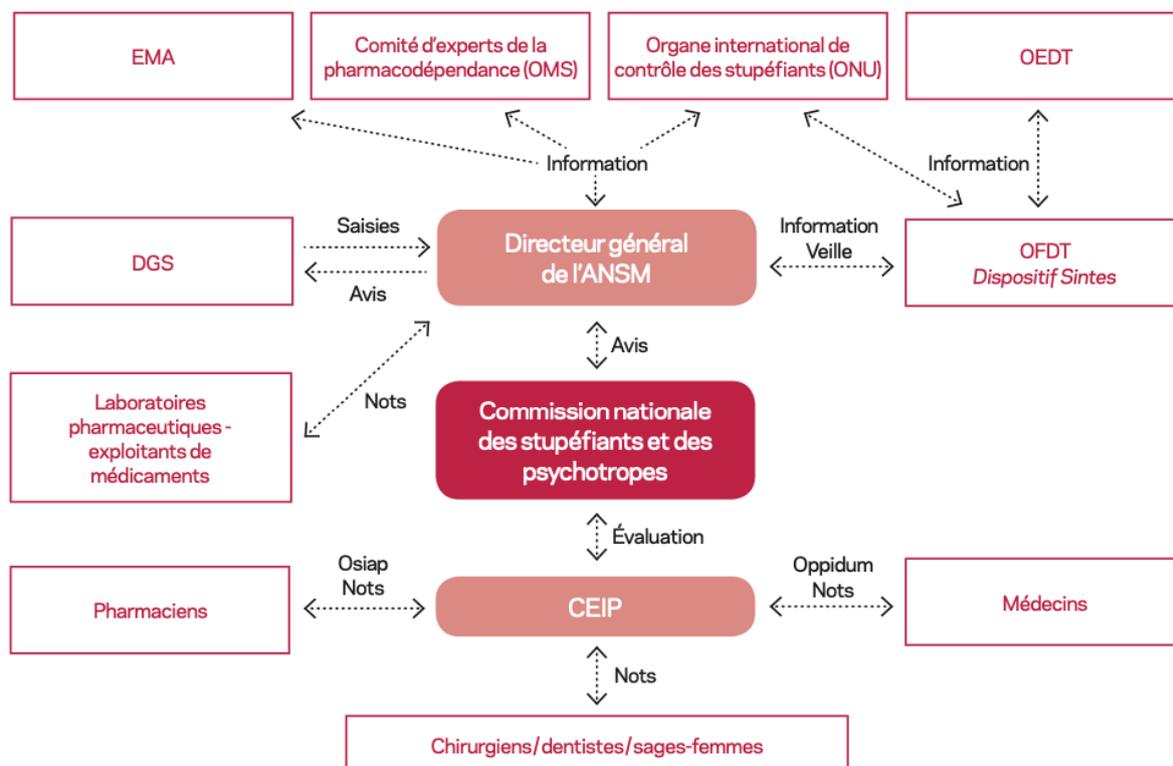
Les CEIP-A utilisent des outils de surveillance basés notamment sur la réalisation d'enquêtes annuelles (DRAMES, DTA, OPPIDUM...), ce qui permet d'établir des statistiques et de faire remonter des informations à l'ANSM qui pourra alors prendre des décisions de modification des règles de prescription, de dispensation etc, ou encore transmettre des recommandations ou des alertes auprès des professionnels de santé.

Concernant les pharmaciens d'officine, une enquête est réalisée chaque année auprès d'eux concernant les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Cette enquête, nommée ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), est présentée en détails dans l'Annexe 7. Elle permet de surveiller l'évolution des prescriptions d'antalgiques stupéfiants (oxycodone, morphine, fentanyl) : population traitée, respect des règles de prescriptions.

En effet, un des rôles principaux du pharmacien d'officine est de contrôler la conformité des ordonnances et notamment lors de la dispensation de stupéfiants. Il existe également les enquêtes OSIAP (voir II.1. de cette 4^{ème} partie).

Les NOTS ou notifications spontanées représentent un système de recueil des notifications réalisées par les professionnels de santé sur la pharmacodépendance et l'abus et sont transmises à l'ANSM. Cela permet aux autorités sanitaires de détecter l'utilisation de nouveaux produits et de nouveaux modes de consommation.

Le figure 57 résume l'organisation de l'addictovigilance en France:



Abréviations et sigles utilisés

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
DGS : Direction générale de la santé
CEIP : centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
EMA : Agence européenne des médicaments
NotS : notifications spontanées
OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONU : Organisation des Nations unies
Oppidum : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSiap : ordonnances suspectes indicatrices d'abus possible
Sintès : Système d'identification national des toxiques et substances

Figure 57 : Système national d'évaluation de la pharmacodépendance

Si le nombre de notifications concernant un même médicament augmente, alors des alertes sont envoyées par l'ANSM aux professionnels de santé pour augmenter la vigilance, comme par exemple pour le tramadol en janvier 2021 rappelant aux professionnels de santé sa durée maximale de prescription limitée à 3 mois (depuis

avril 2020) du fait des nombreux cas d'abus, de mésusages et de dépendance rapportés ces dernières années (Annexe 15).

II. Dispensations contrôlées à l'officine

1. Ordonnances falsifiées

Selon un cahier publié par l'Ordre des pharmaciens en 2015, le pharmacien doit être vigilant quant à la dispensation des médicaments, notamment les médicaments soumis à prescription (50).

En effet, le pharmacien se doit de respecter l'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique quant à l'analyse pharmaceutique. Mais ce n'est pas suffisant, il faut aussi se méfier de la régularité de la prescription.

Comme nous l'avons vu, les opioïdes sont des médicaments qui sont susceptibles d'entraîner abus et mésusages. Le rôle du pharmacien d'officine est d'identifier les « abuseurs » en détectant notamment les ordonnances falsifiées.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) (voir Annexe 7) est menée chaque année par les 13 CEIP-A et recense ces situations d'ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. La dernière enquête a été publiée en 2019 sur les données de l'année 2018. Pour la première fois depuis des années, les substances antitussives à base de codéine et les médicaments antalgiques tels que la codéine associée au paracétamol et le tramadol (seul ou associé) font partie des médicaments les plus retrouvés sur des ordonnances falsifiées. On peut noter l'augmentation des falsifications en 2018, l'année suivant le retrait de la codéine à la vente sans ordonnance.

Le pharmacien doit également redoubler de vigilance lors de la présentation d'une ordonnance dématérialisée, scannée ou photocopiée, car dans ces cas les ordonnances sécurisées sont plus facilement falsifiables.

Les ordonnances suspectes présentent dans 8% des cas des fautes d'orthographe facilement repérables. Dans 29% des cas, la personne refuse de présenter sa carte vitale.

La figure 58 présente l'exemple d'une ordonnance falsifiée de l'année 2020 détectée dans une pharmacie d'officine.

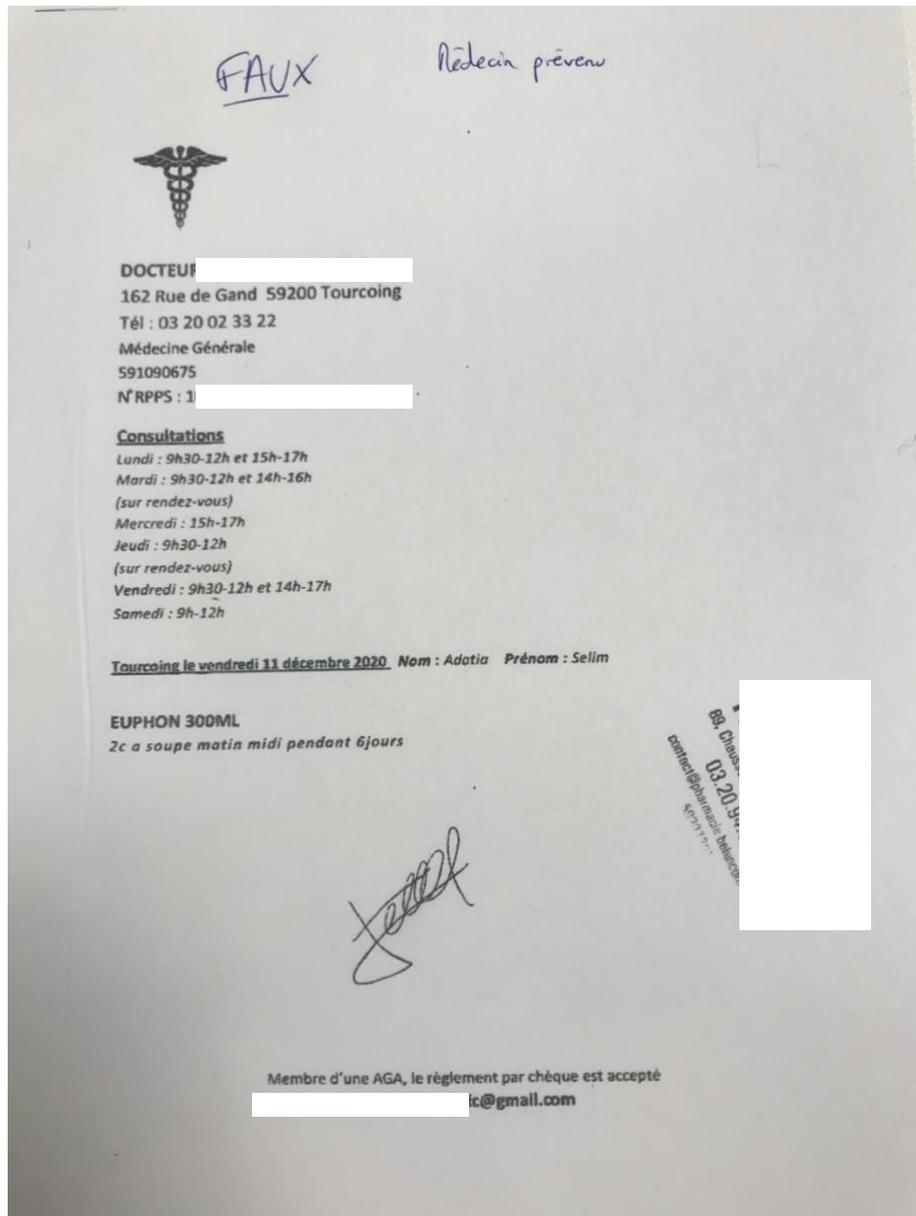


Figure 58 : Exemple d'ordonnance falsifiée de codéine

Un autre indicateur est important dans la falsification d'ordonnance : il s'agit du nomadisme médical. Le nomadisme médical correspond à la part des médicaments obtenus avec des prescriptions issus de médecins différents et qui se chevauchent. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans la création du DP (dossier pharmaceutique), celui-ci permettant de limiter ces fraudes et les multiples délivrances non contrôlées.

2. Conseils liés aux effets indésirables du médicament

Comme nous l'avons vu précédemment dans la 1ère partie du manuscrit, les effets indésirables des opiacés/opioïdes peuvent être nombreux.

Un des effets indésirables pour lequel le pharmacien doit être particulièrement vigilant est la constipation. Il est important de contrôler l'association d'un laxatif à la

prescription d'opiacé/opioïde, surtout si celle-ci est de longue durée (en général plus d'une semaine) ou le cas échéant proposer un laxatif au patient à utiliser pendant la période de traitement. C'est l'un des principaux effets indésirables que l'on peut gérer avec des traitements conseils et qui peuvent nettement améliorer la tolérance du patient au médicament.

3. Prescriptions : OPIOID RISK TOOL

Le rôle du pharmacien ne se résume pas, dans ce contexte d'abus et de mésusage de médicaments, à détecter les ordonnances falsifiées et à ouvrir et contrôler le DP des patients. Il a un aussi rôle essentiel dans l'information au patient sur sa prescription.

Pour éviter la crise sanitaire que connaît les États-Unis avec les opioïdes, les autorités françaises ont créé l'OFMA en 2017. Le pharmacien peut donc s'informer rapidement des évolutions de consommations des patients auprès de cet organisme et avoir un rôle de conseil dans la dispensation des opioïdes (51).

Bien que ce ne soit pas le travail direct du pharmacien, il existe des outils de diagnostic pour savoir si un patient présente un risque d'abus ou de mésusage d'un médicament, pouvant potentiellement conduire à une dépendance. Ainsi, l'Opioid Risk Tool est un outil composé de 10 questions simples que les médecins peuvent utiliser avant de prescrire un opioïde (Figure 59).

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
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)			TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)	1	1	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Dépression	1	1
Score : <input type="text"/>			Score : <input type="text"/>		

Figure 59 : Questions composant l'Opioid Risk Tool à remplir par le médecin avant une prescription d'opioïdes

En fonction du score obtenu, plusieurs catégories de risque d'abus ont été définies (52) :

- Entre 0-3 : risque faible d'abus
- Entre 4-7 : risque modéré d'abus
- > 8 : risque élevé d'abus

Pour la surveillance du traitement, une autre échelle est disponible pour détecter la survenue de signes de mésusage. Il s'agit de l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) composée de questions visant à juger du mésusage, voire de signes de dépendance, des patients aux médicaments opioïdes (Figure 60).

Le questionnaire utilisé dans le cadre de mon travail personnel (enquête présentée dans la partie III) est d'ailleurs basé sur cette échelle POMI avec des questions plus accessibles.

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

Figure 60 : Questions de l'échelle POMI

Il est donc du devoir du pharmacien d'accompagner le patient dans son traitement en lui donnant des informations pertinentes sur la façon de prendre son médicament, le respect de la posologie, la durée maximale de traitement et son arrêt et ceci même quand la prescription respecte l'AMM du médicament.

En juillet 2019, l'OFMA a publié une brochure que le pharmacien peut distribuer à ses patients lors de la dispensation de médicaments antalgiques (dont les opioïdes) (Annexe 16).

Malgré les efforts réalisés par les médecins et les pharmaciens, les opioïdes restent des médicaments à risque d'abus, de mésusage et de dépendance. Des solutions existent pourtant pour limiter ce risque.

III. Addictologie en pharmacie d'officine

1. Traitements de substitution

a. Historique et objectifs des traitements

Comme vu précédemment, les vertus antalgiques de l'opium sont connues depuis longtemps. Le détournement de ces substances antalgiques ayant commencé à se développer à la fin du XIX^{ème} siècle, des traitements pour soigner les patients morphinomanes ont été développés. Des chercheurs américains expérimentent ainsi la méthadone dans les années 1960, mais il faudra attendre 1995 pour qu'elle soit distribuée en France. Il en est de même pour la buprénorphine qui sera mise sur le marché sous le nom de Subutex® en 1996.

Aujourd'hui, la France possède différents traitements ou médicaments de substitution aux opiacés (TSO ou MSO). Les TSO regroupent à la fois le traitement médicamenteux et la prise en charge du patient au niveau psychologique et social alors que le terme MSO est restreint aux médicaments eux-mêmes (Fédération française d'addictologie).

Selon le RESPADD (53), ces TSO ont plusieurs objectifs :

- Des objectifs sanitaires avec une réponse au manque, à la douleur des patients, mais aussi une gestion de leur consommation, voire la diminution et l'arrêt de leur consommations d'opioïdes
- Des objectifs sociaux visant notamment à limiter les contacts avec le trafic, les marchés illicites et les conséquences judiciaires les accompagnant, mais visant aussi le maintien d'une insertion sociale (emploi, logement, relations familiales)

b. Traitements existants

Ces informations sont publiées dans le Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine datant de 2014 du RESPADD (53).

Les MSO actuellement disponibles sont :

- La méthadone sous forme de sirop qui ne peut être prescrite que par des médecins exerçants dans des centres spécialisées (CSAPA : centres d'accompagnement et de prévention en addictologie) ou dans un établissement de santé (hôpital, clinique)
- La méthadone sous forme de gélule prescrite par les centres spécialisés en relais du sirop pour la première prescription. Le relais se fait généralement en ville.
- La buprénorphine à haut dosage (ou haute dose) sous sa forme princeps (Subutex®) ou générique, prescrite généralement par les médecins généralistes sous forme de comprimés lyophilisés à usage sublingual.
- Orobupré®, qui est une nouvelle galénique de la buprénorphine disponible depuis 2017, avec une galénique permettant une absorption plus rapide.
- La Suboxone® qui associe la buprénorphine et la naloxone, qui est un antagoniste des récepteurs morphiniques, mise sur la marché pour limiter le mésusage par voie IV de la buprénorphine.

Entre 2011 et 2017, le nombre de patients ayant eu une délivrance de MSO est estimé à 162 500 personnes en ville. Lorsque l'on y ajoute les délivrances dans les centres de soins, les CSAPA et les prisons, ce nombre est estimé à 180 000 personnes.

Les trois-quarts des personnes sous MSO prescrits sont des hommes âgés de 40 ans en moyenne (54).

La figure 61 décrit la stratégie de prise en charge d'un patient opiodépendant établie par les professionnels de santé de VIDAL France. Il faut savoir que ces traitements se donnent souvent pour les usagers qui s'injectent des drogues par exemple, avec des liens sociaux compliqués et des comorbidités psychiatriques.

En première intention, c'est la buprénorphine qui est proposée lorsque la dépendance est majeure. Puis, si un échec de la buprénorphine et l'apparition ou la constatation d'un déclin de la personne au niveau psychiatrique et social sont constatés, alors la méthadone est prescrite en traitement de seconde intention.

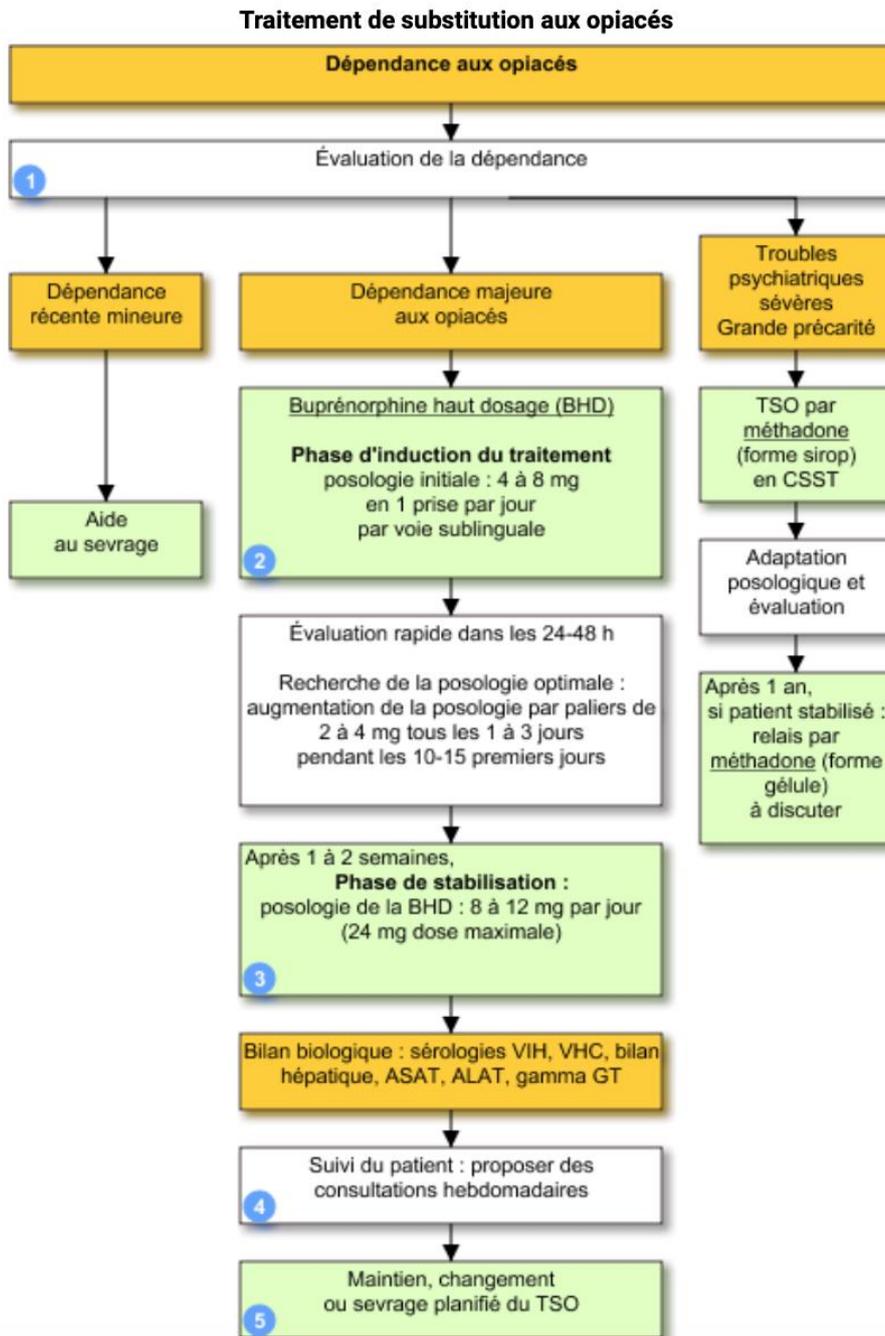


Figure 61 : Stratégie de prise en charge d'un patient dépendant aux opiacés/opioïdes d'après VIDAL France

2. Risques liés aux traitements

La mise sur le marché des MSO s'est accompagnée de détournements et de mésusages. Les modes d'obtention des MSO sont divers (marché noir, troc, entourage...) et les voies d'administration également (injection, sniff, inhalation...).

En effet, selon l'enquête DRAMES, sur 60 840 usagers de méthadone entre 2013 et 2018, 163 décès directs ont eu lieu en 2018. En ce qui concerne la buprénorphine, sur 108 877 usagers, 35 décès directs ont eu lieu.

Bien que ces décès soient en diminution depuis plusieurs années, les risques de décès restent élevés.

Selon l'enquête OPPIDUM en 2018, la méthadone reste la première substance engendrant des décès et le nombre de sujets obtenant illégalement de la méthadone (étant en traitement ou non) augmente depuis 10 ans.

Le mésusage de la burprénorphine elle se fait surtout avec le princeps (Subutex®) et moins avec le générique.

IV. Parcours du patient et rôle du pharmacien d'officine

L'objectif principal des TSO est d'aider le patient dans la prise en charge de son addiction. Le pharmacien est l'un des premiers acteurs à intervenir en orientant par exemple le patient vers un centre d'addictologie. L'instauration d'une alliance thérapeutique entre le patient, le médecin et le pharmacien (ainsi que les autres intervenants du monde médico-social) est très importante pour initier un TSO.

L'avantage du pharmacien est qu'il travaille en équipe ce qui lui permet de se rendre disponible pour le patient (55). C'est un professionnel de santé facilement accessible à qui l'on peut demander de l'aide sans prise de rendez-vous préalable et sans engagement formel. Le pharmacien se doit de faire preuve d'empathie et d'écoute envers tous ses patients et de développer une relation de confiance avec le patient dépendant ou « addict » qui est dans une grande souffrance.

A la première prescription, le contact du pharmacien avec le médecin est obligatoire et doit se faire en présence du patient. Cela permet au pharmacien d'en savoir plus sur les intentions du médecin envers son patient et également de décider du mode de dispensation à effectuer. Le pharmacien ne peut refuser la délivrance d'un MSO et la prise en charge d'un patient (exception faite des ordonnances falsifiées ou non recevables). Il doit respecter le code de déontologie en participant à la prise en charge de la pharmacodépendance.

Lors de la délivrance de la prescription, surtout lors de la 1^{ère} prescription, le pharmacien doit s'assurer de la compréhension du patient (56). Il doit lui expliquer :

- les modalités de prise,
- les contraintes en cas de voyage notamment,
- la prise en charge générale,
- les signes de sous-dosage (mydriase, chevauchement des prescriptions trop fréquentes à cause de prises augmentées, troubles du sommeil, irritabilité...),

- les signes de surdosage (myosis, somnolence, asthénie, difficultés respiratoires),
- Les mésusages des opiacés et les pathologies associées (Tableau 11).

Tableau 11 : Mésusages et conseils associés

Mésusages	Pathologies associées	Conseils
Pratiques intraveineuses (prêt de seringues, injection de comprimés pilés)	Pathologies d'origine infectieuse et virale : abcès, bactériémies, endocardites, oto-rhino-laryngologiques, bronchopulmonaires, oculaires, hépatites B et C, sida. . . Altération veineuse par le produit injecté	Utiliser Stéribox® : se laver les mains, délimiter un espace personnel protégé, utiliser du matériel neuf, ne jamais le partager (eau, cuillère, coton), essuyer toute trace de sang Observer certaines précautions dans la vie courante : contraception indispensable, utilisation de préservatifs (infections sexuellement transmissibles) Suivre des règles hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, hydratation, activité physique, éviter la consommation d'alcool
Sniff	Lésions, voire destruction des cloisons nasales	Accompagner l'entourage en l'informant sur les modalités, les effets indésirables, la durée, parfois très longue, des traitements et la possibilité de rechutes, incitant à la mise en place d'une thérapie familiale Éviter les mélanges (héroïne + benzodiazépine, buprénorphine haut dosage + benzodiazépine, méthadone + benzodiazépine, héroïne + alcool) et les injections trop rapprochées
Overdose	Savoir reconnaître une overdose : seringue à proximité, forte somnolence, pâleur, absence de réaction, respiration irrégulière, lèvres bleues. . .	Savoir réagir en cas d'overdose : ne pas paniquer, alerter et appeler le Samu, placer la personne en position latérale de sécurité, ne jamais laisser la victime seule En cas d'arrêt cardiorespiratoire, débiter le massage cardiaque et poursuivre jusqu'à l'arrivée des secours

Le patient nécessite une prise en charge globale, notamment avec un suivi socio-psychologique, des dépistages des affections virales et un suivi de santé global. Tout ceci nécessite une collaboration étroite entre plusieurs professionnels de santé et une inscription du patient dans un parcours de soins au sein d'un réseau de santé.

En ce qui concerne les addictions aux opioïdes, les CSAPA assurent l'accueil, l'information et l'évaluation du patient au niveau psychologique et social quand le patient décide de se prendre en main. Il peut évidemment passer par son pharmacien ou son médecin traitant pour avoir des renseignements. Le médecin et le pharmacien peuvent également orienter leurs patients sous traitement lorsqu'ils jugent que ces derniers nécessitent une prise en charge renforcée ou qu'ils rencontrent des difficultés à l'aider.

La gestion de la douleur est également un point-clé dans les TSO. Il ne convient pas à ce type de patients d'utiliser des antalgiques opioïdes, il faut donc leur expliquer les divers traitements alternatifs :

- Décontractant musculaire
- Paracétamol, AINS
- Antispasmodiques, anti-acides

Le pharmacien peut suivre l'évolution de son patient en tenant des fiches de suivi. Cela permet de connaître la stabilisation de son patient et ses projets personnels et professionnels.

Le pharmacien a donc un rôle-clé dans la prévention de l'addiction et dans la prise en charge des patients souffrant d'une addiction aux opiacés :

- Dans la prévention des addictions en informant le patient sur les médicaments pouvant entraîner une dépendance
- Dans le dépistage à l'aide d'outils (échelles)
- Dans les soins avec les médicaments de substitution
- Dans la réduction des risques avec l'information au patient sur son traitement, son suivi, sa prise en charge psychologique et son soutien médical

Son rôle se poursuit aussi dans la lutte contre les surdosages aux opioïdes. Bien que certains patients soient sous MSO, la difficulté se retrouve dans le maintien de l'abstinence pour le patient. En cas de rechute ou d'augmentation des doses de MSO, le pharmacien doit être formé pour expliquer au patient les gestes à faire pour éviter les surdoses et les décès.

V. Overdose aux opioïdes et actualités

1. Traitement contre les overdoses d'opioïdes : la naloxone

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs aux opioïdes : c'est l'antidote des opioïdes. Depuis plus de 40 ans, elle est utilisée chez les personnes ayant une surdose aux opioïdes (illicites ou médicaments).

Aujourd'hui, dans la feuille de route 2019-2022 du réseau français d'addictovigilance, il s'agit d'élargir la diffusion de la naloxone et de savoir prévenir des surdoses d'opioïdes.

Des campagnes de diffusion sont en cours dans les pharmacies d'officine et les centres d'addictions pour que les proches ou même des personnes assistant à des overdoses puissent réagir en sachant utiliser la naloxone.(Annexe 17).

Si le pharmacien a des patients qui le souhaitent ou des patients sous haute dose d'opioïdes dans son officine, il peut effectuer des commandes auprès des Centres Spécialités Pharmaceutiques pour obtenir le Prenoxad® étant indiqué dans le traitement d'urgence des surdosages aux opiacés. Le patient possédant une

prescription par son médecin peut recevoir un kit avec une seringue utilisable par l'entourage du patient ou le pharmacien lui-même quand celui-ci assiste à un épisode grave de surdosage.

Il a donc un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient mais également dans la sensibilisation aux risques d'overdose.

La figure 62 résume ce que le pharmacien doit enseigner au patient ou à son entourage en cas de surdosage.



Figure 62 : Gestes de secours en cas de surdosage aux opioïdes d'après le Ministère des Solidarités et de la Santé

Le pharmacien se doit de cibler les personnes à qui proposer un kit (57), notamment :

- Les patients ayant des doses de morphine supérieures à 100-200 mg par jour
- Les primo-prescriptions de méthadone ou de buprénorphine
- Les patients ayant des douleurs chroniques non cancéreuses et qui ont une « vraie » addiction au tramadol, au fentanyl ou à l'oxycodone
- Des patients avec des profils psychologiques ou des comorbidités psychiatriques
- Antécédents familiaux ou personnels d'addiction (alcool, tabac) pour lesquels on sait que l'abus sera plus important avec les opioïdes

2. Contexte actuel de crise sanitaire de la COVID-19

Dans le contexte actuel de la crise sanitaire de la COVID-19, le réseau français d'addictovigilance appelle à la vigilance sur la facilité d'accès à la méthadone dans un communiqué d'avril 2020. En effet, c'est un médicament essentiel. Les confinements et les couvre-feux ont modifié le fonctionnement des structures et les patients sont plus à même de souffrir d'isolement et d'une réduction d'accès aux produits. Le pharmacien est donc en première ligne pour assurer la continuité des traitements et éviter les obtentions illégales de substances. Certains patients ont donc parfois des quantités dispensées plus importantes et le risque est de stocker de la méthadone et d'en consommer plus que prévu : les risques d'overdoses sont donc plus grands.

De plus, la période COVID-19 entraîne de nombreuses prescriptions d'antidépresseurs ou de médicaments testés contre le virus (hydroxychloroquine, azithromycine, ritonavir...) qui sont des médicaments allongeant également l'espace QT, comme la méthadone, pouvant causer d'importants risques de décès. Le pharmacien doit donc informer le patient sous méthadone de ces différents risques.

VI. Points clés à retenir sur l'abus, le mésusage et la dépendance

- L'abus des opioïdes (prise de doses supérieures à celles prescrites) et le mésusage des opioïdes (prise inadaptée du médicament) semblent être contrôlés en France. Le but étant d'éviter un phénomène de crise sanitaire à l'américaine
- L'abus et le mésusage restent encore très présents en particulier pour les opioïdes faibles (tramadol, codéine et opium) qui sont facilement prescrits aujourd'hui, chez les personnes plutôt jeunes et actifs (30-40 ans) pour des douleurs aiguës
- Il est important de retenir que la découverte des opiacés/opioïdes (extraction de la morphine de l'opium, synthèse de l'oxycodone...) reste fascinante et a permis de grandes avancées médicales dans le traitement de la douleur. Avec un suivi régulier et une prescription dans les bons termes de l'AMM du médicament opiacé ou opioïde, les abus et mésusages peuvent être diminués ainsi que le nombre de décès en lien avec des overdoses.
- La dépendance, définie par un phénomène de manque à l'arrêt du médicament et le besoin d'augmenter les doses pour retrouver l'effet initial, est souvent présente chez les personnes traitées depuis plusieurs années avec un opiacé ou un opioïde, souvent à des doses très importantes et dépassant les recommandations. Elle est très présente également chez les personnes qui ont un profil génétique de métaboliseurs ultra-rapides.
- Des traitements de substitution existent aujourd'hui pour lutter contre le phénomène d'addiction aux opioïdes (qui lui est défini par une dépendance au produit mais ayant un lien avec l'individu et l'environnement dans lequel il vit).
- Il est prouvé que ces traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils s'accompagnent d'un suivi psychologique et social régulier du patient.

Conclusion

L'évolution de la médecine a permis de bâtir un système de santé solide et compétent. Avec l'émergence des opioïdes, on se pose parfois la question du pour et du contre l'utilisation de ces médicaments. D'un côté, ils apportent des solutions à de nombreux maux, de l'autre, ils sont responsables de risques importants de dépendance, de mal-être, voire de mortalité.

Notre système de santé possède des compétences importantes pour contenir l'émergence d'abus, de mésusages et de dépendance, grâce notamment à nos réseaux de vigilance, la pharmacovigilance et l'addictovigilance. Ces dispositifs ont probablement évité à la France, pourtant grand consommateur de médicaments, notamment antalgiques, de connaître une crise des opioïdes telle que celle qui sévit encore aux Etats-Unis et même en Afrique.

Bien que cela paraisse compliqué et couteux, les tests génétiques permettant de détecter les polymorphismes permettraient de diminuer considérablement les erreurs de prescription des opioïdes chez des personnes ne pouvant pas les « supporter » (métaboliseurs ultra-rapides ou métaboliseurs lents) et chez qui les effets secondaires sont beaucoup plus importants.

Les achats de médicaments en ligne ainsi que les ordonnances dématérialisées sont de plus en plus fréquentes aujourd'hui, d'autant plus avec la crise de la COVID-19. Le pharmacien se doit de rester vigilant envers ces pratiques émergentes : contrôle en ligne, discussion avec le patient en visioconférence, sensibilisation des patients sur ces nouvelles méthodes...

Le pharmacien, au cœur du système de santé, a un rôle primordial à jouer dans l'approche du patient sous opioïdes et le suivi d'un patient dépendant à ces médicaments. Il est souvent la dernière personne au bout de la chaîne de soins qui peut le conseiller et l'aider dans son quotidien ainsi que sa famille (conseiller le patient, rediriger le patient vers un centre, rôle d'écoute...) car il est le premier acteur de proximité dans le domaine médical à qui l'on peut s'adresser rapidement et sans rendez-vous.

Aujourd'hui pourtant, malgré un système de santé que l'on peut qualifier de strict et sécurisant, de nouvelles problématiques émergent comme celle des nouveaux

opioïdes de synthèse (NOS) par exemple. Ces NOS sont en hausse sur le marché des drogues illicites. Il est crucial d'attirer davantage l'attention de la population et des professionnels de santé sur ce phénomène alarmant qui touche de nombreuses personnes dans tous les pays depuis une dizaine d'années.

Il existe également d'autres médicaments antidouleurs qui sont sous surveillance, comme par exemple la gabapentine et la prégabaline, dont des cas nombreux d'abus et de mésusages ont été rapportés par les professionnels de santé auprès des CRPV et qui font l'objet aujourd'hui de modifications des modalités de leur prescription (ordonnance sécurisée).

Références bibliographiques

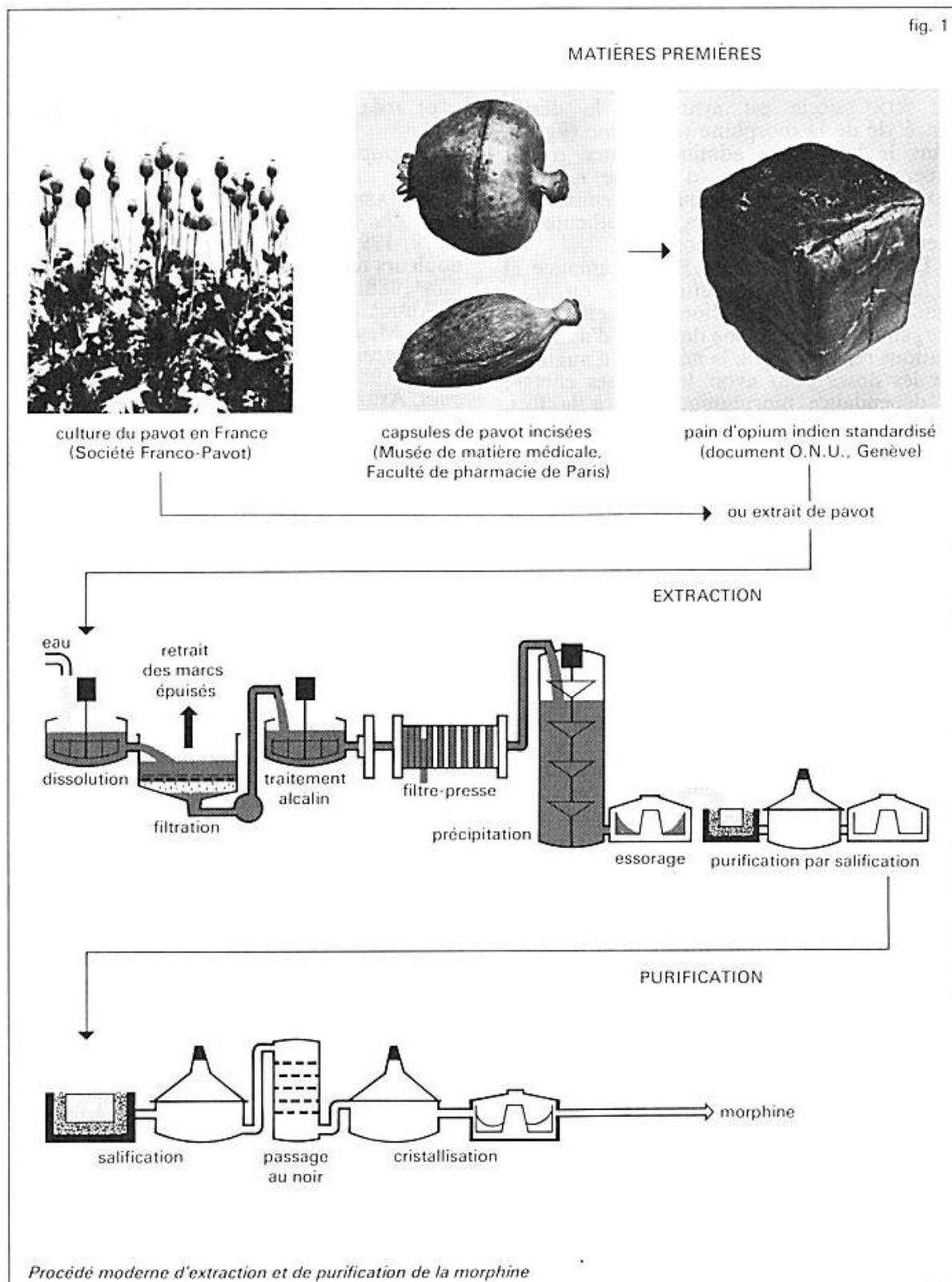
1. Viaud J-F. Recettes de remèdes recueillis par les particuliers aux XVIIe et XVIIIe siècles. Origine et usage. *Histoire, médecine et santé*. 1 nov 2012;(2):61-73.
2. Chouvy P-A. Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar. // *The opium poppy and mankind. Geographic origins and early diffusion of a cultivar. Annales de géographie*. 2001;110(618):182-94.
3. Warolin C. La pharmacopée opiacée en France des origines au XIXe siècle. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2010;97(365):81-90.
4. Cadet de Gassicourt F, Gittner H. Question IX, (posée par M. Jean Roux, Lyon). Quels liens entre labdanum et laudanum ? *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1950;38(128):141-2.
5. Obladen M. Lethal Lullabies: A History of Opium Use in Infants. *J Hum Lact*. févr 2016;32(1):75-85.
6. Histoire des pipes à opium chinoises, du tuyau au fourneau [Internet]. Marielle Brie. 2019 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.mariellebrie.com/les-pipes-a-opium-chinoises/>
7. Jurna I. [Sertürner and morphine--a historical vignette]. *Schmerz*. août 2003;17(4):280-3.
8. Yvorel J-J. La morphinée. *Communications*. 1993;56(1):105-13.
9. Maugeais P. Sainte Morphine, fléau de l'humanité. *Histoire, économie & société*. 1988;7(4):587-608.
10. Bonnemain B. L'Histoire de la pharmacie via l'Internet (26). *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2009;96(362):206-10.
11. Warolin C. Pierre-Jean Robiquet (Rennes, 14 janvier 1780-Paris, 29 avril 1840). *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1999;87(321):97-110.
12. Roques J. *Phytographie médicale, histoire des substances héroïques et des poisons tirés du règne végétal*, 1. Chez G. Cormon et Blanc; 1835. 588 p.
13. Augsburg M, Künzi C-A, Golay L. Médicaments ou poisons ? Analyses de préparations pharmaceutiques datant d'un siècle. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 juin 2016;28(2, Supplement):S29-30.
14. Deleporte P. Opiacés et médecine: revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés, à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés. 2014.
15. Kalso E. Oxycodone. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 mai 2005;29(5, Supplement):47-56.
16. Opiacés et opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage. *Revue Française des Laboratoires*. 1 avr 2000;2000(322):41-5.
17. Fabre M. Détournement de médicaments : A propos de la codéine et du Néo-Codion® données des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2012 [cité 25 sept 2020].
18. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. // www.em-premium.com/data/traites/an/36-83262/ [Internet]. 4 janv 2018 [cité 3 mai 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1191442/resultatrecherche/1>
19. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. janv 2010;68(1):3-11.
20. Ginies P. *Atlas de la douleur*. Editions LEN Médical; 1999.
21. Richard V. Relations concentration – effets. Site du Collège Nationale de Pharmacologie médicale. 2019.
22. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition Edited by Laurence Brunton, John Lazo, and Keith Parker. McGraw Hill, New York. 2005. xxiii + 2021 pp. 21 × 26 cm. ISBN 0-07-142280-3. \$149.95. | *Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm058286b>

23. M H, Mh H, A Z. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine [Internet]. Acta medico-historica adriatica : AMHA. 2013 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/23883087/>
24. Pr Daniel Annequin (Hôpital Armand Trousseau Paris), Dr Patrick Kieffert (CHR Metz-Thionville) Dr Jacques Pouymayou (Oncopôle Toulouse), Dr Stéphane Robinet (CSAPA Strasb... Opioïdes, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ? Le Flyer. :13-8.
25. Delage Noémie, Brillaxis Pierre, Lowenstein William. Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? Le Flyer 76. oct 2019;4-5.
26. Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 nov 2012;13:A31.
27. RECOMMANDATIONS POUR LE BON USAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES FORTS DANS LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCÉREUSE [Internet]. OFMA. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/recommandations/recommandations-pour-le-bon-usage-des-antalgiques-opioides-forts-dans-la-douleur-chronique-non-cancereuse/>
28. Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes : le RESPADD publie un guide pratique [Internet]. VIDAL. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22918/bon_usage_des_medicaments_antalgiques_opioides_le_respadd_publie_un_guide_pratique/
29. Pillon F. Notions de base en addictologie. //www.em-premium.com/data/revues/05153700/00480483/10/ [Internet]. 2 mars 2009 [cité 27 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/202245/resultatrecherche/1#N1006C>
30. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. La Revue de Médecine Interne. 1 août 2017;38(8):539-46.
31. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Comprendre le phénomène de l'addiction. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2015;54(544, Supplement):1-5.
32. Piazza P-V. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. 2015 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
33. De la prohibition des opiacés (1914) à la crise des opioïdes (1995-2018) [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/produits-et-usages/opiacés-morphine-heroine/922-de-la-prohibition-des-opiacés-1914-a-la-crise-des-opioides-1995-2018.html>
34. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Annual Surveillance Report of Drug-Related Risks and Outcomes. United States, Department of Health and Human Services; 2019 nov.
35. Okie S. A Flood of Opioids, a Rising Tide of Deaths. New England Journal of Medicine. 18 nov 2010;363(21):1981-5.
36. McCann DJ, Skolnick P. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. N Engl J Med. 16 avr 2015;372(16):1572-3.
37. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 4 janv 2018;67(51-52):1419-27.
38. Martinez V. Point sur la crise des opioïdes. La Revue de Médecine Interne. 1 août 2018;39(8):609-11.
39. Revue Prescrire. Douleur : les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose. 2015. (35):831,838.
40. ANSM. Antalgiques opioïdes : état des lieux de la consommation des antalgique

opioïdes et leurs usages problématiques [Internet]. 2019 févr [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>

41. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)
42. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *European Journal of Pain*. 2019;23(1):124-34.
43. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(6):1324-34.
44. Wautier N. Le phénomène « purple drank » chez l'adolescent et l'adulte juvénile : détection, impact sanitaire et réglementaire, évolution [Internet]. [Lille]; 2019 [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-12893>
45. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. août 2001;29(8):1146-55.
46. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017;124(1):44-51.
47. Roussin A, Doazan-d'Ouince O, Géniaux H, Halberer C. Evaluation of Abuse and Dependence in Addiction Monitoring Systems: Tramadol as an example. *Thérapie*. 1 mars 2015;70(2):213-21.
48. Salm-Reifferscheidt L. Tramadol: Africa's opioid crisis. *Lancet*. 19 2018;391(10134):1982-3.
49. Korsia-Meffre S. RESTRICTION DE LA DURÉE DE PRESCRIPTION DE TRAMADOL : RETOUR SUR LES RAISONS DE CETTE DÉCISION. VIDAL [Internet]. 22 janv 2020 [cité 4 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
50. La lutte contre le mésusage du médicament - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>
51. Robinet S, Serrie A, Astruc N. Opioïdes et risques addictifs. Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. 1 avr 2019;20(2):45-50.
52. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *La Revue de Médecine Interne*. 1 août 2017;38(8):539-46.
53. Bonnet N, Michels D. Guide l'addictologie en pharmacie d'officine. Edition RESPADD. 2014. 108 p.
54. Brisacier A-C. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. :19.
55. Pansiot K. Rôle du pharmacien auprès des patients opiodépendants. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 oct 2017;56(569):31-7.
56. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2015;54(544, Supplément):17-21.
57. Robinet S. Risques d'overdoses pour les patients sous antalgiques opioïdes. La naloxone, comment faire concrètement? Le Flyer. 02.21 [cité 16 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/documentation/bulletins-flyer.html>

Annexe 1 : Extraction de la morphine de l'extrait de pavot



(tiré de <http://lamorphinetladouleurtp.e-monsite.com/pages/le-sujet/i-prseentation-de-la-morphine.html>)

Annexe 2 : Polymorphisme génétique et conséquences

Principaux impacts du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie des opioïdes chez l'homme.

Gène	Variant	Opioïde	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique
<i>Transporteurs</i>				
P-gp	3435C<T2677G<T/A	Morphine	Concentration maximale plus élevée dans le LCR pour 3435TT [23]	Tendance pour besoins plus importante en dose de morphine pour obtenir l'analgésie avec 3435CT et 3435TT [24]
		Fentanyl		Plus d'effet secondaires si 2677TT et 3435TT [25]
		Tramadol	Tendance à l'augmentation de la Cmax et AUC ₀₋₂₄ si 3435CT et 3435 TT [26]	
<i>Métabolisme des enzymes de phase 1</i>				
CYP2D6	Métaboliseur lent (homozygotes pour allèles nul)	Codéine	Limitation du métabolisme de la codéine en morphine	Réponse analgésique insignifiante, pas d'effet respiratoire, pupillaire
		Tramadol	Limitation du métabolisme du tramadol en M1	Moins d'effet opioïdergique, consommation analgésique accrue
		Oxycodone	Limitation du métabolisme en oxymorphone	
	Métaboliseur ultrarapide (allèle dupliqué)	Codéine	Formation accrue de morphine	Effet opioïdergique accru, effets secondaires majorés
		Oxycodone		Analgésie et ES majorés
<i>Métabolisme des enzymes de phase 2</i>				
UGT2B7	79G>T	Morphine, M3G, M6G	Tendance ratio M6G/M et M3G/M plus bas chez hétérozygote	Réponse analgésique insignifiante, pas d'effet respiratoire, pupillaire
	161C>T	Morphine, M3G, M6G	Ratio M6G/M et taux morphine plus bas chez T/T M6G et M3G plasmatique plus bas chez C/C	Moins d'effet opioïdergique, consommation analgésique accrue
COMT	472G>A	Morphine		Seuil de douleur plus bas pour génotype Met/Met. Consommation de morphine réduite pour génotype Met/Met versus Met/Val et Val/Val
		Codéine	Formation accrue de morphine	Effet opioïdergique accru, effets secondaires majorés
	Oxycodone		Analgésie et ES majorés	
<i>Récepteurs</i>				
Récepteur μ	OPRM1 118A>G	Morphine		Effet myotique et analgésique réduit pour porteurs allèle G ; augmentation du besoin en morphine chez 118G
		M6G		Effet myotique et analgésique expérimental réduit chez 118G
		Alfentanil		Analgésie et effet dépresseur respiratoire nécessitant des taux plasmatiques 2-4 et 10-12 fois plus élevés respectivement
Récepteur Mc1R	R151C ; R160W ; D294H	Morphine		Augmentation de l'efficacité analgésique chez les porteurs de deux variants inactifs ou plus
		M6G		Augmentation de l'efficacité analgésique chez les porteurs de deux variants inactifs ou plus

COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; CYP2D6 : cytochrome P2D6 ; ES : effets secondaires ; LCR : liquide céphalorachidien ; M3G : morphine-3-glucuronide ; M6G : morphine-6-glucuronide ; Mc1R : récepteur 1 de la mélanocortine ; P-gp : transporteurs P-glycoprotéine ; Cmax : concentration plasmatique maximale ; AUC : aire sous la courbe.

D'après (18)

Annexe 3 : Spécialités d'opioïdes disponibles sur le marché français (Vidal)

Antalgiques opioïdes en association

- IZALGI
- LAMALINE

Antalgiques de palier II : codéine + ibuprofène (AINS)

- ANTARÈNE CODÉINE

Antalgiques de palier II : codéine + paracétamol

- ALGISEDAL
- CLARADOL CODÉINE
- CODOLIPRANE 400 mg/20 mg
- CODOLIPRANE 500 mg/30 mg
- DAFALGAN CODÉINE
- KLIPAL CODÉINE 300 mg/25 mg
- KLIPAL CODÉINE 600 mg/50 mg
- LINDILANE
- PARACÉTAMOL CODÉINE ARROW 500 mg/30 mg
- PARACÉTAMOL CODÉINE BIOGARAN
- PARACÉTAMOL CODÉINE CRISTERS
- PARACÉTAMOL CODÉINE MYLAN 
- PARACÉTAMOL/CODÉINE EG
- PARACÉTAMOL/CODÉINE SANDOZ
- PARACÉTAMOL/CODÉINE TEVA

Antalgiques de palier II : codéine + paracétamol + caféine

- PARACÉTAMOL/CAFÉINE/CODÉINE MYLAN 
- PRONTALGINE

Antalgiques de palier II : dihydrocodéine

- DICODIN

Antalgiques de palier II : tramadol

• BIODALGIC	Gé
• CONTRAMAL	
• CONTRAMAL LP	
• MONOALGIC	
• MONOCRIXO	
• OROZAMUDOL	Gé
• TAKADOL	
• TOPALGIC	
• TOPALGIC LP	
• TRAMADOL ARROW	Gé
• TRAMADOL ARROW LP	Gé
• TRAMADOL BGR	Gé
• TRAMADOL BIOGARAN	Gé
• TRAMADOL CRISTERS LP	Gé
• TRAMADOL EG	Gé
• TRAMADOL EG LP	Gé
• TRAMADOL EVOLUGEN	Gé
• TRAMADOL KRKA	Gé
• TRAMADOL MYLAN	Gé
• TRAMADOL SANDOZ	Gé
• TRAMADOL SANDOZ LP	Gé
• TRAMADOL TEVA	Gé
• TRAMADOL TEVA LP	Gé
• TRAMADOL ZENTIVA LP	Gé
• TRAMADOL ZYDUS	Gé
• TRAMADOL ZYDUS LP	Gé
• ZAMUDOL LP	
• ZUMALGIC 100 mg	
• ZUMALGIC 50 mg	Gé

Antalgiques de palier II : tramadol + paracétamol

- IXPRI
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL ARROW 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL ARROW GÉNÉRIQUES 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL ARROW LAB 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL BGR 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL CRISTERS 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL EG LABO 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL EVOLUGEN 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL GERDA 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL KRKA 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL MYLAN GÉNÉRIQUES 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL RANBAXY 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL SANDOZ 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL TEVA 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL ZENTIVA 
- TRAMADOL/PARACÉTAMOL ZYDUS 
- ZALDIAR

Antalgiques de palier III : morphine orale à libération immédiate

- ACTISKENAN
- ORAMORPH
- SEVREDOL

Antalgiques de palier III : morphine orale à libération prolongée

- MOSCONTIN
- SKENAN

Antalgiques de palier III : morphine par voie injectable

- MORPHINE AGUETTANT
- MORPHINE COOPER
- MORPHINE LAVOISIER

Antalgiques de palier III : buprénorphine

- TEMGÉSIC

Antalgiques de palier III : fentanyl

- ABSTRAL

- ACTIQ

- BREAKYL

- DUROGESIC

- EFFENTORA

- FENTANYL ARROW comprimé buccogingival

Gé

- FENTANYL ARROW dispositif transdermique

Gé

- FENTANYL BGR

Gé

- FENTANYL EG

Gé

- FENTANYL MYLAN

Gé

- FENTANYL SANDOZ

Gé

- FENTANYL TEVA SANTÉ

Gé

- FENTANYL ZENTIVA

Gé

- INSTANYL

- MATRIFEN

Gé

- PECFENT

- RECIVIT

Antalgiques de palier III : hydromorphone

- SOPHIDONE

Antalgiques de palier III : nalbuphine

- NALBUPHINE SERB

Gé

Antalgiques de palier III : oxycodone

- OXYCODONE ARROW 
- OXYCODONE BIOGARAN LP 
- OXYCODONE EG LP 
- OXYCODONE MYLAN LP 
- OXYCODONE SANDOZ 
- OXYCONTIN LP
- OXYNORM
- OXYNORMORO

Annexe 4 : Recommandations de la SFETD

RECO 1 : Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes (PREUVES MODEREES) :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations suivantes.

Accord Fort

RECO 2 : Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après : (AVIS d'EXPERT)

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées (voir tableau 4).
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

RECO 3 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie (PREUVE FAIBLE).

Accord fort

RECO 4 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine (PREUVES MODEREES)

Accord fort

RECO 5 : Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au-moins un des aspects suivants (PREUVES MODEREES) :

Soulagement de la douleur

Amélioration de la fonction

Amélioration de la qualité de vie

"A titre indicatif, le seuil de 30 % d'amélioration ou une réduction de 2 points sur une échelle de 10 points sont considérés comme une amélioration modérée, mais cliniquement significative".

Accord fort

RECO 6 : Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg (**Avis d'experts**).

Accord fort

RECO 7 : Tous les opioïdes forts semblent similaires en terme d'efficacité, quelle que soit l'indication. A ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre (**PREUVES MODEREES**).

Toutefois le choix doit prendre en considération :

- La facilité de titration
- Le coût (**Tableau 7**)
- Les effets indésirables présentés par le patient
- Les données actuelles de la science
- Les AMM
- Le remboursement du traitement

Accord Fort

RECO 8 : Les effets indésirables digestifs sont fréquents sous opioïdes forts (**PREUVES FORTES**). L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance ** (**AVIS D'EXPERTS**).

Accord fort

RECO 9 : Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts (**PREUVES FORTES**).

Les facteurs de risque de mésusage sont connus. Ils sont répertoriés dans le tableau 8. L'outil « Opioid Risk Tool » est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.

Accord fort

RECO 11 : Face à une addiction ou mésusage probables d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé (**AVIS D'EXPERT**)

A titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.

Accord fort

RECO 12 : Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes : (**AVIS D' EXPERT**) :

Avant la prescription :

1. En l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques. **Accord fort**
2. En cas de comorbidité psychiatrique associée. **Accord fort**
3. Devant la présence de facteurs de risque de mésusage. **Accord fort**

Pendant la prescription :

4. Face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde. **Accord relatif**
5. Au-delà de 3 mois de traitement **Accord relatif**
6. Au-delà de 150 mg d'équivalent morphine **Accord fort**

RECO 13 : Il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée dans les DCNC (**PREUVES MODERES**). Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire (**AVIS D'EXPERT**).

Accord relatif

RECO 14 : Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux (libération rapide) dans la prise en charge des DCNC (**PREUVES FAIBLES**).

Accord fort

RECO 15 : Il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts (**AVIS D'EXPERT**) (Tableau 13). Cette évaluation conditionnera la poursuite du traitement. Cela a été spécifié au patient lors de l'initiation du traitement pas opioïdes forts.

Accord fort

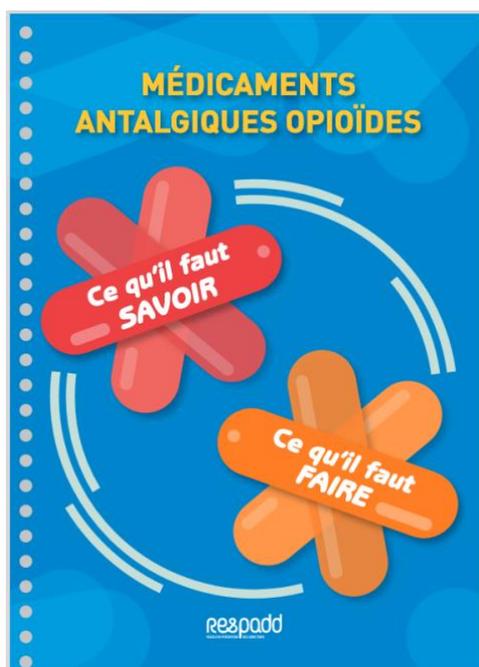
Propositions avec un accord fort et/ ou relatif du groupe d'expert et retenues en tant que recommandation dans l'argumentaire :

Recommandation	Vote premier tour médiane (min-max) 15 experts	Vote deuxième tour médiane (min-max) 11 experts tous présent à la réunion entre les deux tours	Accord
RECO 1	2(2-9)	8(4-9)*	Fort
RECO 2	9(6-9)		Fort
RECO 3	9(8-9)		Fort
RECO 4	8(0-9)		Fort
RECO 5	8(0-9)	9(7-9)	Fort
RECO 6	5(0-9)	9(7-9)	Fort
RECO 7	9(6-9)		Fort
RECO 8	9(3-9)	9(8-9)	Fort
RECO 9	9(6-9)		Fort
RECO 10	9(5-9)		Fort
RECO 11	8(0-9)	9(8-9)	Fort
RECO 12.1	9(0-9)	9(6-9)	Fort
RECO 12.2	9(2-9)	8(5-9)	Relatif
RECO 12.3	5(0-9)	9(5-9)	Relatif
RECO 12.4	5(0-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 12.5	2(0-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 12.6	9(2-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 13	9(3-9)	9(5-9)	Relatif
RECO 14	9(0-10)	9(7-9)	Fort
RECO 15	9(7-9)		Fort

*un seul expert <5 qui a été exclu, les autres(7-9)

Les règles de cotation selon celles présentées par l'HAS en 2010

Annexe 5 : Guide « Médicament antalgiques opioïdes : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE »



		Page	Onglet	
▶ Sommaire				1
Avant-propos RESPADD		2		2
Avant-propos OFMA		3		
Avant-propos Réseau français d'addictovigilance		4		
Définitions/rappels de notions		5		3
Pharmacoépidémiologie		6	1	
Addictovigilance		8	2	
Bon usage des antalgiques opioïdes		13	3	4
• Indications des antalgiques opioïdes		13		
• La titration par voie orale		14		
• Caractéristiques pharmacocinétiques		14		
• Posologies		14		5
• Rotation des antalgiques opioïdes		15		
• Contre-indications des antalgiques opioïdes		16		
• Effets indésirables des antalgiques opioïdes		16		
• Prévention des effets indésirables digestifs		16		6
• Antalgiques opioïdes, grossesse/allaitement		17		
• Surdosage/overdose en antalgiques opioïdes		17		
• Bon usage des antalgiques opioïdes les plus prescrits		20		
Mésusage, tolérance et pharmacodépendance aux antalgiques opioïdes		23	4	7
Échelles d'évaluation de bon usage des antalgiques opioïdes		24	5	
Recommandations de bon usage des médicaments antalgiques opioïdes		27	6	8
Syndrome de sevrage		30	7	
Surdose et naloxone		32	8	9
Sulfate de morphine : risques spécifiques à son mésusage et réduction des risques		35	9	
Ressources utiles		38	10	10
Annexes		41	11	
MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE ▶ Sommaire				11

Annexe 6 : Centers of Disease Control and Prevention (CDC)



Les centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux USA forment ensemble une agence fédérale aux USA en matière de santé publique. Fondée en 1946.

Le quartier général est située à Atlanta en Géorgie.

Plusieurs centres existent :

- le National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities ;
- le National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion ;
- le National Center for Environmental Health ;
- le National Center for Health Statistics (statistiques de l'état civil) ;
- le National Center for HIV, STD, and TB Prevention ;
- le National Center for Infectious Diseases ;
- le National Center for Injury Prevention and Control ;
- le National Immunization Program ;
- l'Epidemiology Program Office ;
- le Public Health Practice Program Office ;

Annexe 7 : Études nationales financées par l'ANSM

L'ANSM définit et assure par l'addictovigilance la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs, l'évaluation des produits quant à leur abus, dépendance et risque sanitaire. Ce dispositif repose sur les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A). Ces CEIP-A répartis en 13 centres en France réalisent des études et forment donc un réseau de surveillance.

- **Enquête DANTE (une Décennie d'ANTAlgiques en France)**

L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation des antalgiques et son évolution sur 10 ans, en présentant les caractéristiques des usagers, les médicaments utilisés et les modalités de leur prescription et de délivrance.

- **Enquête ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances sécurisées)**

ASOS recueille annuellement l'opinion des pharmaciens d'officine sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques opioïdes stupéfiants. Elle vise à décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants, à évaluer le respect des règles de prescription et à comparer les données recueillies.

- **Enquête OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)**

Étude annuelle et anonyme recueillant des informations sur l'usage des substances psychoactives auprès des sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Les sujets présentent une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances ou sont sous traitement de substitution.

Cela permet de surveiller l'évolution des consommations et d'alerter les autorités sur l'utilisation de nouveaux produits ou l'apparition de nouveaux mésusages de médicaments, ainsi que les associations dangereuses.

- **Enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques)**

Enquête annuelle mise en place en 2013 et coordonnée par le CEIP-A de Grenoble. Recueille les décès dont l'analyse toxicologique met en évidence un médicament antalgique sans notion d'abus ou de mésusage.

Cela permet d'identifier les médicaments impliqués et d'évaluer le risque, ainsi que d'estimer le nombre de décès et son évolution. Ce sont des experts toxicologues analystes volontaires sur l'ensemble de la France qui réalisent ces analyses toxicologiques puis notifient les cas au CEIP-A responsable de la coordination de l'étude.

- **Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)**

L'enquête DRAMES, mise en place depuis 2005, s'appuie sur le recueil annuel d'experts toxicologues analystes volontaires.

Elle permet de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

- **Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)**

OSIAP est une enquête annuelle qui permet d'identifier les médicaments qui font l'objet d'une demande auprès des pharmaciens via un support de prescription faux, falsifié ou comportant des anomalies. Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP-A et leurs centres correspondants.

Elle permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le "palmarès" des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Annexe 8 : Courrier de l'ANSM aux professionnels de santé sur l'usage détourné de la codéine



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mise en garde

Mars 2016

Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes

Information destinée aux pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues, pédiatres, service de santé de la médecine scolaire, planning familial, services de Protection Maternelle Infantile (PMI) et associations de prévention de drogues pour jeunes

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous alerter sur l'usage détourné d'antitussifs opiacés associés aux antihistaminiques H1. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Une boisson, appelée « purple drank », composée de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du « purple drank » (comprimé, sirop et solution buvable).

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance¹ de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.

Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

Plus rarement, d'autres médicaments peuvent être utilisés, comme le dextrométhorphan, pour lequel une information aux professionnels de santé sur un usage détourné a déjà été publiée en novembre 2014², ou l'association paracétamol-codéine, dont la consommation abusive présente un risque supplémentaire d'hépatotoxicité.

Les médicaments concernés peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

Recommandations aux professionnels de santé

Compte-tenu de la facilité d'accès des médicaments utilisés pour la fabrication du « purple drank » ou d'autres mélanges aux mêmes visées et des risques graves encourus par la consommation, seule ou en association, des médicaments opiacés ou antihistaminiques à fortes doses, l'ANSM vous demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

¹ Réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphan-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

Ainsi, l'ANSM recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Enfin, il est rappelé aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).

Déclaration des cas d'abus

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont vous avez connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

Spécialités contenant de la noscapine
TUSSISEDAL

Spécialités contenant de la prométhazine
FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE, PHENERGAN, TUSSISEDAL

Spécialités contenant de l'alimémazine
THERALENE

Spécialités contenant de l'oxoméazine
TOPLEXIL, OXOMEMAZINE génériques

Spécialités contenant de la codéine seule ou en association avec d'autres substances actives
POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, EUCALYPTINE LE BRUN, PADERYL, THIOPECTOL, PULMOSENUM, DINACODE, NOVACETOL, CODOLIPRANE, DOLIPRANE CODEINE, KLIPAL CODEINE, GAOSEDAL CODEINE, ALGISEDAL, CLARADOL CODEINE, COMPRALGYL, PARACETAMOL CODEINE génériques, PRONTALGINE, MIGRALGINE, SEDASPIR

Spécialités contenant du dextrométhorphan
ATUXANE, BIOCADEXTRO, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPRAMINE, DEXTROMETHORPHANE ELERTE, DEXTROCIDINE, DEXTUSSIL, DRILL TOUX SÈCHE, ERGIX TOUX SÈCHE, EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, NODEX ADULTES, PULMODEXANE, TUSSIDANE, VICKS, VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE

Annexe 9 : Arrêté du 12 juillet 2017

Suite à la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn, d'inscrire tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, l'ANSM publie ci-dessous la liste des médicaments concernés.

Par arrêté en date du 12 juillet, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées.

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop: liste II
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop: liste I
- pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique: liste I

La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes

Les médicaments suivants, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitent à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017) :

Dans la toux

ATUXANE, sirop	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE CODETHYLNE 0,1 % SANS SUCRE, solution buvable	HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	NEO-CODION, comprimé enrobé
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE ADULTES, sirop	NEO-CODION ADULTES, sirop
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine	NEO-CODION ENFANTS, sirop
DEXTROCIDINE 0,3 %, sirop	NODEX ADULTES, sirop en récipient unidose
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop	PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobe
DEXTUSSIL 0,2 %, sirop	PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop
DINACODE ADULTES, sirop	POLERY ADULTES, sirop
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ADULTES 15 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ENFANTS 5 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
ERGIX 20 mg TOUX SECHE, gélule	PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé
ERGIX ADULTES TOUX SECHE, sirop	PULMOSERUM, solution buvable
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	SIROP PETER'S 0,049 POUR CENT, sirop
EUPHON, sirop	THIOPECTOL ADULTES, sirop
EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol	TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide	TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
	TUSSISEDAL, sirop
	TUSSIPAX, comprimé pelliculé
	TUSSIPAX, sirop
	VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL, pastille
	VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL, sirop
	VEGETOSERUM ADULTES, sirop

Annexe 10 : Déclaration de conformité du questionnaire mis en place dans le cadre de cette thèse



RÉCÉPISSÉ DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Médicaments opiacés/opioides
Référence Registre DPO : 2020-56
Responsable scientifique/ Chargé de la mise en œuvre : M. Bertrand DECAUDIN / Mme Mélanie MORTIER- Mme Delphine ALLORGE

Fait à Lille,

Le 16 mars 2020

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données

 **Bureau DPO**
42 rue Paul Duez - 59000 LILLE
Téléphone: 03 62 26 91 28
dpo@univ-lille.fr

Annexe 11 : Questionnaire de thèse

Répondez-vous à ce questionnaire pour vous ou pour un proche ? (cas des personnes qui ne pourraient pas répondre elle-même)

- Pour moi
- Pour un proche

Êtes-vous :

- Une femme
- Un homme

Êtes-vous :

- Enfant (- 12 ans)
- Adolescent/Jeune adulte (12-17ans)
- Adulte (18 ans et +)

Indiquer votre département d'habitation :

Indiquez votre catégorie socio-professionnelle actuelle :

- Agriculteurs
- Artisans, commerçants, chefs d'entreprises
- Cadres (professions libérales, professeurs, ingénieurs...)
- Fonctionnaires
- Professions intermédiaires (professeurs des écoles, clergé, techniciens...)
- Employés
- Ouvriers
- Retraités
- Militaires
- Autre (sans profession, scolaires/étudiants, chômeurs...)

Êtes-vous un professionnel de santé (profession médicale ou paramédicale) ?

- Oui
- Non

Avez-vous déjà eu une prescription de médicaments contenant :

de la codéine, seule ou associée (ex Codoliprane ou Dafalgan codéiné) ?

- Oui
- Non

Si oui :

Pour quel(s) motif(s) ? Plusieurs réponses possibles

- douleur cancéreuse ?
- douleur post-opératoire ?
- douleur rhumatologique (rhumatismes, arthrose) ?
- douleur aiguë sévère (type douleur dentaire, douleur d'entorse ou de fracture par exemple) ?
- douleur nerveuse (type sciatique, herpès/zona) ?
- Autre : précisez :

Par quel(s) prescripteur(s) avez-vous obtenu ce médicament ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Chirurgien
- Autres : précisez

Combien de temps avez-vous pris le médicament ?

- Entre 1 semaine et 1 mois
- Entre 1 mois et 3 mois
- Entre 3 mois et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Plus d'un an : précisez :

Avez-vous déjà eu une prescription de médicaments contenant :
du tramadol, seul (ex : Topalgic, Contramal...) ou associé (ex : Ixprim...)

- Oui
- Non

Si oui :

Pour quel(s) motif(s) ? Plusieurs réponses possibles

- douleur cancéreuse ?
- douleur post-opératoire ?
- douleur rhumatologique (rhumatismes, arthrose) ?
- douleur aiguë sévère (type douleur dentaire, douleur d'entorse ou de fracture par exemple) ?
- douleur nerveuse (type sciatique, herpès/zona) ?
- Autre : précisez :

Par quel(s) prescripteur(s) avez-vous obtenu ce médicament ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Chirurgien
- Autres : précisez

Combien de temps avez-vous pris le médicament ?

- Entre 1 semaine et 1 mois
- Entre 1 mois et 3 mois
- Entre 3 mois et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Plus d'un an : précisez :

Avez-vous déjà eu une prescription de médicaments contenant :

de la morphine ? (Skenan®, Actiskenan®)

- Oui
- Non

Si oui :

Pour quel(s) motif(s) ? Plusieurs réponses possibles

- douleur cancéreuse ?
- douleur post-opératoire ?
- douleur rhumatologique (rhumatismes, arthrose) ?
- douleur aiguë sévère (type douleur dentaire, douleur d'entorse ou de fracture par exemple) ?
- douleur nerveuse (type sciatique, herpès/zona) ?
- Autre : précisez :

Par quel(s) prescripteur(s) avez-vous obtenu ce médicament ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Chirurgien
- Autres : précisez

Combien de temps avez-vous pris le médicament ?

- Entre 1 semaine et 1 mois
- Entre 1 mois et 3 mois
- Entre 3 mois et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Plus d'un an : précisez :

Avez-vous déjà eu une prescription de médicaments contenant :
de l'oxycodone ? (Oxycontin®)

- Oui
- Non

Si oui :

Pour quel(s) motif(s) ? Plusieurs réponses possibles

- douleur cancéreuse ?
- douleur post-opératoire ?
- douleur rhumatologique (rhumatismes, arthrose) ?
- douleur aiguë sévère (type douleur dentaire, douleur d'entorse ou de fracture par exemple) ?
- douleur nerveuse (type sciatique, herpès/zona) ?
- Autre : précisez :

Par quel(s) prescripteur(s) avez-vous obtenu ce médicament ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Chirurgien
- Autres : précisez

Combien de temps avez-vous pris le médicament ?

- Entre 1 semaine et 1 mois
- Entre 1 mois et 3 mois
- Entre 3 mois et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Plus d'un an : précisez :

Avez-vous déjà eu une prescription de médicaments contenant :
de l'opium (Lamaline®, Izalgi®) ?

- Oui
- Non

Si oui :

Pour quel(s) motif(s) ? Plusieurs réponses possibles

- douleur cancéreuse ?
- douleur post-opératoire ?
- douleur rhumatologique (rhumatismes, arthrose) ?
- douleur aiguë sévère (type douleur dentaire, douleur d'entorse ou de fracture par exemple) ?
- douleur nerveuse ?
- Autre : précisez :

Par quel(s) prescripteur(s) avez-vous obtenu ce/ces médicament(s) ? Plusieurs réponses possibles

- Médecin généraliste
- Oncologue
- Chirurgien
- Autres : précisez

Combien de temps avez-vous pris le médicament ?

- Moins d'une semaine
- Entre 1 semaine et 1 mois
- Entre 1 mois et 3 mois
- Entre 3 mois et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Plus d'un an : précisez :

Cela vous est-il déjà arrivé de devoir renouveler votre ordonnance plus tôt que prévu ?

- Oui
- Non

Avez-vous dû augmenter le nombre de prises ou le dosage de ce médicament ou de ces médicaments au cours du temps ?

- Oui
- Non

Si oui, pour quel motif avez-vous augmenté les prises et/ou le dosage du/des médicament(s)?

- Douleur non soulagée
- Peur de la douleur
- Effet stimulant
- Autres : précisez :

Si oui, l'avez-vous fait seul(e) ou sur avis médical ?

- Seul
- Sur avis médical

Parmi la liste, cochez les effets indésirables que vous connaissez de votre/vos médicament(s) :

- Nausées
- Vomissements
- Constipation
- Étourdissements
- Somnolence
- Hallucinations
- Anxiété
- Syndrome de manque à l'arrêt (tremblements, céphalées, irritabilité, nausées, sueur...)
- Dépendance (si impossibilité d'arrêter le médicament, compulsion à reprendre le médicament...)

Parmi la liste, cochez les effets indésirables que vous avez déjà expérimenté de votre/vos médicament(s) :

- Nausées
- Vomissements
- Constipation
- Étourdissements
- Somnolence
- Hallucinations
- Anxiété
- Syndrome de manque à l'arrêt (tremblements, céphalées, irritabilité, nausées, sueur...)
- Dépendance (si impossibilité d'arrêter le médicament, compulsion à reprendre le médicament...)

Serez-t-il possible pour vous d'arrêter votre/vos médicament(s) ?

- Oui
- Non

Si non pour quel motif ?

- Douleur incessante qui nécessite une prise pour soulager
- Par habitude
- Par besoin
- Autres : précisez :

Avez-vous déjà eu recours aux urgences ou à un autre médecin pour avoir votre/vos médicament(s) ?

- Oui
- Non

Avant de prescrire ce/ces médicament(s), le prescripteur vous-a-t-il proposé d'autres alternatives (autres médicaments, plantes, homéopathie, sophrologie...) ?

- Oui
- Non

Si oui,

Précisez laquelle ou lesquelles :

Si oui, estimez-vous que cette(ces) méthode(s) ou traitement(s) alternatif(s) a ou ont été bénéfique(s) et efficace(s) ?

- Oui
- Non

Merci pour vos réponses à ce questionnaire.

Annexe 12 : Centres régionaux de pharmacovigilance



Annexe 13 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 et 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Num (3 premières lettres) <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe F M</p> <p>Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/></p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Cou</p> <p>Age <input type="text"/></p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p>par le nouveau-né directement via l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre(s) <i>si disponible, indiquer le date des derniers régles</i></p> <p>par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
---	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles**

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/></p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p>Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p>Incapacité ou invalidité permanente</p> <p>Mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Décès</p> <p>Anomalie ou malformation congénitale</p> <p>Autre situation médicale grave</p> <p>Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p>Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles</p> <p>en cours</p> <p>Sujet non encore rétabli</p> <p>Décès</p> <p>dû à l'effet</p> <p>auquel l'effet a pu contribuer</p> <p>sans rapport avec l'effet</p> <p>Inconnue</p>
---	---	--

Annexe 14 : Liste des médicaments psychoactifs faisant l'objet d'addictovigilance

Liste des médicaments psychoactifs faisant l'objet d'addictovigilance

Médicaments	Substance active	Domaine ou classe thérapeutique	Risques motivant la surveillance
Abstral[®], Actiq[®], Effentora[®], Instanyl[®], Pecfent[®]	Fentanyl	Douleurs cancéreuses (accès paroxystique)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus et dépendance ▪ Surdosage ▪ Utilisation hors AMM ▪ Intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant ▪ Usage détourné
Concerta[®], Quasym[®], Ritaline[®]	Méthylphénidate	Psychoanaleptique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus et usage détourné ▪ Risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires et cardiovasculaires et effet possible sur la croissance et la maturation sexuelle ▪ Usage hors AMM
Contramal[®], Topalgic[®] et génériques Ixprim[®] et Zaldiar[®]	Tramadol (seul ou en association avec du paracétamol)	Antalgique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modification du profil de sécurité d'emploi en raison du report de prescription suite au retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène ▪ Abus et dépendance ▪ Syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement ▪ Surdosage volontaire
Meopa : Antasol[®], Entonox[®], Kalinox[®], Oxynox[®]	Oxygène protoxyde d'azote	Douleur (sédation consciente)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surdosage ▪ Abus et dépendance ▪ Usage détourné
Méthadone AHP, sirop et gélules	Chlorhydrate de méthadone	Traitement de substitution de la dépendance aux opiacés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus, mésusage et surdosage accidentel, notamment chez l'enfant
Rivotril[®]	Clonazépam	Benzodiazépine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus, dépendance et usage détourné ▪ Usage hors AMM ▪ Risque de soumission chimique
Stablon[®]	Tianeptine	Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus et dépendance
Stilnox[®] et génériques	Zolpidem	Troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépendance, abus et usage détourné
Subutex[®] et génériques	Buprénorphine	Traitement de substitution	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abus, dépendance et mésusage ▪ Usage détourné et trafic ▪ Atteintes hépatiques, endocardites ▪ Expositions pendant la grossesse, troubles fœtaux et néonataux
Xyrem[®]	Oxybate de sodium	Narcolepsie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surdosage ▪ Syndrome de sevrage ▪ Usage détourné

Annexe 15 : Exemple de lettre d'information aux professionnels de santé diffusée par l'ANSM et l'addictovigilance



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

20 janvier 2021

Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association) - Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines.

Information destinée aux médecins généralistes, médecins spécialistes, libéraux et hospitaliers, dont les médecins des hôpitaux et cliniques publics et privés, les médecins urgentistes et les médecins exerçant en EHPAD, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens d'officine et hospitaliers (PUI).

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance ont mis en évidence une augmentation du mésusage et de la dépendance liés au tramadol au cours des dernières années ainsi que les risques associés en cas d'abus, d'usage détourné et/ou de dépendance au tramadol.

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), nous souhaitons vous informer de la limitation de la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol (seul ou en association) par voie orale, afin de favoriser leur bon usage et limiter ces risques.

Depuis le 15 avril 2020 :

La durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines.
Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par une spécialité à base de tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance.

Informations complémentaires

Il est nécessaire d'être vigilant lors de la prescription et de la délivrance des spécialités à base de tramadol. Nous vous rappelons que :

- Le tramadol est un antalgique opioïde indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses ou sévères.
- Il doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible.
- Pour une douleur aiguë ou post-opératoire, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée rapidement.
- Il n'est pas recommandé dans le traitement de la migraine.
- Le risque de convulsions est majoré en cas de dépassement de la dose maximale recommandée.
- Pour éviter un syndrome de sevrage, la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement.
- Il doit être délivré dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription.

Annexe 16 : Brochure de l'OFMA sur le bon usage des médicaments antalgiques

Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES



Les antidouleurs opioïdes sont les médicaments contenant de la **codéine**, du **tramadol**, de l'**opium**, de la **dihydrocodéine**, de la **morphine**, de l'**oxycodone**, du **fentanyl** ou de l'**hydromorphone**.

Comment bien utiliser les médicaments antidouleurs opioïdes qui sont obligatoirement prescrits par mon médecin pour traiter certaines douleurs modérées à intenses ?



Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

- Je n'augmente jamais seul les doses : un surdosage peut être mortel (arrêt respiratoire). Je consulte mon médecin pour adapter la posologie.
- Je prends un antidouleur opioïde pendant la durée déterminée par mon médecin et uniquement pour la douleur pour laquelle il m'a été prescrit, car ces médicaments peuvent entraîner une addiction (dépendance).
- Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage (risque possiblement mortel).

- La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments. J'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Si la douleur n'est pas suffisamment et rapidement soulagée, je consulte mon médecin.
- Je n'arrête jamais brutalement mon traitement sans en parler à mon médecin car cela pourrait entraîner des effets indésirables (sensation de manque intense, transpiration, douleurs musculaires, insomnie).
- Si je n'arrive pas à arrêter l'antidouleur opioïde, ou si je ressens le besoin d'augmenter les doses, j'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Je ne conduis pas un véhicule sans l'avis de mon médecin.



Annexe 17 : Campagne de prévention naloxone par le Ministère des Solidarités et de la Santé

ANNE, 62 ANS, SOUFFRANT D'ARTHROSE, TRAITÉE PAR UN MÉDICAMENT ANTIDOULEUR OPIOÏDE.

MA FILLE M'A SAUVÉE D'UNE SURDOSE GRÂCE À LA NALOXONE

Pour sauver des vies, la naloxone, traitement d'urgence des surdoses aux opioïdes, est disponible et utilisable par tous. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Les kits prêts à l'usage de naloxone sont accessibles en pharmacie, dans les établissements de santé et dans les structures de soin et de réduction des risques et des dommages (CSAPA ; CAARUD).

 **GOUVERNEMENT**
Liberté



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MORTIER Mélanie INE : 09060.65223.D

Date, heure et lieu de soutenance :

Le |0|4| |0|6| |2|0|2|1| à 18...h...00 Amphithéâtre ou salle : VISIOCONFERENCE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : ALLORGE

Prénom : Delphine

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 05-05-21

Signature:



Avis du président du jury

Nom : ALLORGE

Prénom : Delphine

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 05-05-21

Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 11/05/2021

Le Doyen

B. DECAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : MORTIER

Mélanie : Mélanie

Titre de la thèse :

Abus, mésusages et dépendance des médicaments opiacés/opioïdes : actualités et rôles du pharmacien d'officine

Mots-clés : Abus, mésusage, dépendance, addiction, traitements de substitution, opiacés, opioïdes, morphine, tramadol, travail personnel

Résumé : La crise dite des opioïdes aux États-Unis a renforcé les contrôles français sur les médicaments opiacés/opioïdes. Aujourd'hui, l'abus, le mésusage, la dépendance voire l'addiction aux opioïdes sont très présents. Le nombre de décès est important. De nombreuses découvertes sur l'opium ont permis d'augmenter les connaissances sur les antidouleurs et permettent aux patients de diminuer la souffrance. En revanche, ces médicaments, comme tout médicament, ne sont pas anodins et nécessitent une surveillance accrue : pharmacovigilance et addictovigilance. Le pharmacien d'officine est l'un des premiers acteurs à intervenir dans la prévention des abus et mésusages, le traitement contre la dépendance aux opioïdes et l'accompagnement du patient dans son traitement de lutte contre l'addiction aux médicaments opiacés/opioïdes. Cependant, il existe encore des vigilances à avoir quant à d'autres nouveaux opioïdes de synthèse.

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

Madame le Professeur Delphine Allorge, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHU de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Anne Garat, MCU-PH, Faculté de Pharmacie et CHU de Lille

Madame le Docteur Sylvie Deheul, Praticien Hospitalier, CEIP-A, CHU de Lille

Madame le Docteur Elisabeth Zawadzki, Pharmacien responsable de la PUI de l'EPSM de Saint-André-lez-Lille