

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES OPIOÏDES.....</b>	<b>21</b>
<b>I. Le Pavot .....</b>	<b>21</b>
I.1. La plante .....	21
I.2. Le pavot et la douleur à travers les âges [3] [5] [6] .....	22
I.3. Production de l'opium et des alcaloïdes [10] .....	25
I.3.a. Synthèse .....	25
I.3.b. Extraction [10] .....	25
<b>II. Pharmacologie des opioïdes [11] .....</b>	<b>28</b>
II.1. Principaux opioïdes [14] [12] .....	30
II.2. Relation Structure-activité [14] [12] .....	32
II.3. Système opioïde endogène [16] [17] .....	33
II.4. Pharmacocinétique [18] .....	34
II.5. Pharmacodynamie .....	35
II.6. Effets pharmacologiques et effets indésirables des antalgiques opioïdes [27] [28] .....	39
II.6.a. Effets centraux .....	39
II.6.b. Effets périphériques .....	40
II.7. Toxicologie .....	40
I.1.a. Toxicité aiguë [23] .....	40
(a) Symptômes de l'intoxication aiguë .....	40
(b) Prise en charge intoxication aiguë .....	41
I.1.b. Toxicité chronique .....	45
(a) Symptômes de l'intoxication chronique .....	45
(b) Prise en charge intoxication chronique [39] [40] .....	45
<b>III. Pharmacodépendance .....</b>	<b>48</b>
III.1. Quelques définitions .....	48
III.2. Tolérance .....	48
III.3. Dépendances [39] .....	49
III.3.a. Dépendance physique .....	51

III.3.b.	Dépendance psychique .....	52
III.3.c.	Pseudo-addiction .....	53
III.4.	Sevrage .....	53
<b>IV.</b>	<b>Conditions de délivrance des opioïdes .....</b>	<b>53</b>
IV.1.	Délivrance des opioïdes liste I .....	54
IV.2.	Délivrance des stupéfiants .....	55

## **DEUXIEME PARTIE : LA DOULEUR..... 59**

<b>I.</b>	<b>Généralités sur la douleur.....</b>	<b>59</b>
I.1.	Pharmacologie de la douleur .....	59
I.1.a.	Transduction au niveau des nocicepteurs.....	60
I.1.b.	Transmission de la douleur .....	60
I.1.c.	Intégration supra-spinale .....	61
I.1.d.	Modulation : système de contrôle .....	61
I.1.e.	Problème de tolérance.....	62
I.2.	Types de douleurs [46] .....	62
I.2.a.	Douleur par excès de nociception .....	62
I.2.b.	Douleur neuropathique (ou neurogène) .....	63
I.2.c.	Douleur psychogène.....	63
<b>II.</b>	<b>Place des opioïdes dans la stratégie thérapeutique [47] .....</b>	<b>63</b>
II.1.	Prise en charge multidisciplinaire de la douleur.....	64
II.2.	Suivi de l'échelle des paliers de l'OMS concernant les antalgiques .....	64
II.3.	Anticipation des accès douloureux.....	66
II.4.	Anticipation des effets indésirables .....	66
II.5.	Mise en place des traitements de palier 3 .....	67
II.6.	Analésie contrôlée par le patient (PCA).....	68

## **TROISIEME PARTIE : LA CRISE DES OPIOÏDES ..... 69**

<b>I.</b>	<b>Contexte .....</b>	<b>69</b>
<b>II.</b>	<b>Situation en France .....</b>	<b>69</b>
II.1.	Consommation d'antalgiques opioïdes en France [1] [49] .....	70
II.2.	Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes en France [1] [50] .....	70
II.2.a.	Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes faibles en France.....	71
(a)	Délivrance d'antalgiques opioïdes faibles chez les patients consommant déjà des antalgiques ...	72
(b)	Délivrance d'antalgiques opioïdes faibles chez les patients débutant un traitement par antalgiques.....	73
II.2.b.	Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes forts en France.....	74
(a)	Délivrance d'antalgiques opioïdes forts chez les patients consommant déjà des antalgiques .....	74
(b)	Délivrance d'antalgiques opioïdes forts chez les patients débutant un traitement par antalgiques.....	76
II.3.	Intoxications et décès par antalgiques opioïdes en France .....	76
II.3.a.	Intoxications aiguës recensées par les centres de pharmacovigilance.....	76
II.3.b.	Hospitalisations et décès dus aux antalgiques opioïdes [1].....	77
II.4.	Consommation problématique .....	78
II.4.a.	Prescriptions suspectes.....	78
II.4.b.	Notifications spontanées .....	79

II.4.c. Usages problématiques .....	80
<b>III. Situation aux États-Unis .....</b>	<b>80</b>
III.1. Consommation d'antalgiques opioïdes aux États-Unis [54] .....	81
III.1.a. Usage .....	81
III.1.b. Mésusage .....	81
III.2. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes aux États-Unis [53] .....	82
III.3. Intoxications et décès par antalgiques aux États-Unis .....	83
<b>IV. Problèmes sociaux économiques rencontrés aux États-Unis .....</b>	<b>85</b>
IV.1. Publicité pour les médicaments sur ordonnance .....	85
IV.2. Difficultés d'accès aux soins .....	86
IV.2.a. Système de santé déficient .....	86
IV.2.b. Vastitude du territoire .....	87
IV.2.c. Disponibilité limitée de MSO .....	88
<b>V. Résumé de la comparaison entre France et États-Unis .....</b>	<b>88</b>
<b>VI. Les mesures à mettre en place ou à renforcer en France pour prévenir cette crise des opioïdes .....</b>	<b>89</b>
VI.1. Mesures de surveillance sanitaire .....	89
VI.1.a. Réseaux de surveillance sanitaire .....	89
VI.1.b. Notifications spontanées .....	90
VI.1.c. Suivi de la prescription et de la délivrance des antalgiques opioïdes .....	90
(a) Prescription .....	91
(b) Délivrance .....	91
VI.2. Prise en charge des patients .....	92
VI.2.a. Prise en charge de la douleur .....	92
VI.2.b. Prise en charge des effets indésirables .....	92
VI.2.c. Prise en charge des surdoses aux opioïdes .....	93
VI.3. Renforcement de l'information .....	93
VI.3.a. Sensibilisation et information des professionnels de santé .....	93
(a) Les prescripteurs .....	94
(b) Les délivreurs .....	94
VI.3.b. Sensibilisation et information des patients .....	95
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>103</b>

# Liste des abréviations

---

## A

ACTH · *Hormone Adrénocorticotrope*  
ADP · *Accès Dououreux Paroxystiques*  
Affsaps · *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*  
AINS · *Anti Inflammatoire Non Stéroïdien*  
ALD · *Affection Longue Durée, Affection Longue Durée*  
AMM · *Autorisation de Mise sur le Marché*  
AMPc · *Adénosine MonoPhosphate cyclique*  
ANSM · *Agence Nationale de Sécurité du Médicament*  
APA · *American Psychiatric Association*  
ASOS · *Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées*

---

## B

BHD · *Buprénorphine Haut Dosage*

---

## C

CAARUD · *Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues*  
CDC · *Centers for Disease Control and Prevention*  
CEIP) · *Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance*  
Cp · *Comprimé, Comprimé*  
CRPV · *Centres Régionaux de Pharmacovigilance*  
CSAPA · *Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie*  
CSP · *Code de la Santé Publique*  
CTZ · *Chemoreceptor trigger zone*  
CYP · *Cytochrome P450*

---

## D

DMP · *Dossier Médical Partagé*  
DOR · *Delta Opioid Receptor*  
DP · *Dossier Pharmaceutique*  
DSM-5 · *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders*

---

## E

EMA · *Agence Européenne du Médicament*  
EVA · *Echelle Visuelle Analogique*

---

## F

FDA · *Food and Drug Administration*

---

## **G**

Gi · *Protéine G inhibitrice*

---

## **H**

HAS · *Haute Autorité de Santé*

HCSP · *Haut Conseil de Santé Publique*

---

## **I**

IASP · *International Association for the Study of Pain*

IM · *Intramusculaire*

IV · *Intraveineuse*

---

## **K**

KOR · *Kappa Opioid Receptor*

---

## **L**

LI · *Libération Immédiate*

LP · *Libération Prolongée*

---

## **M**

M3G · *Morphine-3-glucuronide*

M6G · *Morphine-6-glucuronide*

MOR · *Mu Opioid Receptor*

MSO · *Médicaments de Substitution des Opiacés*

---

## **N**

NOP · *Nociceptin Opioid Receptor*

NSDUH · *National Survey on Drug Use and Health*

---

## **O**

OEDT · *Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies*

OFMA · *Observatoire Français des Médicaments Antalgiques*

OMS · *Organisation Mondiale de la Santé*

ONU · *Organisation des Nations Unies*

ORL1 · *Opioid Receptor Like 1*

OSIAP · *Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible*

---

## **P**

PCA · *Patient Controlled Analgesia*

PLS · *Position Latérale de Sécurité*

POMC · *Pro-OpioMélanoCortine*

---

## **R**

RCP · *Résumé des Caractéristiques du Produit*

RCPG · *Récepteurs Couplés à la Protéine G*

RESPADD · *Réseau de Prévention des Addictions*

---

## **S**

SC · *Sous-cutanée*

SFAR · *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*

SFEDT · *Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur*

SNC · *Système Nerveux Central*

SNP · *Système Nerveux Périphérique*

SO · *Syndrome opioïde*

---

## **U**

UE · *Union Européenne*

USA · *United States of America ou États-Unis d'Amérique*

---

## **V**

VHC · *Virus de l'Hépatite C*

VIH · *Virus de l'Immunodéficience Humaine*

# Liste des figures

Figure 1- De gauche à droite : Pavot blanc ; Pavot noir ; Capsule à pavot.....	21
Figure 2 - Opium : production, stocks (au 31 décembre de chaque année) et usage (consommation et utilisation), licites, au niveau mondial, en équivalent morphine, 1999 – 2018 (INCB 2019 fig 1).....	26
Figure 3 - Morphine : fabrication, stocks (au 31 décembre de chaque année), consommation et utilisation au niveau mondial, 1999-2018 (INCB 2019 fig 11).....	27
Figure 4 - Morphine : Répartition de la consommation mondiale 2018 (INCB 2019 fig 13).....	27
Figure 5- Structure chimique de la morphine .....	28
Figure 6- Noyau morphinane .....	29
Figure 7 - Classification générale des dérivés opioïdes .....	30
Figure 8- Identification des pharmacophores morphiniques .....	32
Figure 9 - Schéma de la conséquence de l'activation d'un RCPG par un agoniste opioïde .....	37
Figure 10 - Schéma de l'influence des opioïdes sur le circuit de la récompense.....	38
Figure 11 - Solution pour pulvérisation nasale Nalscue® Indivior France .....	43
Figure 12 - Solution injectable en seringue préremplie Prenoxad® laboratoires Ethypharm .....	44
Figure 13 - Transmission du message douloureux : de la transduction à la modulation.....	59
Figure 14 - Principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017 [1] .....	70
Figure 15 - Consommation des médicaments antalgiques entre 2006 et 2017 en France [1] .....	71
Figure 16 - Consommation des médicaments antalgiques opioïdes faibles dans les officines entre 2006 et 2017 en France [1].....	71
Figure 17 - Evolution consommation de médicaments antalgiques opioïdes faibles chez les patients consommateurs réguliers d'antalgiques [1] .....	72
Figure 18 - Motifs de prescriptions des antalgiques opioïdes faibles chez les consommateurs réguliers d'antalgiques entre 2014 et 2017 .....	73
Figure 19 - Types de prescripteurs d'antalgiques d'opioïdes faibles chez les consommateurs réguliers d'antalgiques en 2017 [1].....	73
Figure 20 - Consommation des médicaments antalgiques opioïdes forts dans les officines entre 2006 et 2017 en France [1].....	74
Figure 21 - Evolution consommation de médicaments antalgiques opioïdes forts chez les patients consommateurs réguliers d'antalgiques [1] .....	75
Figure 22 - Motifs de prescriptions des antalgiques opioïdes forts chez les consommateurs réguliers d'antalgiques entre 2014 et 2017 .....	75
Figure 23 - Types de prescripteurs d'antalgiques d'opioïdes forts chez les consommateurs réguliers d'antalgiques en 2017 .....	76
Figure 24 - Taux de notifications d'intoxications aiguës par antalgiques opioïdes entre 2004 et 2016 .....	77
Figure 25 - Déclarations d'ordonnances suspectes d'antalgiques opioïdes (source ANSM / OSIAP)...	79
Figure 26 - Evolution des taux de notifications spontanées d'usage problématique concernant les antalgiques opioïdes (source ANSM).....	80
Figure 27 - Taux de prescriptions d'opioïdes thérapeutiques en 2012 aux Etats-Unis en fonction des états (source CDC) .....	82
Figure 28 - Taux de prescriptions d'opioïdes thérapeutiques en 2018 aux Etats-Unis en fonction des états (source CDC) .....	82
Figure 29 - Décès dus aux overdoses impliquant les opioïdes aux Etats-Unis entre 1999 et 2018 (source CDC).....	84
Figure 30 - Répartition des décès dus aux intoxications aiguës d'antalgiques opioïdes en fonction du genre aux États-Unis .....	84
Figure 31 - Répartition des systèmes d'assurance de santé aux États-Unis pour les personnes de moins de 65 ans.....	87

Figure 32 - Pictogramme de risque de conduite Niveau 2 retrouvé sur les conditionnements primaires des antalgiques opioïdes depuis 2017.....	95
--	----

## Liste des tableaux

Tableau 1- Classification chimique et pharmacologique des principaux opioïdes thérapeutiques .....	31
Tableau 2 - Classification des récepteurs aux opioïdes .....	35
Tableau 3- Affinité des opioïdes pour les récepteurs morphiniques .....	36
Tableau 4 - Médicaments de substitution aux opiacés disponibles en France .....	46
Tableau 5 - Conditions de prescription et de délivrance des MSO .....	47
Tableau 6 - Dérivées des opioïdes classés liste 1 disponibles en officine en 2020 .....	54
Tableau 7 - Conditions de délivrance des opioïdes classées comme stupéfiants disponibles en officine en 2020 .....	55
Tableau 8 - Classification OMS : paliers des antalgiques et de la douleur .....	65
Tableau 9 - Coefficients d'équianalgésie estimés des principaux opioïdes palier 2 et 3 .....	67



# INTRODUCTION

Depuis la découverte de la morphine en 1804 par les chimistes Seguin et Courtois, les molécules permettant de soulager la douleur n'ont cessé d'être développées. C'est au pharmacien allemand, F. W. Sertürner, que revient le mérite d'avoir mis en évidence que la molécule cristallisée, isolée à partir de l'opium, était un alcaloïde végétal. Inspiré par ses propriétés analgésiques et calmantes rappelant les actions du Dieu des songes de la Grèce Antique, Morphée, Sertürner lui donna le nom de « morphium ».

Dans les principes de la médecine moderne, les opioïdes sont le pilier du traitement de la douleur. Les français sont de plus en plus nombreux à prendre des médicaments antalgiques opioïdes, dont les effets sont comparables à ceux de l'opium. Chaque année plus de 10 millions de français ont recours à un ou plusieurs médicaments de la famille des opioïdes. Si au départ cette consommation a augmenté, dans le cadre d'une politique d'amélioration de prise en charge de la douleur, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) observe une forte augmentation du mésusage, des intoxications ainsi que des décès liés à l'utilisation de cette catégorie d'antalgiques.

Dans le cadre d'une surveillance globale des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur, l'ANSM a publié en février 2019 un « état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques ». [1]

Très efficaces dans le soulagement de la douleur, mais extrêmement addictifs, les opioïdes ont inondé le marché américain, et causé en conséquence plus de 400 000 morts aux États-Unis depuis l'année 1999. À tel point que l'on parle d'une véritable crise sanitaire nationale. Cela participe au fait que l'espérance de vie aux États-Unis recule pour la première fois depuis 1918, et ce depuis plusieurs années consécutives. Ce nombre impressionnant de décès intervient dans un contexte d'explosion du nombre de prescriptions d'opioïdes.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons essentiellement sur les opioïdes faibles et forts à but thérapeutique, et non pas sur les opioïdes illégaux. Nous nous appuierons sur l'état des lieux de l'ANSM pour évaluer le risque pour la France de se retrouver, à son tour, au cœur d'une telle situation. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux opioïdes et à la douleur dans leur globalité, puis dans un second temps à leur pharmacodépendance. Enfin nous tâcherons de faire un parallèle entre la situation aux États-Unis (USA) et en France, et de faire ressortir les mesures à mettre en avant en France pour éviter un tel drame.

# PREMIERE PARTIE : LES OPIOÏDES

## I. Le Pavot

### I.1. La plante

Le terme « pavot » désigne l'ensemble des plantes de la famille des *Papaveraceae* du genre *Papaver*, qui regroupe différentes espèces tels que le coquelicot *Papaver rhoeas* et le Pavot somnifère *Papaver somniferum*, mais également des espèces sortant du genre *Papaver*, tel que le pavot de Californie *Eschscholzia californica*.

On distingue deux variétés de pavot somnifère : le pavot noir *Papaver somniferum var. nigrum* et le pavot blanc *Papaver somniferum var. album* aussi appelé pavot à opium.



Figure 1- De gauche à droite : Pavot blanc ; Pavot noir ; Capsule à pavot

*Papaver somniferum* est une plante annuelle dont la période de floraison se situe en été. Elle peut atteindre 1m de haut et est composée de pétales allant jusqu'à 10 cm de diamètre. Le pavot blanc a des pétales souvent rosés marqués à la base d'une tache de couleur foncée et des graines blanches. Le pavot noir a des pétales souvent rougeâtres marqués à la base d'une tache de couleur foncée et possède des graines noires ou bleues. [2]

C'est du pavot blanc qu'est principalement extrait l'opium (du grec « opos » qui signifie jus). L'opium est le suc laiteux (ou latex), épaissi, extrait par incision des différentes parties de la plante et notamment des capsules (fruit) avant leur pleine maturité du pavot somnifère. [3] Le latex durci et séché du pavot à opium peut contenir jusqu'à 80 alcaloïdes opiacés en pourcentage variable dont les plus importants sont la morphine (1 à 20%), la codéine (2 à 5%), la thébaïne, la noscapine et la papavérine.

La paille de pavot désigne toutes les parties du pavot à opium après fauchage, excepté les graines. Elle est amplement utilisée pour l'extraction des alcaloïdes et la production des opioïdes.

Les graines de pavot ne contiennent naturellement pas d'alcaloïdes d'opium mais peuvent être corrompues par des dommages pendant la récolte, par des ravageurs ou par des contaminants de la chaîne alimentaire. Elles sont comestibles mais des étapes de transformation des aliments comme le lavage, le traitement thermique ou le broyage sont donc indispensables pour réduire la contamination. Elles peuvent être utilisées pour produire de l'huile, utilisée en boulangerie et pâtisserie dans de nombreux pays de l'Union Européenne (UE). Néanmoins c'est une huile contenant un pourcentage élevé d'acides gras insaturés et rancit donc très rapidement. [4]

## I.2. Le pavot et la douleur à travers les âges [3] [5] [6]

L'Homme, à travers les âges, a toujours tenté de faire diminuer sa douleur en utilisant différentes plantes comme le saule, l'arnica, le curcuma ou encore le pavot.

Le pavot à opium est une plante sauvage originaire d'Europe et d'Afrique du Nord. Utilisé depuis des milliers d'années, on retrouve des traces de son utilisation dans des documents issus de différentes civilisations.

Cultivé dès le Néolithique, il passe via les échanges commerciaux vers l'est : on retrouve des traces de son utilisation en Mésopotamie au V<sup>ème</sup> millénaire avant J.-C, où les sumériens le surnomme « plante de joie » à cause de ses propriétés euphorisantes. Le Papyrus d'Ebers <sup>1</sup> est la preuve de son utilisation en Egypte ancienne à l'époque des pharaons : on y trouve de nombreuses préparations décrites comme sédatives et analgésiques. En Grèce Antique, Hippocrate, « père de la médecine » lui reconnaît également des propriétés anti diarrhéiques et hypnotiques ; Homère relate dans différents passages de « l'Odyssée » les vertus du népenthès « drogue de l'oubli », une « substance qui dissipait la tristesse, calmait la colère, et faisait oublier tous les maux. » [7]

Sous l'empire romain, l'opium va être de plus en plus utilisé pour lutter contre la douleur et est décrit au I<sup>er</sup> siècle avant J.-C par Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste grec vivant à Rome, dans son ouvrage « De Materia Medica », manuel de référence dans le domaine de la pharmacologie jusqu'à la Renaissance. Claude Galien, médecin de la Grèce antique considéré comme le « père des pharmaciens », soulageait ses patients, notamment plusieurs empereurs, de divers maux grâce à un mélange de très nombreuses substances minérales,

---

<sup>1</sup> Traité médical original (le plus ancien connu) daté du XV<sup>ème</sup> siècle avant JC et découvert par G. Ebers en 1872, décrivant différentes techniques médicales et remèdes s'appuyant sur une importante pharmacopée.

animales et végétales dont l'opium, que l'on nommera plus tard la Thériaque (qui restera en usage dans notre pharmacopée jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle). [5]

Par la suite, en Europe l'utilisation de l'opium déclina après la chute de l'empire romain et par la montée du christianisme qui assimile la douleur à une punition de Dieu et un moyen de rédemption contre lequel il ne faut pas lutter. Cette opposition entre religion et médecine perdurera à travers les âges, jusqu'au siècle des Lumières qui marquera un tournant dans la perception de la douleur. [6]

Au même moment dans le monde musulman, la commercialisation du pavot par le peuple arabe a permis sa diffusion dans tout l'Orient. Avicenne, dans son œuvre médicale majeure « Canon de la médecine », au II<sup>ème</sup> siècle, décrit les risques psychologiques et physiologiques engendrés par cette substance et décrit pour la première fois le phénomène de dépendance généré par l'utilisation d'opium.

Au Moyen-Âge, Paracelse, précurseur de la médecine moderne, inventa le laudanum [Annexe 1] : teinture alcoolique d'opium très addictive. La vente libre du sirop de laudanum fait que son utilisation se répand à travers toute la société occidentale à partir du XVI<sup>ème</sup> siècle. C'est à cette époque que l'on commence alors à voir de plus en plus de mésusages et de dépendance.

Suite à la diffusion de l'opium par les Arabes vers l'Inde et la Chine, l'Asie fait face à une opiomanie de masse : c'est à ce moment que le potentiel toxicomanogène de l'opium commence à susciter de l'inquiétude. En 1729, cela conduit l'empereur chinois à prohiber le commerce d'opium afin d'endiguer ses effets dévastateurs sur la population, en vain, par un édit le considérant comme produit de contrebande. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, on voit l'apparition des fumeries d'opium en Asie [Annexe 2] et en Europe. Le trafic d'opium de la Chine est notamment à l'origine des guerres de l'opium eurasiatiques. En effet, la compagnie britannique des Indes orientales (motivée par des raisons commerciales) importa tant d'opium en Chine, que cela engendrera deux guerres de l'opium aux conséquences dramatiques : 1/5<sup>ème</sup> de la population chinoise sera opiomane à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

Dans le monde occidental, le XIX<sup>ème</sup> siècle est également marqué par l'isolement de la morphine par Sertürner (1783 – 1841) [Annexe 3] et le développement des antalgiques et anesthésiques, ainsi que celui des seringues et des aiguilles creuses (suite à quoi la morphine pourra être injectée). L'opiomanie est largement répandue en Europe, et ce, dans toutes les couches de la société. On parle même d'opiophagie pour les « mangeurs d'opium », notamment

sous formes de laudanum, dont de nombreux écrivains sont adeptes (Edgard Allan Poe, Charles Baudelaire, Dickens...).

L'administration de la morphine à grande échelle a commencé lors de la guerre de sécession aux USA et de la guerre franco-allemande de 1870 en Europe. C'est cette administration massive qui mena à la découverte de la « maladie du soldat » : on utilise alors les termes de morphinomanie et de toxicomanie. Le suffixe « -manie » suggère à ce moment-là la folie, la passion et la maladie mentale. Au XX<sup>ème</sup> siècle, on développe une vision pluridisciplinaire de la douleur, dans le but de prendre en charge les douleurs chroniques des soldats.

La Commission internationale sur l'opium de 1909, sous l'initiative des États-Unis, marque le début d'une idéologie collective sur la prohibition des drogues et engendre le premier traité international visant à réglementer le commerce et la production de ces drogues. En France, la détention d'opium fut proscrite en 1908 et une loi fut votée en 1916, interdisant la détention, la consommation et le commerce.<sup>2</sup> Suite à la Seconde guerre mondiale, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a mis en place différents protocoles qui conduiront à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, la Convention sur les substances psychotropes<sup>3</sup> de 1971 et enfin à la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. [8]

De nos jours, la prise en charge de la douleur est une obligation inscrite dans l'article L.1110-5 du Code de la Santé Publique (CSP) et la loi attribue à l'équipe médicale des missions d'évaluation et de prévention de la douleur, des traitements et des soins dans une balance bénéfices-risques favorable.<sup>4</sup> La prévention et la prise en charge de la douleur ont fait l'objet d'une politique nationale de lutte contre la douleur à travers la mise en place de trois plans successifs (1998-2000 ; 2002-2005 ; 2006-2010). Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a rendu un rapport d'évaluation concernant ces trois plans gouvernementaux et recommande l'élaboration d'un futur plan douleur axé sur : la structuration de l'offre de soins notamment en extrahospitalier, la formation et sensibilisation des professionnels de santé, l'information au public, et l'attention plus particulière sur les populations particulières « dyscommunicantes »

---

<sup>2</sup> JO, *Lois et décrets*, 14 Juillet 1916, p. 6254, *Loi du 12 Juillet 1916 concernant l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses notamment l'opium, la morphine et la cocaïne* ;

<sup>3</sup> Psychotrope : substance ayant un effet sur l'activité cérébrale au niveau du système nerveux central ;

<sup>4</sup> *Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*, p. Chapitre Ier : Droit de la personne.

(enfants, adolescents, personnes âgées, handicapées et personne souffrant de pathologies psychiatriques). [9]

### I.3. Production de l'opium et des alcaloïdes [10]

#### *I.3.a. Synthèse*

La synthèse de la morphine a été réalisée pour la première fois en 1952, et était le résultat de très nombreuses étapes conduisant à un rendement très faible. Depuis, d'autres techniques de synthèse ont été mise en place avec moins d'étapes et un meilleur rendement, néanmoins la synthèse de la morphine reste toujours plus coûteuse que son extraction. L'intérêt de la synthèse reste néanmoins l'obtention d'énantiomères ayant d'autres propriétés pharmacologiques, comme des propriétés antitussives.

#### *I.3.b. Extraction [10]*

L'opium et la paille de pavot sont les matières premières de production de la morphine (son alcaloïde constitutif le plus puissant). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a légalisé la production d'opium dans un certain nombre de pays mais avec des taux de production très contrôlés, s'appuyant sur la Convention de 1961. La grande majorité de morphine fabriquée provient de la paille de pavot, le reste provient d'une extraction faite à partir de l'opium.

L'extraction des alcaloïdes à partir de l'opium se fait à partir de différents processus dont le procédé Gregory-Robertson (qui consiste en une succession de dissolutions et de précipitations).

L'Inde a le quasi-monopole officiel concernant la culture licite du pavot à opium pour l'obtention de l'opium ; elle en est le principal producteur (97,1% en 2018) et exportateur (96% en 2018). L'opium est utilisé majoritairement pour l'obtention de ses alcaloïdes, et à moindre mesure sous forme de préparations pour le traitement de la diarrhée et de la toux.

- La production mondiale d'opium élevée dans les années 2000 a plutôt eu tendance à diminuer (malgré un pic en 2011) jusqu'à atteindre son niveau le plus bas en 2016 (86,8 tonnes équivalent morphine).

- Les stocks mondiaux d'opium ont atteint un niveau record en 2004 (239.3 tonnes équivalent morphine). Depuis 2008, les stocks fluctuent autour de 75 tonnes équivalent morphine, sauf en 2016 où ils ont diminué jusqu'à 53,9 tonnes équivalent morphine.

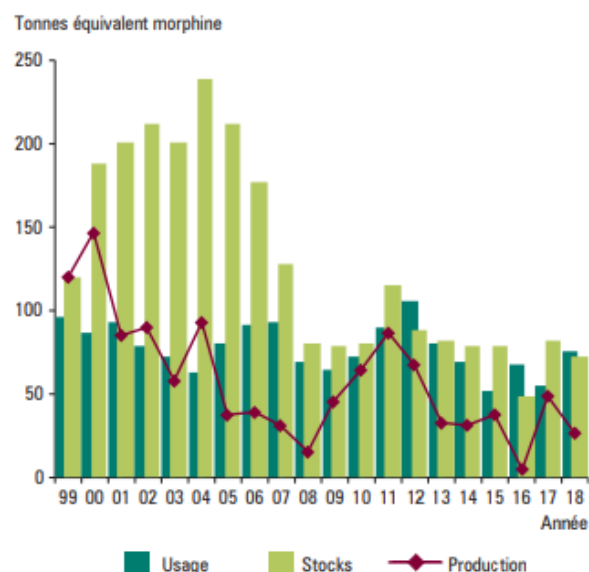


Figure 2 - Opium : production, stocks (au 31 décembre de chaque année) et usage (consommation et utilisation), licites, au niveau mondial, en équivalent morphine, 1999 – 2018 (INCB 2019 fig 1)

Actuellement, les USA n'importent quasiment plus d'opium en provenance d'Inde, tandis qu'ils en étaient les principaux importateurs jusqu'en 2014.

L'élaboration de techniques d'extractions directes, avec un rendement satisfaisant, à partir des différentes parties du pavot à opium, a permis d'envisager l'extraction des alcaloïdes sans avoir à passer par l'opium.

Ainsi, les alcaloïdes sont actuellement principalement extraits de la paille de pavot. Dans le but d'optimiser leur extraction, des variétés de pavot à opium enrichis en un type d'alcaloïde ont émergé : comme par exemple le pavot à opium enrichi en morphine ou encore le pavot à opium enrichi en codéine. Les principaux pays producteurs et utilisateurs de la paille de pavot riche en morphine sont l'Australie, l'Espagne, la France et la Turquie : la production mondiale a une tendance à la hausse.

La fabrication mondiale de morphine était de 273,9 tonnes en 1997.

- En 20 ans, la production de morphine a beaucoup augmenté et en 2018 la France en était le principal producteur. Sa fabrication mondiale a atteint les 450 tonnes entre 2011 et 2014 ; elle oscille ces dernières années autour de 400 tonnes.
- Les stocks mondiaux de morphine, détenus majoritairement par la France et les Etats-Unis, ont eu tendance à augmenter depuis 1999 et tournent depuis quelques années autour de 145 tonnes.

- La grande majorité de la morphine produite est destinée à être transformée en autres opioïdes ; même si depuis 1999 la part de morphine utilisée pour une consommation directe a quasiment doublé (passant de 6,4% à 11,4% de la fabrication mondiale).

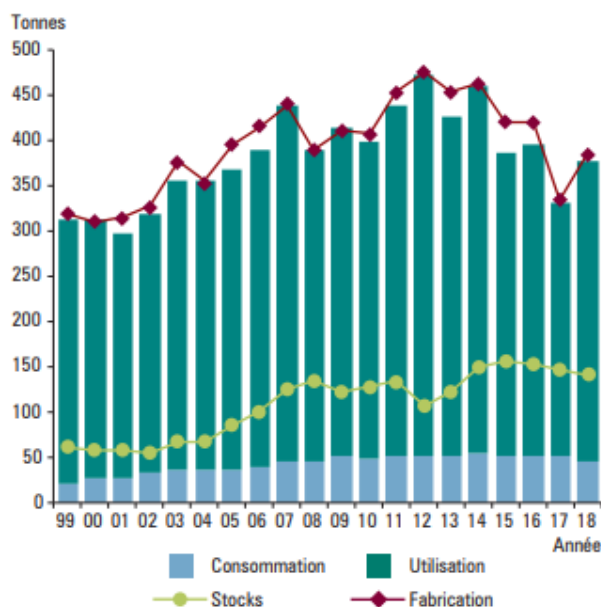


Figure 3 - Morphine : fabrication, stocks (au 31 décembre de chaque année), consommation et utilisation au niveau mondial, 1999-2018 (INCB 2019 fig 11)

- La consommation des opioïdes, notamment de la morphine, concernant la prise en charge de la douleur, est très variable en fonction des pays et est entre autres liée à des facteurs sociaux-économiques. En effet en 2018, les pays dits « riches » (tels que les Etats-Unis, les pays européens, l'Australie, le Canada) ont été les principaux consommateurs de morphine.

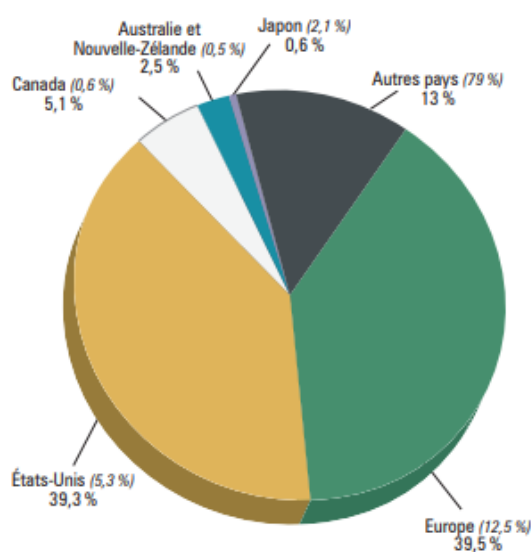


Figure 4 - Morphine : Répartition de la consommation mondiale 2018 (INCB 2019 fig 13)



*Note : Les chiffres entre parenthèses représentent les pourcentages de la population totale de tous les pays ayant communiqué des données sur leur consommation de morphine.*

On peut remarquer que la part de consommation de morphine des USA a considérablement diminuée en comparaison des années précédentes : en effet de 2004 à 2016 les USA étaient les principaux consommateurs de morphine, leur consommation s'élevait en moyenne à 53,6% pour environ 5% de la population ; en 2017 elle s'élevait à 47,1% et 2018 elle était de 39,3%. [Annexe 4]

## II. Pharmacologie des opioïdes [11]

La connaissance et l'usage de l'opium est donc très ancien mais la connaissance de ses principes actifs est plus récente. En effet, la pharmacologie de l'opium a été établie par Sertürner, un assistant en pharmacie allemand, qui, en 1805-1806, réussit à isoler le principe actif de l'opium sous une forme pure. C'est une substance alcaline qu'il nomme « alcali végétal » et à laquelle il attribue des vertus antalgiques et somnifères. Précédemment, d'autres chercheurs tels que Derosne, Seguin et Courtois avaient eux aussi réussi à isoler de l'opium des alcaloïdes, mais toujours en attribuant la nature alcaline de leur extrait à des résidus de préparation. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que Sertürner mis en évidence sa découverte en apportant la preuve de la réaction de son alcali végétal avec un acide pour former un sel. Il le nomme alors du terme éponyme « morphine », d'après Morphée, dieu grec des songes.

Un alcaloïde est une substance organique, basique, d'origine végétale dont la molécule contient au moins un atome d'azote. Son noyau de base est généralement hétérocyclique, et on lui confère différentes propriétés physiologiques (toxiques ou thérapeutiques). Les alcaloïdes ont un même suffixe commun « -ine » : morphine ; atropine ; caféine ; cocaïne ; nicotine...

L'opium contient de nombreux alcaloïdes dont le chef de file est la morphine.

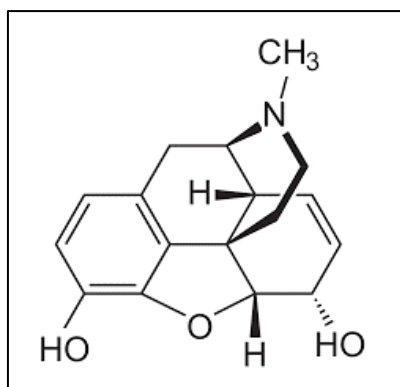


Figure 5- Structure chimique de la morphine

La morphine ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) est une substance psychoactive alcaline, blanche, cristallisant en aiguilles, inodore, et d'une saveur amère. Pour faciliter son utilisation et son absorption par l'organisme, la morphine est utilisée sous forme de sels. Les sels de morphine employés en médecine sont le chlorhydrate et le sulfate. Sa structure moléculaire ne sera établie par R. Robinson qu'en 1925.

C'est à partir de sa structure que l'on tire les dérivés opiacés. Le terme opiacé désigne un composé chimiquement apparenté aux alcaloïdes de l'opium, qu'il soit d'origine naturelle (directement présent dans l'opium) ou semi-synthétique (obtenu par hémisynthèse à partir de celles présentes dans l'opium).

Le noyau de base des morphiniques est le noyau morphinane :

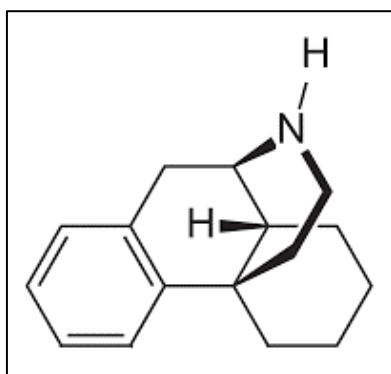


Figure 6- Noyau morphinane

Le terme de dérivés opioïdes, quant à lui, est un terme plus large, qui se réfère à des substances qui ne sont pas, obligatoirement, chimiquement apparentés aux alcaloïdes de l'opium mais qui ont une action similaire aux opiacés sur les récepteurs opiacés. Il comprend :

- Les opiacés (structure similaire ; effet similaire)
- Les dérivés synthétiques (structure différente ; effet similaire)
- Les agonistes / antagonistes ; les antagonistes
- Les peptides opioïdes endogènes.

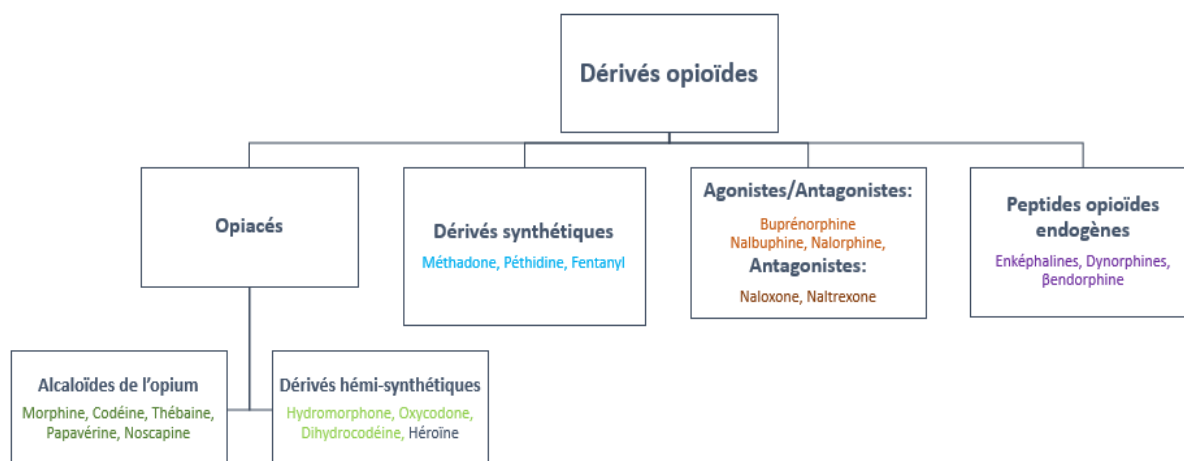


Figure 7 - Classification générale des dérivés opioïdes

Un agoniste morphinique est une substance qui en se fixant sur un récepteur aux opioïdes provoque les mêmes effets que ceux de la morphine. Les différences observées en activité et en efficacité sont fonction du récepteur stimulé entre autres.

Parmi les agonistes, on distingue les agonistes dits « purs » qui sont des agonistes préférentiels des récepteurs  $\mu$  avec une haute efficacité, et les agonistes dits « mixtes » qui agissent comme agoniste d'un type de récepteur morphinique et antagoniste d'un autre type de récepteur morphinique. Ces derniers, lorsqu'ils sont administrés, en même temps qu'un agoniste pur, peuvent provoquer un syndrome de sevrage. [12]

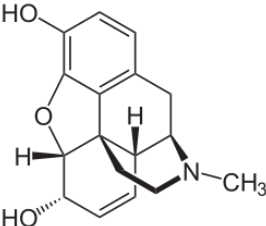
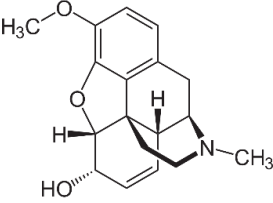
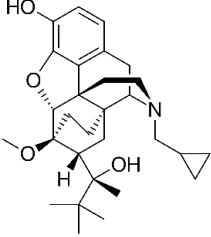
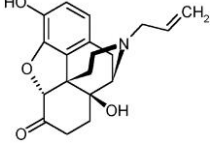
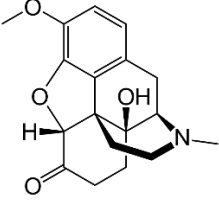
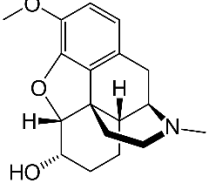
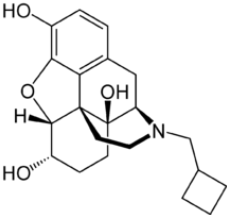
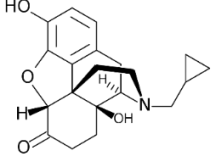
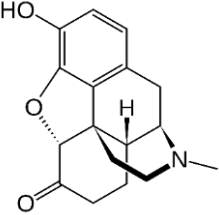
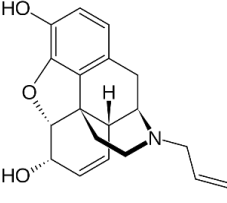
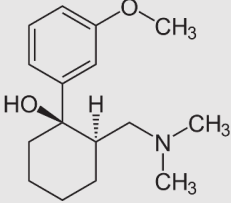
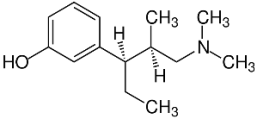
Dans le cas un agoniste / antagoniste, la liaison aux récepteurs produit soit des effets limités (c'est ce qu'on appelle un agoniste partiel) soit aucun effet (on parle alors d'agoniste compétitif). Dans le cas des récepteurs aux opioïdes, ils ont l'avantage de pouvoir procurer un soulagement de la douleur tout en causant une dépression respiratoire limitée à cause de leur « effet plafond » ou « ceiling effect ».

L'antagoniste est, quant à lui, une substance qui en interagissant avec le récepteur va bloquer ou diminuer l'effet d'une autre molécule. Les antagonistes morphiniques (naloxone ; naltrexone) ont une très haute affinité pour les récepteurs : ils ont la capacité de déplacer les agonistes (antagonistes compétitifs). [13]

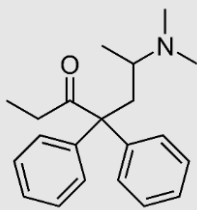
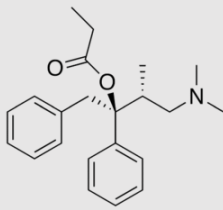
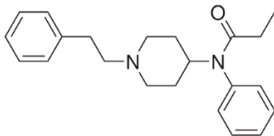
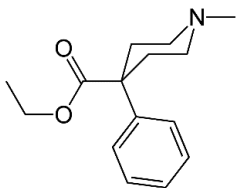
## II.1. Principaux opioïdes [14] [12]

Les opioïdes exogènes peuvent être classés selon leur origine (naturelle, semi-synthétique ou synthétique), leur structure chimique et leur affinité / efficacité sur les récepteurs opioïdes.

Tableau 1- Classification chimique et pharmacologique des principaux opioïdes thérapeutiques

Structure de base	Agonistes purs		Agonistes / Antagonistes mixtes	Antagonistes
	Agonistes forts	Agonistes mineurs à modérés		
PHÉNANTHÈNES	<b>Morphine</b> 	<b>Codéine</b> 	<b>Buprénorphine</b> 	<b>Naloxone</b> 
	<b>Oxycodone</b> 	<b>Dihydrocodéine</b> 	<b>Nalbuphine</b> 	<b>Naltrexone</b> 
	<b>Hydromorphone</b> 		<b>Nalorphine<sup>5</sup></b> 	
/		<b>Tramadol*</b> 		
/		<b>Tapentadol*</b> 		

<sup>5</sup> Médicament retiré du marché le 16/03/2009.

PHÉNYLPIPERIDINES	<b>Méthadone</b> 	<b>Dextropropoxyphène<sup>6</sup></b> 		
	<b>Fentanyl</b> 	<b>Péthidine</b> 		

\* Action mixte de type opioïde et monoaminergique.

## II.2. Relation Structure-activité [14] [12]

La structure chimique d'une molécule a une influence sur son activité biologique et ses propriétés pharmacologiques. La morphine est la molécule tête de série concernant la relation structure activité des dérivés opioïdes. L'identification de ses différents pharmacophores<sup>7</sup> a permis de moduler de façon spectaculaire l'activité de nouvelles molécules.

Les pharmacophores sont entourés en rose dans la figure 5.

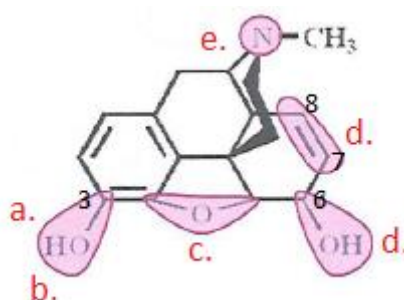


Figure 8- Identification des pharmacophores morphiniques

La modification des propriétés pharmacologiques passe par plusieurs modulations, comme par exemple :

a. L'alkylation du groupement hydroxyle (-OH) en C<sub>3</sub> permet de diminuer l'activité analgésique, tout en conservant l'action antitussive ;

<sup>6</sup> Médicament retiré du marché en 2011 ;

<sup>7</sup> Ensemble des groupes fonctionnels dans une molécule, dont la présence est indispensable pour qu'une molécule soit active.

- b. L'acylation du groupement -OH en C<sub>3</sub> permet d'augmenter l'action analgésique ;
- c. Le clivage du pont oxygène permet de diminuer l'activité analgésique ;
- d. L'hydrogénation de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, ainsi que l'oxydation en C<sub>6</sub> permet d'augmenter l'action analgésique ;
- e. La N-substitution modifie l'affinité et la nature de l'action des molécules sur les récepteurs opioïdes (agonistes/antagonistes ou antagonistes purs).

La modulation des pharmacophores modifie également les propriétés pharmacocinétiques [15] :

- L'acétylation des deux groupement hydroxyles en C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub> permet d'obtenir une molécule très liposoluble, qui traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) de manière beaucoup plus rapide que la morphine : l'héroïne ;
- La modification du groupement -OH en C<sub>3</sub> diminue la sensibilité de l'opioïde à l'inactivation par glucuronoconjugaison lors du premier passage hépatique : la codéine et l'oxycodone ont un rapport élevé d'activité voie orale/voie parentérale.

La glucuronoconjugaison permet d'augmenter l'hydrosolubilité de la molécule et ainsi de l'éliminer dans l'urine.

### II.3. Système opioïde endogène [16] [17]

Il faudra attendre les années 1970 pour que les recherches mènent à la découverte de récepteurs dans le cerveau spécifiques pour la morphine, puis à la découverte de la présence dans le cerveau de porc de médiateurs endogènes capables de se lier à ces récepteurs.

En effet, notre cerveau contient naturellement des peptides qui sont des neurotransmetteurs, dont la structure a des analogies avec celle de la morphine. Les récepteurs morphiniques et ces peptides endogènes constitue le système opioïde endogène. Les peptides opioïdes sont issus de 3 prépropeptides (la pro-opiomélanocortine (POMC)<sup>8</sup>, la proenképhaline et la prodynorphine) clivés en peptides actifs par des endopeptidases).

- POMC donne la βendorphine, ligand<sup>9</sup> principalement des récepteurs μ puis δ ;
- Proenképhaline est clivée en met-enképhaline et leu-enképhaline, ligands principalement des récepteurs δ puis μ ;

---

<sup>8</sup> Précurseur commun du système opioïde (pour la βendorphine) et de l'axe du stress (pour l'hormone adrénocorticotrope (ACTH)) ;

<sup>9</sup> Ligand : molécule qui se lie de manière réversible à une autre molécule, protéine ou acide nucléique, jouant un rôle fonctionnel.

- Prodynorphine est clivée en dynorphine A et B, ligands endogènes des récepteurs  $\kappa$ , puis  $\delta$  et  $\mu$  avec une plus faible affinité.

Les dérivés opioïdes ont une structure analogue aux enképhalines endogènes. Les peptides opioïdes endogènes se fixent aux récepteurs morphiniques et modifient nos sensations de douleur ou de plaisir. Les dérivés morphiniques miment donc les effets des opioïdes endogènes.

On utilise le terme d'« endorphines » pour désigner de manière générale les peptides opioïdes endogènes (mais cela désigne également un opioïde endogène spécifique : la  $\beta$ endorphine).

#### II.4. Pharmacocinétique [18]

Tous les dérivés opioïdes ont un métabolisme hépatique [19] et une élimination rénale.

- La morphine est glucuronoconjuguée au niveau hépatique, avec un effet important de premier passage hépatique qui réduit sa biodisponibilité orale à 20 – 40% chez le sujet sain. Cette glucuronidation donne lieu à 2 métabolites actifs : la Morphine-3-glucuronide (M3G) et la Morphine-6-glucuronide (M6G). Ces derniers ont des propriétés toxiques et sont responsables de nombreux effets indésirables.

- La codéine (aussi appelée 3-méthylmorphine) est une prodrogue. Elle a une action analgésique par sa transformation en morphine via le cytochrome P (CYP) 2D6 d'environ 10% de sa dose administrée.

- L'oxycodone est une molécule active qui nécessite également une oxydation hépatique par les CYP 2D6 et 3A4 pour acquérir son effet antalgique complet.

- L'hydromorphone subit un important premier passage hépatique avec un métabolisme par glucuronoconjugaison.

- La buprénorphine subit également un important effet de premier passage hépatique (d'où son administration par voie parentérale ou sublinguale). Elle a un métabolisme hépatique principalement par glucuronoconjugaison et partiellement par CYP 3A4. Les 2/3 de la dose de buprénorphine sont excrétés de façon inchangée par la bile.

Les agonistes partiels ont la particularité d'avoir un « effet plafond », c'est-à-dire qu'au-delà d'un certain seuil, qui peut varier d'un individu à l'autre, l'effet n'augmente plus avec la dose (ce qui permet d'éviter l'overdose).

- Le fentanyl est éliminé principalement par l'oxydation du CYP 3A4. La forme patch du fentanyl (Durogésic®) ne subit aucun effet de premier passage hépatique et possède la biodisponibilité la plus élevée, évite d'avoir un pic sérique et diminue de ce fait le risque de dépendance.

- Le tramadol a un métabolisme majoritairement hépatique, par déméthylation via le CYP 2D6.

Il peut y avoir une accumulation rénale pour la plupart des opioïdes mais pas pour la buprénorphine dont le métabolisme est hépatique et intestinal, et donc l'excrétion se fait majoritairement dans la bile et les fèces.

Le CYP 2D6 est soumis à un fort polymorphisme génétique. Cette variabilité génétique et phénotypique est en partie responsable d'une grosse différence d'efficacité antalgique entre les individus. L'effet analgésique est très limité chez les métaboliseurs lents ; tandis que chez les métaboliseurs ultrarapides, le risque de surdosage est plus élevé. [20] Ce qui explique les différents ressentis des patients concernant leur prise de codéine, tramadol, oxycodone ou encore méthadone...

## II.5. Pharmacodynamie

Il existe plusieurs types de récepteurs aux opioïdes : [21]

- Les récepteurs mu ( $\mu$ ) ou Mu Opioid Receptor (MOR) localisés en pré et post synaptique<sup>10</sup> ;
- Les récepteurs delta ( $\delta$ ) ou Delta Opioid Receptor (DOR) localisés essentiellement en présynaptique ;
- Les récepteurs kappa ( $\kappa$ ) ou Kappa Opioid Receptor (KOR) localisés essentiellement en présynaptique ;
- Les récepteurs NOP (Nociceptin Opioid Receptor) ou ORL1 (Opioid Receptor Like 1)

On se concentrera ici sur les 3 principaux ( $\mu$  ;  $\delta$  ;  $\kappa$ ). Ils peuvent être classés selon leurs affinités avec les opioïdes, leur localisation et leur structure moléculaire.

Tableau 2 - Classification des récepteurs aux opioïdes

Types de récepteurs	Affinité pour les ligands endogènes	Localisation	Effets	
			$\mu 1$	$\mu 2$
$\mu$	$\beta$ endorphines >> Enképhalines et Dynorphines	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral	Analgésie Euphorie Myosis Bradycardie	Analgésie Dépression respiratoire Dépendance physique Constipation

<sup>10</sup> Synapse : Région de « contact » entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule. Le neurone dont part l'information est appelé neurone présynaptique, celui qui la reçoit est appelé neurone postsynaptique.



		Moëlle épinière Périphérie	Hypothermie Rétention urinaire	
<b>δ</b>	Enképhalines >> βendorphines et Dynorphines	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébral Moëlle épinière	Analgésie Dépression respiratoire Dépendance physique Constipation Rétention urinaire	
<b>κ</b>	Dynorphines >> βendorphines et Enképhalines	Cerveau Moëlle épinière	Analgésie Dysphorie Sédation Myosis Diurèse	
<b>NOP</b>	Nociceptine	Niveau central Tractus intestinal	Analgésie [22] Anxiété Dépression Appétit	

On constate une localisation très hétérogène des récepteurs morphiniques qui explique notamment la grande diversité des effets secondaires indésirables. Les récepteurs localisés dans le thalamus, l'amygdale et dans le ganglion des racines dorsales du nerf rachidien sont responsables de la médiation de la nociception. [23]

Tableau 3- Affinité des opioïdes pour les récepteurs morphiniques

Opiïdes	Affinité pour récepteurs
<b>Morphine</b>	μ +++ δ + κ +
<b>Oxycodone</b>	μ +++ δ + κ +
<b>Hydromorphone</b>	μ +++ δ +
<b>Oxymorphone</b>	μ +++
<b>Fentanyl</b>	μ
<b>Tramadol</b>	μ +
<b>Buprénorphine</b>	Agoniste μ Antagoniste κ
<b>Nalbuphine</b>	Agoniste κ Antagoniste μ

Les affinités entre les récepteurs et les dérivés opioïdes sont très variables, ce qui permet d'expliquer les différences entre les opioïdes concernant l'intensité et le type d'effet. Cependant la majorité des opioïdes utilisés en médecine sont relativement sélectifs des récepteurs  $\mu$ .

Les récepteurs aux opioïdes appartiennent à la « super » famille des Récepteurs Couplés à la Protéine G (RCPG). Ils sont constitués de :

- 7 domaines transmembranaires (site de liaison des opioïdes) ;
- 3 boucles extracellulaires (sélectivité de la liaison) ;
- 3 boucles intracellulaires (couplées à la protéine G, induisant la signalisation moléculaire intracellulaire). [24]

Dans ce cas-là, les RCPG sont préférentiellement couplés à la protéine G inhibitrice ( $G_i$ ). C'est une protéine hétérotrimérique avec ses 3 sous-unités  $G\alpha$ ,  $G\beta$  et  $G\gamma$ .

Les récepteurs localisés dans les fibres A $\delta$  et C sont activés par les agonistes opioïdes. Cela provoque l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendant et une diminution de l'influx de  $Ca^{2+}$  au niveau présynaptique. Il y a une diminution d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui bloque le relargage des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, substance P, ...) par les neurones présynaptiques. Au niveau post synaptique, il y a une augmentation de l'efflux de  $K^+$  qui provoque une hyperpolarisation membranaire. L'hyperpolarisation du neurone postsynaptique a pour conséquence de réduire les influx nerveux, et dans le cas de la transmission du message douloureux, cela va diminuer la sensation de douleur. [25] [26]

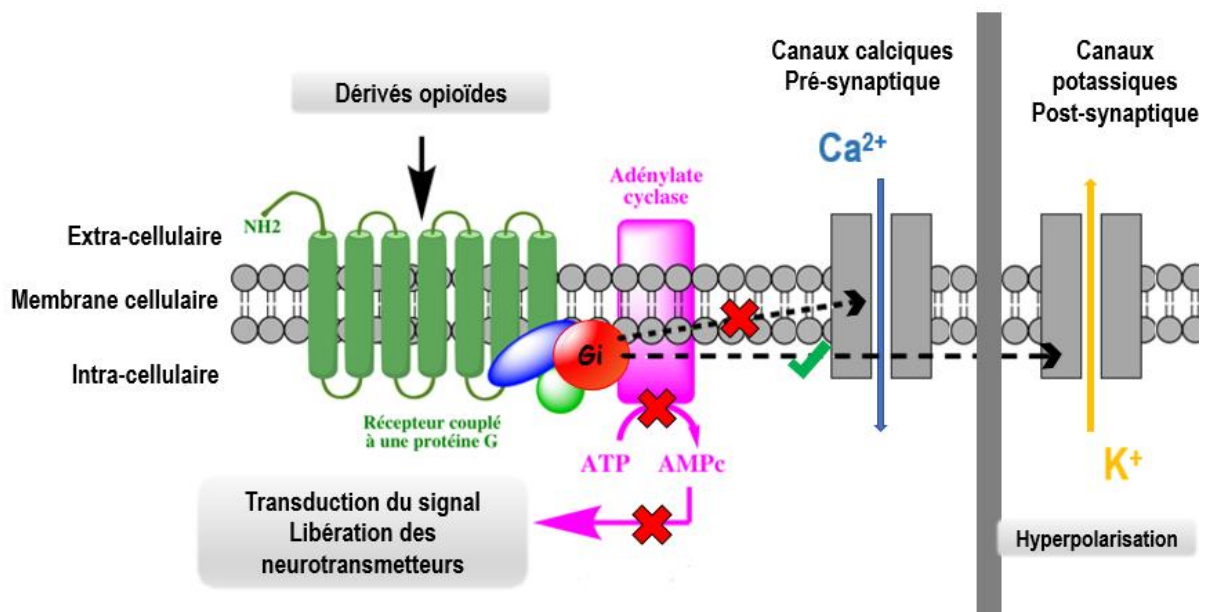
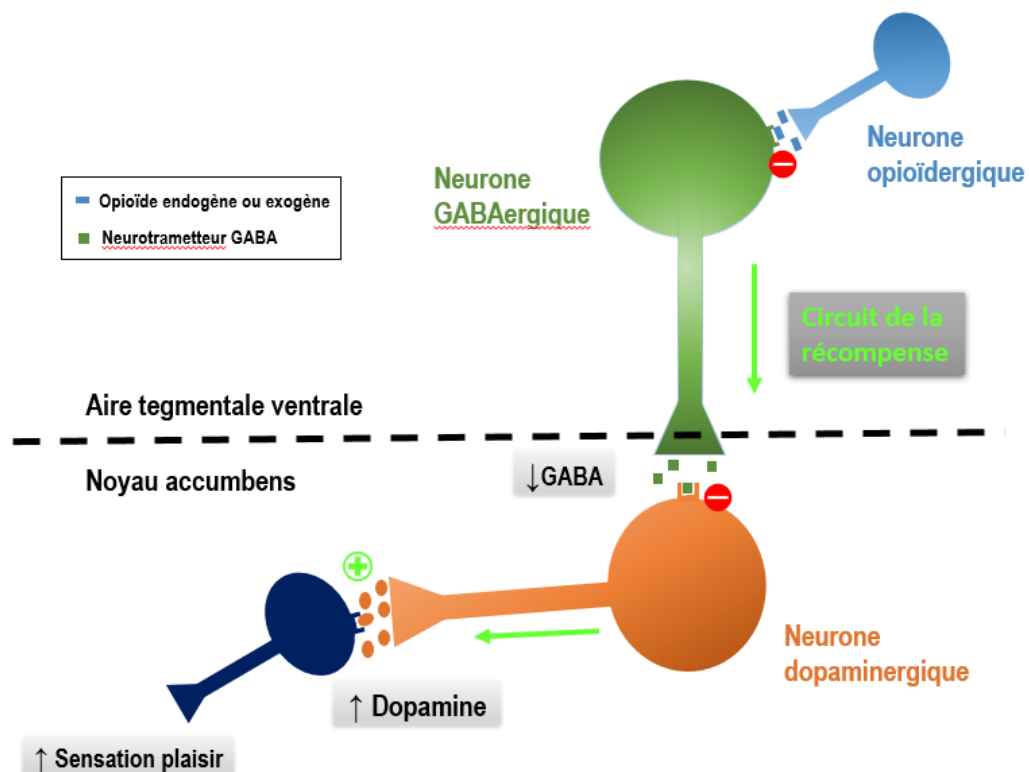


Figure 9 - Schéma de la conséquence de l'activation d'un RCPG par un agoniste opioïde

La baisse d'excitabilité des neurones, conséquence de l'activation des RCPG par les opioïdes, serait à l'origine de l'effet euphorisant ressenti lors de la prise des opiacés. Cependant cet effet euphorisant implique également le système dopaminergique : les morphiniques provoquent, en se fixant à leurs récepteurs aux opioïdes, une inhibition des neurones GABAergiques et donc une diminution du GABA (neuromédiateur inhibiteur). Or le GABA a théoriquement un rétrocontrôle négatif sur la libération de dopamine<sup>11</sup> dans le « circuit de la récompense ». En conséquence, il y a une désinhibition des neurones dopaminergiques, la production de dopamine augmente et la sensation de plaisir avec.



<sup>11</sup> Dopamine : principal neurotransmetteur impliqué dans le circuit de la récompense ; joue un rôle dans la régulation des états émotionnels comme le plaisir et l'excitation, dans le contrôle moteur, l'attention, la motivation, le sommeil, la mémoire, la cognition...

## II.6. Effets pharmacologiques et effets indésirables des antalgiques opioïdes [27] [28]

Les agonistes opioïdes qu'ils soient faibles ou forts agissent sur les mêmes types de récepteurs et ont les mêmes types d'effets indésirables. Ils affectent un large éventail de systèmes physiologiques : l'hétérogénéité de ces effets dépend de la localisation des récepteurs aux opioïdes. Ils ont des effets biologiques centraux et périphériques, qui varient à court terme ou à long terme, et qui peuvent être bénéfiques ou néfastes.

### II.6.a. Effets centraux

- **Analgsie** : par leur action sur le système nerveux central, les antalgiques opioïdes ont pour effet thérapeutique une analgsie (sans perte de conscience) dose-dépendante. Les agonistes morphiniques modifient la sensation douloureuse en augmentant le seuil de perception de la douleur ;
- **Nausées et vomissements** : ils sont dus à une stimulation du centre du vomissement (appelé aussi zone gâchette chémoréceptrice ou chemoreceptor trigger zone (CTZ)). Les nausées sont très fréquentes mais on assiste plus rarement à des vomissements. Il est nécessaire de co-prescrire des antiémétiques antagonistes dopaminergiques (ou anti-D2) comme le dompéridone (Motilium®) ;
- **Sédation** : somnolence, étourdissements (en particulier chez les personnes âgées). Pour limiter cet effet, il convient d'augmenter progressivement les doses administrées ;
- **Dépression respiratoire** : les opioïdes ont une action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Elle est présente même à faible dose et s'explique par une diminution de la sensibilité des centres respiratoires à la  $p\text{CO}_2$  (pression partielle de dioxyde de carbone). La dépression respiratoire est un prodrome du surdosage en opioïdes, elle s'intensifie lorsque la dose augmente. Elle est le principal motif de décès par intoxication aux opioïdes ;
- **Myosis** : La constriction de la pupille est due à une excitation du nerf parasymphatique qui l'innerve. Elle persiste même à l'obscurité ;
- **Convulsions** : notamment pour le tramadol ;
- **Action antitussive** : les dérivés opioïdes dépriment le réflexe de la toux ;
- **Action psychodysleptique** : les opioïdes sont des dépresseur du SNC, état confusionnel, hallucinations ; **Euphorie** ; Céphalées... ;
- **Action sur la fonction neuroendocrine** : les agonistes opioïdes agissent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en diminuant la sécrétion de LH (Hormone lutéinisante), de FSH

(Hormone folliculostimulante) et d'ACTH (hormone corticotrope) ; et en augmentant la sécrétion de prolactine et d'hormones de croissance ;

- **Action sur le système immunitaire** : les morphinomimétiques inhibent la prolifération lymphocytaire, la réaction cytotoxique ainsi que la réponse humorale mais stimulent par exemple la production de monoxyde d'azote par les macrophages. [29]

### *II.6.b. Effets périphériques*

- **Action sur le système digestif** : une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique et du péristaltisme digestif (gastrique et intestinal) sont à l'origine d'une diminution de la vitesse de vidange gastrique et donc de **constipation**. C'est un des effets indésirables les plus fréquents. Il est conseillé de boire au moins 1,5 L par jour pour prévenir la constipation et si besoin d'avoir recours à des laxatifs osmotiques comme les macrogols (Forlax®) ;

- **Troubles cardiovasculaires** : hypotension orthostatique et vertiges chez le sujet debout ; bradycardie ;

- **Rétention urinaire** : les antalgiques opioïdes augmentent le tonus au niveau des sphincters des muscles lisses ; ils ont un effet spasmogène également sur les voies biliaires et les uretères ;

- **Réactions allergiques** : libération d'histamine par les mastocytes et vasodilatation périphérique avec flush, prurit, rash, œdème, bronchoconstriction...

## **II.7. Toxicologie**

### *I.1.a. Toxicité aigüe [23]*

#### *(a) Symptômes de l'intoxication aigüe*

L'utilisation médicale ou illicite des opioïdes peut engendrer des états d'intoxication aigüe (aussi appelée overdose) qui peuvent se révéler sévères voire critiques et avoir de lourdes conséquences allant jusqu'au décès. Elle peut être volontaire (mésusage en médecine ou chez les toxicomanes) ou accidentelle (erreur d'administration ou de posologie (surdosage), ou encore ingestion accidentelle par un enfant).

La triade classique du toxidrome<sup>12</sup> [30] de l'intoxication aigüe aux morphinomimétiques regroupe :

- **La dépression respiratoire** : c'est le signe prédominant et quasi-pathognomonique de cette intoxication. Elle est la première cause de décès par intoxication aux opioïdes. Les

---

<sup>12</sup> Toxidrome : Ensemble de symptômes et de signes orientant l'examen clinique vers une intoxication.

récepteurs aux opioïdes du tronc cérébral, en association avec le système dopaminergique modulent les réponses respiratoires à l'hypercapnie et à l'hypoxémie : cela provoque une diminution de la fréquence (bradypnée) et de l'amplitude respiratoire avec une perte du contrôle volontaire de la respiration allant jusqu'à l'apnée. Ce phénomène est accompagné d'une perturbation du rythme cardiaque (bradycardie) avec hypotension artérielle ainsi que d'une dépression des centres de la toux engendrant un encombrement bronchique. A dose létale, on assiste à terme à un arrêt cardio-respiratoire. [31]

- L'**altération de l'état de conscience** allant jusqu'au coma profond, calme, hypotonique et hyporéflexique ; la dépression respiratoire contribue en partie à l'altération de l'état de conscience par rétention de CO<sub>2</sub>.

- Un **myosis punctiforme** : les récepteurs opioïdes situés sur le nerf oculomoteur contrôlent la constriction pupillaire. On parle de myosis serré « en tête d'épingle », bilatéral et non réactif.

Ces signes sont souvent accompagnés par des vomissements, de la constipation, de l'hypothermie et une rhabdomyolyse.

L'ensemble de ces symptômes constitue le syndrome opioïde (SO).

#### (b) Prise en charge intoxication aigue

Elle nécessite une prise en charge immédiate par des professionnels de santé et repose sur 3 axes de prise en charge que sont le traitement évacuateur, symptomatique et spécifique.

1) Traitement évacuateur pour lutter contre la dépression respiratoire :

- Libération des voies aériennes et intubation si nécessaire
- Oxygénation à haut débit

2) Traitement symptomatique :

- Réanimation en cas d'arrêt cardio-respiratoire
- Réchauffement pour lutter contre l'hypothermie

3) Traitement spécifique :

- Administration de l'antidote : Naloxone

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique et compétitif des récepteurs aux morphiniques. L'antidote a une affinité pour les récepteurs opioïdes jusqu'à 30 fois supérieure à celle de la morphine. Il déplace donc les agonistes et s'oppose aux effets déresseurs des opioïdes : administré rapidement il peut rétablir une respiration normale chez la personne intoxiquée. Il existe trois modes d'administration de la naloxone : [32] [33]

- La forme injectable **Narcan®** (0,4mg/ml)

C'est la forme la plus ancienne et réservée aux professionnels de santé (hospitaliers et préhospitaliers). Elle peut être administrée par voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC). Elle a un délai d'action extrêmement rapide (de 30 secondes à 3 minutes selon la voie) mais une durée d'action assez brève (maximum 3 heures) n'excluant pas un retour à l'état d'urgence vitale.

- La solution pour pulvérisation nasale **Nalscue®** (0,9mg/0,1ml)
- La forme auto-injectable en intramusculaire **Prenoxad®** (0,91mg/ml)

La forme Narcan® est disponible sur le marché depuis 1977. Les formes Nalscue® (Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2018) et Prenoxad® (AMM en 2018, révisée en 2019) ont été développées dans le but d'optimiser la prise en charge d'une overdose en réduisant le délai de prise en charge par l'administration de la dose par la population elle-même, y compris en cas de doute sur l'origine.

En effet, on estime que dans 70 à 80% des cas, les overdoses se produisent en présence d'une tierce personne en mesure d'agir. [33] Les patients et l'entourage reçoivent des instructions et des formations pour une prise en charge pertinente, lors de la prescription et de la délivrance de ces médicaments. Ils reçoivent également une « carte patient ».

Les formes Nalscue® et Prenoxad® sont actuellement disponibles dans les établissements de santé, dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et en Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) ; le Prenoxad® est également disponible en officine sans ordonnance, cependant il est encore peu connu et les pharmaciens doivent le commander directement au laboratoire car il n'est pas référencé par les grossistes. [34] Le laboratoire INDIVIOR devrait néanmoins mettre fin à la commercialisation du kit de Nalscue® d'ici la fin 2020 (date de péremption des kits déjà produits), faute d'un accord sur le prix du médicament entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). [36]

Un kit de Nalscue® est constitué de 4 pulvérisateurs à usage unique (soit 2 doses, 1 dose équivalent à 1 pulvérisation dans chaque narine, soit 1 pulvérisateur par narine) et permet la délivrance maximum de 2 doses.

Procédure à suivre concernant l'administration de Nalscue® : [35]



*Figure 11 - Solution pour pulvérisation nasale Nalscue® Indivior France*

L'essentiel de la prise en charge par un tiers repose sur l'avertissement immédiat des secours via le 15 ou le 112, puis sur la prise en charge de la dépression respiratoire qui conditionne le pronostic.

Il faut administrer la naloxone après avoir allonger la personne sur le dos et libérer ses voies aériennes. L'emballage de Nalscue® contient deux fois deux pulvérisateurs (soit deux doses de 1,8mg de naloxone ; un pulvérisateur à usage unique dans chaque narine équivaut à une dose). Noter l'heure d'administration ; une seconde dose doit être administrée 3 à 5 minutes après en cas d'échec de la première (la fréquence respiratoire minimale du patient doit être de 10 à 12 respirations par minutes sans assistance).

Si la personne respire seule, il faut la placer en position latérale de sécurité (PLS) en attendant les secours. Sinon il faut lui porter assistance respiratoire en effectuant les gestes de premiers secours. Quoi qu'il en soit, il est indispensable de garder le patient sous surveillance : la durée d'action de l'antidote étant plus courte que celle de la plupart du ou des opioïde(s) responsable(s) de l'intoxication, le risque de résurgence est possible.

Un kit de Prenoxad® est constitué d'une seringue préremplie de 5 doses graduées, de 2 aiguilles et d'une notice d'utilisation ; et permet la délivrance de 5 doses maximum. Le Prenoxad® est facturé 23 euros et est remboursé à 65% sur prescription.



Procédure à suivre concernant l'administration de Prenoxad® : [37]



*Figure 12 - Solution injectable en seringue préremplie Prenoxad® laboratoires Ethypharm*

En cas d'overdose, il convient de prévenir immédiatement les secours via le 15 ou le 112, puis de prendre en charge la dépression respiratoire du patient.

Il faut dans un premier temps allonger le patient sur le dos, et assembler la seringue de Prenoxad®. On procède ensuite à l'injection de la première dose en intramusculaire (c'est-à-dire en introduisant l'aiguille dans le muscle extérieur de la cuisse à 90°). La seringue préremplie contient 5 doses graduées ; l'intervalle entre deux lignes noires correspond à une dose. Il ne faut surtout pas injecter la totalité de la seringue en une seule fois. Noter l'heure d'administration. Si l'état du patient ne s'améliore pas au bout de 2 à 3 minutes, il faut injecter une nouvelle dose de Prenoxad®, et ainsi de suite tant que cela s'avère nécessaire.

Une fois que le patient respire sans assistance (c'est-à-dire que sa fréquence respiratoire minimale se situe entre 10 et 12 respirations par minute), il faut le mettre en PLS jusqu'à l'arrivée des secours. Sinon il faut lui porter assistance respiratoire en effectuant les gestes de premiers secours. Dans tous les cas, il est indispensable de surveiller assidument l'état du patient : la durée d'action de l'antidote étant plus courte que celle de la plupart du ou des opioïde(s) responsable(s) de l'intoxication, le risque de résurgence est possible.

Il est important de rappeler au patient et à son entourage, que dans les deux cas précédents, l'administration de ces deux formes de naloxone ne se substitue pas à des soins médicaux complets et à une surveillance dans une structure médicalisée.

L'administration de la naloxone peut provoquer des effets indésirables :

- Nausées et vomissements à fortes doses ;
- Agitation voire Agressivité (à laquelle le soignant doit s'attendre et savoir y faire face) ;

- Possible syndrome de sevrage aigu chez les patients en état de dépendance aux opiacés.

Cependant, les effets indésirables de la naloxone sont minimes comparés à son bénéfice en cas d'intoxication aiguë. Une balance bénéfices / risques si positive, que ces derniers ne doivent en aucun cas remettre en cause l'administration de la naloxone.

### *1.1.b. Toxicité chronique*

#### *(a) Symptômes de l'intoxication chronique*

Les opioïdes ont un fort potentiel toxicomanogène. Leur administration à long terme génère différents phénomènes liés à l'addiction tels que la tolérance, la dépendance (surtout physique mais également psychique), et un syndrome de sevrage à l'arrêt. [Cf *PREMIERE PARTIE - III. Pharmacodépendance*] Généralement ces événements sont accompagnés de troubles neuropsychologiques (anorexie, insomnie) et cognitifs ; de phénomènes d'isolement, de désocialisation et de paupérisation.

L'administration chronique de ces substances laisse également place à une baisse de l'immunité qui engendre des complications telles que les infections locales ou encore les candidoses. On s'expose aussi au risque de contamination par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et le VHC (Virus de l'Hépatite C) lors d'échanges de seringues lorsque l'opioïde est injecté.

#### *(b) Prise en charge intoxication chronique [39] [40]*

La prise en charge se doit d'être multidisciplinaire, alliant traitement médicamenteux, aide psychologique et accompagnement social. Si antérieurement, la prise en charge d'une toxicomanie (qu'elle soit médicamenteuse ou non) reposait sur le principe de l'abstinence ; aujourd'hui, la prise en charge du patient addict repose sur une démarche de réduction des risques (notamment les risques d'accidents, de surdoses, de contaminations, les risques psychiatriques, sociaux et judiciaires). [39]

La prise en charge médicamenteuse passe par les médicaments de substitution des opiacés (MSO). Leur utilisation vise à améliorer l'état de santé des dépendants aux opiacés et leur insertion sociale ; à réduire la consommation problématique des opioïdes et si possible à la stopper. Les MSO ayant une AMM en France, en 2020, sont la méthadone et la buprénorphine. [42]

Tableau 4 - Médicaments de substitution aux opiacés disponibles en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Voie administration	Dosage
<b>Méthadone</b>	METHADONE AP-HP	Orale (gélules)	1 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg
<b>Méthadone</b>	METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP	Orale (sirop en récipient unidose)	1,33 mg/ml (usage hospitalier); 5 mg/3,75 ml; 10 mg/7,5 ml; 20 mg/15 ml; 40 mg/15 ml; 60 mg/15 ml
<b>Buprénorphine</b>	SUBUTEX	Sublingual	0,4 mg; 1 mg; 2 mg; 4 mg; 6 mg; 8 mg
<b>Buprénorphine</b>	BUPRENORPHINE ARROW; BIOGARAN; CRISTERS; EG; MYLAN; SANDOZ; TEVA	Sublingual	0,4 mg; 2 mg; 8 mg
<b>Buprénorphine</b>	OROBUPRE	Lyophilisat oral	2 mg; 8 mg
<b>Buprénorphine + Naloxone</b>	SUBOXONE	Sublingual	2 mg/0,5 mg; 8 mg/2 mg
<b>Buprénorphine + Naloxone</b>	BUPRENORPHINE/NALOXONE ARROW; MYLAN;	Sublingual	2 mg/0,5 mg; 4 mg/1 mg; 8 mg/2 mg

Selon les monographies VIDAL® :

- La méthadone s'administre par voie orale, sous forme de sirop ou gélules. Elle nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement.

- La buprénorphine s'administre par voie sublinguale. La buprénorphine existe sous plusieurs formes : buprénorphine haut dosage (BHD) seule (SUBUTEX® comprimés sublinguaux ou OROBUPRE® lyophilisats oraux) ou en association avec la naloxone (SUBOXONE® comprimés sublinguaux). Sa dose maximale efficace est de 16 mg / jour.

Elles sont réservées à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15ans.

Les MSO sont soumis à des conditions de prescription et de délivrance qui peuvent différer ; elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 - Conditions de prescription et de délivrance des MSO

	Méthadone	BHD	BHD + Naloxone
Liste	Stupéfiant	Liste I « assimilés stupéfiants »	
Prescription	Initiale hospitalière, réservée aux CSAPA, CSST et ES	Par tout médecin	
Délivrance	Règle des 14 jours pour la forme sirop <sup>13</sup> Règle des 28 jours pour les gélules	Règle des 28 jours	
Fractionnement	Obligatoire, de 7 jours maximum, sauf mention contraire du prescripteur « délivrance en une seule fois »		
Renouvellement	Interdit*		
Chevauchement	Interdit, sauf mention contraire du prescripteur		
Ordonnance	Sécurisée <sup>14</sup>		
Délai présentation ordonnance	Oui, 3 jours	3 mois	
Délai de carence	Oui, déconditionnement obligatoire si délai dépassé	Absence	
Nom du pharmacien sur l'ordonnance	Obligatoire**		
Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient		Obligatoire, en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient	
Justificatif d'identité		Obligatoire	
Conservation de l'ordonnance	3 ans		
Posologie et dosage	Obligatoire, en toutes lettres		

\*L'ordonnance de délégation est obligatoirement jointe à la nouvelle lors des délivrances suivantes

\*\*Conditionne la prise en charge par l'Assurance maladie

Le problème avec la buprénorphine seule est son détournement par voie IV : outre le risque de contamination virale, le mésusage par voie IV majore le risque de surdosage et donc de dépression respiratoire, et entraîne des complications locales et systémiques. L'association avec la naloxone est destinée à empêcher l'utilisation par voie IV : en effet, la naloxone n'est pas

<sup>13</sup> Article L. 5121-8 du CSP ;

<sup>14</sup> Spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

absorbée par voie sublinguale, mais lorsqu'elle est injectée, elle bloque les récepteurs aux opioïdes, annulant ainsi l'effet « shoot » des opioïdes.

L'état des lieux des traitements de substitution aux opioïdes (TSO) est établi chaque année par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) : la BHD seule représente 61% des délivrances de TSO à l'officine contre 38% pour la méthadone.

### III. Pharmacodépendance

#### III.1. Quelques définitions

- **Pharmacodépendance** : phénomène de dépendance vis-à-vis d'un médicament défini par l'OMS comme étant un « état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments »<sup>15</sup>.

- **Dépendance** ou **Addiction** : Le National Institute of Drug Abuse (NIDA) est l'institut nord-américain en ce qui concerne les drogues. Il définit l'addiction comme étant une « affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ».

- **Tolérance** ou **Accoutumance** : nécessité d'augmenter la dose de médicament et/ou d'en rapprocher les prises pour obtenir un effet qualitativement aussi important qu'avec la dose initialement administrée.

- **Abus** : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou de plusieurs substances avec des conséquences préjudiciables pour la santé physique et mentale.<sup>16</sup> L'abus médicamenteux consiste en la consommation du médicament en quantité supérieure à la posologie maximale recommandée et/ou pendant une durée plus longue que recommandée.

- **Mésusage** : Utilisation qui ne respecte pas les règles de bon usage définies par l'AMM et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

#### III.2. Tolérance

La tolérance résulte d'une exposition prolongée aux opioïdes. Cela provoque des adaptations au niveau neuronal, dans la cascade de signalisation. On assiste par exemple à une

---

<sup>15</sup> Définition issue de la série de rapports techniques de l'OMS n°407, seizième rapport, 1969, Genève ;

<sup>16</sup> CSP Article R.5279-1, 31 mars 99.

modification du nombre (internalisation et séquestration) ou de la sensibilité (désensibilisation) des récepteurs morphiniques.

Cela entraîne, à long terme, le sentiment que le médicament perd de son efficacité et qu'une dose accrue est nécessaire pour produire la même réponse que la dose initialement prise. Il se peut aussi que l'on en vienne à rapprocher les prises pour atteindre à nouveau le seuil.

### III.3. Dépendances [39]

L'addiction est le terme communément employé pour parler de dépendance. Le diagnostic de la dépendance est complexe ; on parle de syndrome de dépendance pour qualifier l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques engendrés par la consommation chronique d'une ou de plusieurs substances psychoactives.

La prescription de médicaments opioïdes doit donc se faire en fonction d'une balance bénéfices / risques car même en prescrivant dans le respect des RCP, une dépendance est possible. En effet, la dépendance ne dépend pas seulement d'une grande exposition à la substance, mais de nombreux facteurs favorisant liés au médicament, à l'individu lui-même ainsi qu'à son environnement. C'est ce que l'OMS résumait autrefois sous le terme de « dépendance sans abus ».

Devant l'évolution constante de la définition de dépendance, deux méthodes de diagnostic s'affrontent :

- Les critères du « Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders » (DSM-5)<sup>17</sup>
- Les critères de la « Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes » (CIM-10)<sup>18</sup>.

---

<sup>17</sup> 5<sup>ème</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) ;

<sup>18</sup> 10<sup>ème</sup> révision de la Classification internationale des maladies de l'OMS.

### **Critères internationaux DSM-5 [40]**

« L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- Besoin impérieux et irréprensible de consommer la substance ou de jouer (craving) ;
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de la 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

Présence de 2 à 3 critères : addiction légère

Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée

Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère. »

### **Critères de dépendance CIM-10** [40]

« Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de 12 mois :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- Altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation ;
- Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ;
- Préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- Poursuite de la consommation de la substance psychoactive malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être. »

En fait on peut distinguer deux composantes dans la dépendance : la dépendance physique et la dépendance psychique.

#### *III.3.a. Dépendance physique*

La dépendance est un phénomène d'adaptation cérébrale à une consommation prolongée avec une installation progressive. L'administration à long terme des opioïdes va provoquer un processus de dépendance qui s'axe autour de plusieurs modifications électrochimiques :



- Implication du système dopaminergique : augmentation de la quantité de dopamine (aussi appelée « molécule du plaisir ») libérée dans le « circuit de la récompense » ;
- Implication du système sérotoninergique : augmentation de la libération de sérotonine ;
- Activation répétée des récepteurs opioïdes ;
- Diminution de la production naturelle d'endorphines : la sensation de plaisir est obtenue majoritairement par la substance exogène ;
- Modification de la plasticité synaptique<sup>19</sup>.

Ainsi on a une activation artificielle du circuit de la récompense : c'est le renforcement positif. Toutes ces modifications cérébrales produisent des sensations désagréables, que seule la substance opioïde exogène pourra soulager, poussant ainsi le dépendant à consommer de nouveau : c'est le renforcement négatif.

Par ailleurs, la diminution de la plasticité synaptique rend le souvenir de l'expérience de consommation plus agréable que ce qu'il ne l'a été en réalité. On remarque par ailleurs que douleur et dépendance ont des voies physiologiques communes au niveau cérébral.

En l'absence de consommation de l'opioïde, l'organisme se retrouve dans un état de manque qui s'accompagne de symptômes physiques : c'est le syndrome de sevrage.

### *III.3.b. Dépendance psychique*

La dépendance psychique se caractérise par un état de manque qui engendre une sensation générale désagréable, une sorte de malaise intérieur.

Il existe une sorte d'apprentissage pavlovien lors de la prise régulière de l'opioïde : des stimuli répétitifs, physiologiques et environnementaux (comme un moment, un lieu, une odeur), s'associent à la consommation de la substance et qui conditionnent, à eux seuls, le pouvoir d'activer le « craving » (défini dans la CIM-10 comme étant un désir puissant et/ou compulsif de consommer la substance psychoactive).

Ainsi la dépendance psychique repose beaucoup sur l'individu (habitudes, états affectifs, style de vie par exemple) et sur son environnement. Elle dure ordinairement beaucoup plus longtemps que la dépendance physique ; et peut provoquer des rechutes à long terme par la seule mise en contact du patient avec l'environnement ou l'habitude associée à sa consommation.

---

<sup>19</sup> Plasticité synaptique : Capacité d'une synapse à modifier sa transmission en fonction des événements.

### III.3.c. Pseudo-addiction

L'addiction et la pseudo-addiction sont difficiles à distinguer car les comportements qui en ressortent sont très proches : troubles du sommeil, stress, troubles fonctionnels, dépression, anxiété, problèmes physiques... La différence entre un patient dépendant et un pseudo-addict tient à la raison de la motivation à consommer. Le pseudo-addict consommera dans l'espoir de contrôler sa douleur, tandis que le dépendant consommera pour retrouver des effets autre que le soulagement de sa douleur (bien être, euphorie...).

La notion de pseudo-addiction est importante car elle a joué un rôle dans la politique de commercialisation de l'Oxycontin® par Purdue Pharma. [Voir *TROISIEME PARTIE. IV.1. Publicité pour les médicaments sur ordonnance*]

### III.4. Sevrage

La réaction physiologique de l'organisme due au phénomène de dépendance physique engendre un syndrome de sevrage : c'est un malaise physique général avec un faisceau de symptômes qui s'opposent généralement à ceux d'une intoxication aiguë.

Les signes du syndrome de sevrage aux opioïdes sont :

- Troubles neurologiques : nervosité, anxiété, irritabilité, agitation, instabilité psychomotrice
- Troubles digestifs : diarrhées, nausées et vomissements, crampes d'estomac, amaigrissement
- Douleurs musculaires, faiblesse, fièvre
- Rhinite et éternuements, démangeaisons, larmoiement, rhinorrhée, bâillements
- Mydriase, photophobie
- Hypersudation, frissons et tremblements
- Hallucinations, délires, insomnie
- Troubles cardio-respiratoires : tachycardie, hypertension artérielle, polypnée.

Les symptômes sont maximaux entre 24 et 72h puis diminuent progressivement en 7 à 15 jours. Un état de fatigue prolongé et de mal être peut persister durant plusieurs mois.

## IV. Conditions de délivrance des opioïdes

En France, la délivrance des médicaments dérivés opioïdes est particulièrement réglementée.

## IV.1. Délivrance des opioïdes liste I

Les morphiniques de palier 2 sont retrouvés majoritairement sous forme orale ou rectale. Leur délivrance n'est permise que sur présentation d'une ordonnance. L'ordonnance reste classique comme pour les autres médicaments de liste I : elle n'est pas sécurisée et sa durée de renouvellement maximale est fixée à **1 an**, ou à **3 mois** pour le tramadol. La délivrance n'est possible que pour 28 jours.

Tableau 6 - Dérivées des opioïdes classés liste I disponibles en officine en 2020

Spécialité	Forme pharmaceutique	Dosage
<b>Codéine + paracétamol</b>		
<b>ALGISEDAL</b>	Cp	<b>25</b> / 400 mg
<b>CODOLIPRANE</b>	Cp, cp effervescent, gélule	<b>20</b> / 400 mg ; <b>30</b> / 500 mg
<b>CLARADOL CODEINE</b>	Cp	<b>20</b> / 500 mg
<b>DAFALGAN CODEINE</b> , et génériques	Cp, cp effervescent	<b>30</b> / 500 mg
<b>KLIPAL CODEINE</b>	Cp	<b>25</b> / 300 mg ; <b>50</b> / 600 mg
<b>LINDILANE</b>	Cp	<b>25</b> / 400 mg
<b>Codéine + ibuprofène</b>		
<b>ANTARENE CODEINE</b>	Cp LI	<b>30</b> / 200 mg ; <b>60</b> / 400 mg
<b>Codéine + paracétamol + caféine</b>		
<b>PRONTALGINE</b> , et génériques	Cp LI	<b>20</b> / 400 / 50 mg
<b>Dihydrocodéine</b>		
<b>DICODIN</b>	Cp LP	<b>40</b> mg
<b>Opium (poudre d') + paracétamol + caféine</b>		
<b>LAMALINE</b>	Gélule, suppositoire	<b>10</b> / 300 / 30 mg ; <b>15</b> / 500 / 50 mg
<b>Opium (poudre d') + paracétamol</b>		
<b>IZALGI</b>	Gélule	<b>25</b> / 500 mg
<b>Tramadol</b>		
<b>CONTRAMAL</b> , et génériques	Cp, cp LP, solution buvable, injectable	<b>50</b> mg ; <b>100</b> mg ; <b>150</b> mg ; <b>200</b> mg ; <b>100</b> mg / ml ; <b>100</b> mg / 2 ml
<b>TOPALGIC</b> , et génériques	Cp, cp à LP, solution buvable, injectable	<b>50</b> mg ; <b>100</b> mg ; <b>150</b> mg ; <b>200</b> mg ; <b>100</b> mg / ml ; <b>100</b> mg / 2 ml
<b>TRAMADOL LAVOISIER</b>	Injectable	<b>50</b> mg / ml
<b>Tramadol + paracétamol</b>		
<b>IXPRIM</b> , et génériques	Cp, cp effervescent	<b>37.5</b> / 325 mg
<b>ZALDIAR</b> , et génériques	Cp	<b>37.5</b> / 325 mg
<b>Tramadol + dexkétoprofène</b>		
<b>SKUDEXUM</b>	Cp	<b>75</b> / 25 mg

Cp : comprimé

LP : Libération prolongée

LI : Libération immédiate

## IV.2. Délivrance des stupéfiants

Pour les stupéfiants, la prescription doit être effectuée sur une **ordonnance sécurisée**<sup>20</sup> et le prescripteur doit indiquer en toutes lettres<sup>21</sup> :

- Le nombre d'unités thérapeutiques par prise
- Le nombre de prises
- Le dosage de la spécialité.

La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder **28 jours** et peut être réduite (sauf mention expresse du prescripteur) à 14 voire 7 jours en fonction des substances : c'est le fractionnement. Il ne doit pas y avoir de chevauchement entre les ordonnances : c'est-à-dire qu'une nouvelle ordonnance ne peut être établie ou délivrée pendant la même période que l'ordonnance précédente (sauf mention expresse du prescripteur). L'ordonnance doit être présentée à l'officine dans les 3 jours qui suivent la date de prescription, auquel cas le pharmacien ne pourra délivrer que les jours restant et non l'intégralité de la durée de prescription. Une copie de l'ordonnance doit être conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

Tableau 7 - Conditions de délivrance des opioïdes classées comme stupéfiants disponibles en officine en 2020

Spécialité	Forme pharmaceutique	Dosage	Durée maximale de prescription	Délivrance fractionnée obligatoire*
<b>Fentanyl</b>				
<b>ABSTRAL</b> , et génériques	Cp sublingual	100 µg ; 200 µg ; 300 µg ; 400 µg ; 600 µg ; 800 µg	28 jours	7 jours
<b>ACTIQ</b>	Cp avec applicateur buccal	200 µg ; 400 µg ; 600 µg ; 800 µg ; 1200 µg ; 1600 µg	28 jours	7 jours
<b>BREAKYL</b>	Film orodispersible	200 µg ; 400 µg	28 jours	7 jours
<b>DUROGESIC</b> , et génériques	Dispositif transdermique	12 µg ; 25 µg ; 50 µg ; 75 µg ; 100 µg	28 jours	14 jours
<b>EFFENTORA</b> , et génériques	Cp gingival	100 µg ; 200 µg ; 400 µg ;	28 jours	7 jours

<sup>20</sup> Article R.5132-5 du CSP ;

<sup>21</sup> Article R.5132-29 du CSP.

		600 µg ; 800 µg		
<b>INSTANYL</b>	Solution pour pulvérisation nasale	50 µg ; 100 µg ; 200 µg	28 jours	7 jours
<b>MATRIFEN</b>	Dispositif transdermique	12 µg ; 25 µg ; 50 µg ; 75 µg ; 100 µg	28 jours	14 jours
<b>PECFENT</b>	Solution pour pulvérisation nasale	100 µg ; 400 µg	28 jours	7 jours
<b>RECIVIT</b>	Cp sublingual	133 µg ; 267 µg ; 400 µg ; 533 µg ; 800 µg	28 jours	7 jours
<b>Hydromorphone</b>				
<b>SOPHIDONE LP</b>	Gélule LP	4 mg ; 8 mg ; 16 mg ; 24 mg	28 jours	non
<b>Méthadone</b>				
<b>METHADONE AP-HP</b>	Gélule	1 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg	28 jours	7 jours
<b>METHADONE AP-HP / METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP</b>	Sirop	5 mg / 3.75 ml ; 10 mg / 7.5 ml ; 20 mg / 15 ml ; 40 mg / 15 ml ; 60 mg / 15 ml	14 jours	7 jours
<b>Morphine</b>				
<b>ACTISKENAN</b>	Gélule	5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 30 mg	28 jours	non
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT / COOPER / LAVOISIER / RENAUDIN</b>	Solution injectable sans système actif pour perfusion	0.1 mg / ml ; 1 mg / ml ; 10 mg / ml ; 20 mg / ml ; 40 mg / ml	7 jours	non
	Solution injectable avec systèmes actifs pour perfusion		28 jours	non
<b>MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER</b>	Solution injectable sans système actif pour perfusion	1 mg / ml ; 50 mg / ml	7 jours	non

	Solution injectable avec systèmes actifs pour perfusion		28 jours	non
<b>MOSCONTIN</b>	Cp LP	10 mg ; 30 mg ; 60 mg ; 100 mg ; 200 mg	28 jours	non
<b>ORAMORPH</b>	Solution buvable	10 mg / 5 ml ; 30 mg / 5 ml ; 100 mg / 5 ml ; 20 mg / 1 ml	28 jours	non
<b>SEVREDOL</b>	Cp	10 mg ; 20 mg	28 jours	non
<b>SKENAN LP</b>	Gélule LP	10 mg ; 30 mg ; 60 mg ; 100 mg ; 200 mg	28 jours	non
<b>Oxycodone</b>				
<b>OXYCONTIN LP</b>	Cp LP	5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 20 mg ; 30 mg ; 40 mg ; 60 mg ; 80 mg ; 120 mg	28 jours	non
<b>OXYNORM</b> , et génériques	Gélule	5 mg ; 10 mg ; 20 mg	28 jours	non
<b>OXYNORM</b> , et génériques	Solution injectable sans système actif pour perfusion	10 mg / ml ; 50 mg / ml	7 jours	non
	Solution injectable avec systèmes actifs pour perfusion		28 jours	non
<b>OXYNORMORO</b>	Cp orodispersible	5 mg ; 10 mg ; 20 mg	28 jours	non
<b>Tapentadol</b>				
<b>PALEXIA</b>	Cp, cp LP	25 mg ; 50 mg ; 75 mg ; 100 mg ; 150 mg ; 200 mg ; 250 mg	28 jours	non

\*sauf mention expresse contraire du prescripteur

Cas particulier : la Buprénorphine (TEMGESIC®, comprimé sublingual, 0.2 mg) est classée sur liste 1 mais doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée.

# DEUXIEME PARTIE : LA DOULEUR

## I. Généralités sur la douleur

Selon l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la douleur est considérée comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ».

Une douleur est multifactorielle et regroupe quatre composantes : cognitivo-comportementale, motivo-affective, sensori-discriminative et nociceptive.

### I.1. Pharmacologie de la douleur

La douleur est une interprétation subjective d'une sensation nociceptive. La nociception (du latin « nocere » : nuire) est une fonction défensive du corps qui joue le rôle d'alarme. Il s'agit de l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'action de différents récepteurs situés dans la peau, les viscères, les muscles... La nociception va déclencher des réponses réflexes comportementales dont le but est d'en supprimer la cause et d'en limiter les conséquences.

La transmission de la douleur passe par plusieurs étapes : transduction, transmission, intégration et modulation.

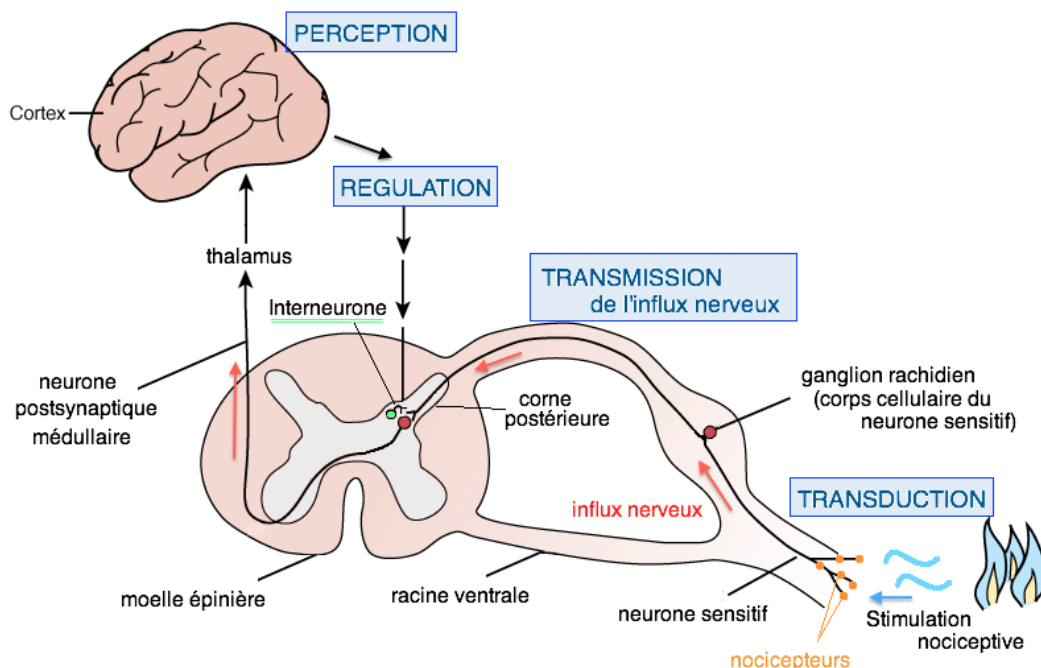


Figure 13 - Transmission du message douloureux : de la transduction à la modulation.



### *1.1.a. Transduction au niveau des nocicepteurs*

Un traumatisme localisé sur la peau, les viscères ou les muscles va engendrer la libération de substances algogènes qui vont se fixer à des récepteurs et provoquer leur excitation. L'objectif de cette transduction est de transformer ce stimulus en potentiel d'action s'il dépasse un seuil critique. Le message nociceptif est généré au niveau des nocicepteurs (RCPG de la même famille que les récepteurs aux opioïdes) par :

- Des stimuli mécaniques (mécanorécepteurs) ;
- Des stimuli thermiques (thermorécepteurs) ;
- Des stimuli chimiques (chémorecepteurs).

Les mécanorécepteurs se situent en terminaisons des fibres A $\delta$  (plus grosses et qui conduisent l'information rapidement) ; les stimuli mécaniques sont responsables d'une première douleur rapide et locale. Les nocicepteurs polymodaux se situent en terminaisons des fibres C (plus fines et qui conduisent l'information plus lentement) et sont responsables d'une douleur retardée, longue et diffuse.

Les nocicepteurs ont des caractéristiques communes :

- Un seuil d'action élevé : le potentiel d'action n'est déclenché que pour une stimulation intense ;
- Une intensité de stimulus codée en fréquence : la réponse augmente en même temps que l'intensité du stimulus ;
- Une capacité de sensibilisation : la répétition des stimuli entraîne un potentiel d'action même pour un seuil bas ;
- Une sommation temporelle et spatiale des stimuli.

### *1.1.b. Transmission de la douleur*

Le but de cette étape est de transmettre l'information au cortex cérébral. La transmission se fait via les fibres A $\delta$  et C par les neurones sensoriels primaires (appelés protoneurones) jusqu'à la moelle épinière. L'information est transmise aux neurones de second ordres (appelés deutoneurones) par libération au niveau de la synapse de neurotransmetteurs spécifiques de la douleur dits « excitateurs » comme la substance P ou encore le glutamate. Les neurones post-synaptiques vont transmettre l'information au cerveau via leurs prolongations, aussi appelées faisceaux.

### *1.1.c. Intégration supra-spinale*

Les faisceaux du neurone secondaire arrivent au thalamus qui filtre les informations reçues puis les projettent vers le cortex : c'est à ce moment que le message est intégré et qu'il y a une prise de conscience de la douleur.

La projection vers le cortex se fait sur plusieurs zones :

- La première localise la douleur (composante discriminative de la douleur) puis la transmet à son tour ;
- La seconde zone et les zones qui lui sont associées permettent un comportement adapté et la mémoire de la douleur (composante motivo-affective de la douleur).

Un message nerveux repart ensuite du cerveau via les faisceaux d'un neurone moteur, parcourt la moelle épinière et ressort via un nerf rachidien jusqu'à la zone périphérique. Les réactions peuvent alors être variées en fonction du stimulus initial.

### *1.1.d. Modulation : système de contrôle*

#### Contrôle inhibiteur descendant induit par stimulation nociceptive

En réponse à un stimulus douloureux intégré au niveau du cerveau, un message nerveux inhibiteur va repartir jusqu'en périphérie pour réguler la douleur. Au niveau de la synapse entre le neurone de premier ordre et celui de second ordre, il existe un interneurone qui sécrète des neurotransmetteurs dits « inhibiteurs » : les endomorphines libérées vont se fixer sur les récepteurs aux opioïdes. C'est ce phénomène qui permet de réguler le message de douleur.

La morphine agit à ce niveau en bloquant l'exocytose de la substance P.

Un stimulus intense dans une partie du corps inhibe les autres synapses non concernées : c'est-à-dire que dans le cas où il y a deux stimulations nociceptives appliquées sur deux régions corporelles différentes et distantes, le message véhiculé par le stimulus le plus faible est inhibé.

#### Contrôle segmentaire périphérique non douloureux = Théorie du Gate Control

Il s'agit là aussi de l'intervention d'un interneurone inhibiteur. Un message tactile, résultant du frottement de la zone douloureuse ou d'une stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), capté par des propriocepteurs, active la libération d'opioïdes endogènes par l'interneurone. Les opioïdes vont inhiber le neurone de second ordre.

#### Contrôle supra spinal associé à des facteurs psychologiques

Certains facteurs psychologiques (phénomènes attentionnels, hypnose, stress, effet placebo...) peuvent stimuler des neurones qui vont stimuler les interneurons inhibiteurs.

### *1.1.e. Problème de tolérance*

C'est la stimulation intense et prolongée des fibres qui va provoquer la chronicisation de la douleur : une stimulation prolongée des fibres C entraîne dans la synapse une stimulation répétitive des récepteur NMDA au glutamate. Cela engendre une sensibilisation et une restructuration neuronale grâce à la plasticité neuronale : l'inflammation entraîne la douleur, mais la douleur entraîne l'inflammation. C'est ce qui explique la nécessité de soulager une douleur aiguë pour éviter ce phénomène.

## *1.2. Types de douleurs [46]*

Il existe différents types de douleurs (selon leurs mécanismes physiopathologiques, leurs durées, la pathologie) souvent intriqués.

Selon la durée, on distingue la douleur :

- Aiguë : banale, quotidienne, efficace et contrôlée, caractérisée par un début soudain et une durée limitée ;
- Chronique : dont la durée est supérieure à 3 mois, continue ou intermittente, pathologique et dérégulée.

### *1.2.a. Douleur par excès de nociception*

La douleur par excès de stimulation nociceptive est la plus courante. Elle traduit une excitation anormale des nocicepteurs sans réelle atteinte anatomique du nerf auquel ils sont rattachés. Une réaction locale provoque une libération de substances algogènes et, une fois le signal intégré au niveau du cortex cérébral, renvoie un message douloureux et auto-entretiennent la douleur.

La douleur par excès de nociception peut être aiguë ou chronique. Ce type de douleur est d'origine périphérique et rassemble notamment :

- Des douleurs aiguës dues à une blessure (traumatisme, brûlure, infection...) ;
- Des douleurs de types cancéreuses ;
- Des douleurs chroniques dues à une inflammation (arthrose, polyarthrite rhumatoïde...).

Ces douleurs répondent notamment au traitement par antalgiques opioïdes.

### *1.2.b. Douleur neuropathique (ou neurogène)*

La douleur neuropathique est une douleur, sans stimuli nociceptifs, secondaire à une lésion soit du système nerveux périphérique (SNP) (comme les nerfs) soit du système nerveux central (SNC) (comme la moelle, le tronc cérébral, l'encéphale...).

Les douleurs neuropathiques sont ressenties surtout au niveau cutané, où la sensibilité est altérée. Elle se traduit par des démangeaisons, des fourmillements, des picotements ou encore des douleurs comme des brûlures ou des petites décharges électriques. On retrouve, par exemple, dans cette catégorie :

- Des douleurs neuropathiques diabétiques ;
- Des douleurs post-zostériennes ;
- Des douleurs dues à l'amputation d'un membre.

Ces douleurs ne répondent pas aux traitements par antalgiques classiques, mais peuvent être calmées par des traitements anti-dépresseurs ou antiépileptiques.

### *1.2.c. Douleur psychogène*

La douleur psychogène est la douleur dont la sémiologie est la plus atypique. Le SNC produit une hyperalgésie<sup>22</sup> ou une allodynie<sup>23</sup>. L'examen clinique et les examens biologiques sont normaux mais le bilan psychopathologique rapporte des douleurs.

Le traitement de ces douleurs est multifactoriel : on peut, par exemple, associer la prise de traitements antidépresseurs et anxiolytiques à une prise en charge psychologique.

## **II. Place des opioïdes dans la stratégie thérapeutique [47]**

La prise en charge de la douleur est une obligation régit par le CSP et le code de Déontologie. L'objectif est de réduire l'intensité de la douleur afin d'améliorer la qualité de vie des patients, d'en réduire les répercussions psychologiques et de favoriser la réinsertion sociale et professionnelle. Il s'agit également de prendre en charge rapidement le patient pour prévenir la chronicisation de sa douleur.

La prise en charge de la douleur commence par une évaluation de son intensité : dans ce cas-là, l'autoévaluation est primordiale. Elle passe par différentes méthodes :

---

<sup>22</sup> Hyperalgie : Amplification de la douleur due à une sensibilité excessive à un stimulus nociceptif ;

<sup>23</sup> Allodynie : Douleur ressentie en réponse à un stimulus non douloureux.

- L'échelle verbale : sur une échelle de 1 à 10, sachant que 1 ce n'est pas de douleur et 10 une douleur insupportable ;
- L'échelle visuelle analogique (EVA) [Annexe 5] ;
- Des dessins de visages grimaçants pour les enfants ;
- Le questionnaire d'appréciation en cas de douleurs chroniques.

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur passe par plusieurs points clés.

## II.1. Prise en charge multidisciplinaire de la douleur

Les impacts de la douleur sur le quotidien sont nombreux. Elle entraîne bien souvent des répercussions sur le sommeil, sur l'alimentation, sur la vie sociale et familiale (perte d'autonomie de la personne âgée, modification du comportement, incompréhension et impuissance de l'entourage) ... Outre le côté physique, la douleur impacte également le côté psychologique et entraîne repli sur soi, angoisse, inquiétude et stress, souffrance, culpabilité.

En consultation comme au comptoir, l'écoute du patient est donc primordiale. Médecins et pharmaciens se doivent de faire preuve d'empathie à l'égard de leur patient et de l'accompagner au mieux : co-prescription pour le sommeil, conseils hygiéno-diététiques, bilan de médication personnalisé et entretien pharmaceutique.

## II.2. Suivi de l'échelle des paliers de l'OMS concernant les antalgiques

Il faut préciser que l'échelle des paliers antalgiques de l'OMS a été conçu en premier lieu pour répondre à des douleurs d'origine cancéreuse et ne s'applique donc qu'imparfaitement aux douleurs chroniques d'origine non cancéreuse.

Selon leur puissance pharmacologique, l'OMS a classé les antalgiques différemment. On distingue :

- Les antalgiques non opioïdes ;
- Les antalgiques opioïdes dits « faibles » ;
- Les antalgiques opioïdes dits « forts ».

Les antalgiques non opioïdes ou antalgiques de palier 1 (acide acétylsalicylique, anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), paracétamol...) sont indiqués en 1<sup>ère</sup> intention pour les douleurs d'intensité légère à modérée.

Les antalgiques opioïdes faibles ou antalgiques de palier 2 sont indiqués pour les douleurs modérées à sévères, qui ne répondent pas aux antalgiques de palier 1 aux doses maximales tolérées.

Les antalgiques opioïdes forts ou antalgiques de palier 3 sont indiqués pour les douleurs sévères qui ne répondent pas aux antalgiques de palier 2 aux doses maximales tolérées.

Tableau 8 - Classification OMS : paliers des antalgiques et de la douleur

Palier 1 – Antalgiques non opioïdes	Palier 2 – Antalgiques opioïdes faibles	Palier 3 – Antalgiques opioïdes forts
Douleur légère à modérée (EVA ≤ 3)	Douleur modérée à sévère et/ou en cas d'échec des antalgiques de palier 1 (3 < EVA ≤ 6)	Douleur sévère et/ou en cas d'échec des antalgiques de palier 2 (6 < EVA ≤ 10)
<p>- <b>Paracétamol VO</b> (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®) (délai action gélule 30min / cp 45min-1h / effervescent ou sachet 15min, durée 4-6h, 1à2h avt les soins pansements) Posologie max : 1g toutes les 6h ou 15mg/kg/24h <b>Fièvre 3g/j max</b> <b>Douleur 4g/j max</b></p> <p>- <b>Paracétamol IV</b> (Perfalgan®)</p>	<p>- <b>Codéine VO</b> (Codoliprane®, Efferalgan codéiné®, Dafalgan codéiné®) (délai action 1h, durée 4-6h) Posologie max : 3mg/kg/24h en 4 à 6prises (60mg/prise et 180mg/24h)</p> <p>- <b>Dihydrocodéine VO</b> (Dicodin LP) délai 12h entre 2prises posologie max : 60mg/prise (120mg/24h)</p> <p>- <b>Opium VO ou suppositoires</b> (Lamaline®)</p> <p>- <b>Tramadol VO</b> (Ixprim®, Zaldiar®) (LI délai action 30min, durée 4h / LP délai action 40min, durée 12h) Posologie max : 400mg/24h / IV lente 600mg/24h</p>	<p>- <b>Sulfate morphine VO</b> (LI (Actiskénan®) délai action 45-60min, durée 4h / LP (Moscontin®, Skénan®) délai action 2h, durée 12h)</p> <p>- <b>Chlorhydrate morphine SC</b> (délai action 30-60min, durée 4h)</p> <p>- <b>Chlorhydrate morphine IV lente</b> (délai action 30-60min, durée 4h)</p> <p>- <b>Fentanyl transdermique</b> (Durogesic®) ou transmuqueux (Actiq®)</p> <p>- <b>Oxycodone</b> (LI (Oxycontin®) / LP (Oxynorm®))</p> <p>- <b>Hydromorphone LP</b> (Sophidone®)</p>

L'instauration de traitement doit être précédé d'un « contrat thérapeutique » entre le prescripteur et le patient. Le traitement doit soulager de manière significative le patient et lui permettre la reprise de ses activités sociales. La bonne observance du traitement est cruciale : les doses prescrites doivent être respectées par le patient. En cas de tolérance ou de manque d'efficacité le prescripteur doit réévaluer régulièrement le traitement.

L'administration des antalgiques doit être réalisée par voie per os tant que possible. Dans les douleurs chroniques, les doses doivent être administrées à intervalle régulier de sorte à anticiper

l'anxiété de la reprise de la douleur, facteur de mauvaise observance et de passage à la chronicité.

### II.3. Anticipation des accès douloureux

Malgré la prise en charge de la douleur à une posologie optimale, le patient peut souffrir d'accès douloureux paroxystiques (ADP). Ils sont caractérisés par une survenue rapide, une intensité élevée, une courte durée et peuvent survenir plusieurs fois par jour.

Les ADP sont traités par l'administration de **Fentanyl oral transmuqueux** (Actiq®, Breakyl®), chez un patient déjà pris en charge par un traitement morphinique de fond stabilisé depuis au moins 3 semaines. Le Fentanyl, opioïde de palier 3, expose lui aussi, au risque d'abus et de pharmacodépendance : chacun de ses comprimés ressemblant à une sucette (aromatisée à la framboise pour cacher l'amertume de la morphine), il faut impérativement dissoudre le reste des comprimés non utilisés sous un robinet d'eau chaude afin d'éviter toute intoxication, notamment par un enfant. [48] La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié ses recommandations en juillet 2014 concernant le bon usage des médicaments des accès douloureux paroxystiques. [49]

### II.4. Anticipation des effets indésirables

Les éventuels effets indésirables dus aux traitements par les antalgiques (troubles digestifs, troubles de l'équilibre, somnolence...) doivent être signalés au patient par le prescripteur. Ils doivent faire l'objet de prescriptions préventives comme des laxatifs systématiques pendant toute la durée du traitement ou encore des mesures hygiéno-diététiques :

- Maintien d'une activité physique ;
- Augmentation des apports liquidiens ;
- Apport alimentaire équilibré avec consommation de légumes (crus ou cuits), de fruits frais (crus ou cuits), de fruits secs ; et consommation limitée d'aliments ralentissant le transit comme le riz ou le chocolat ;
- Présentation à la selle de façon régulière...

Au comptoir, le pharmacien doit s'assurer que le patient a bien compris tous ces possibles effets et les médicaments associés au traitement antalgiques afin de garantir une observance optimale.

Le pharmacien doit également rassurer le patient sur les autres effets indésirables associés aux opioïdes (nausées, vomissements, sueurs survenant régulièrement en début de traitement) et qui sont souvent transitoires.

## II.5. Mise en place des traitements de palier 3

Lorsqu'une douleur chronique rebelle aux antalgiques de palier inférieur persiste, la mise en place d'un traitement par antalgique de palier 3 peut être envisagée, en tenant compte de la balance bénéfice / risque.

La morphine par voie orale doit être donnée en 1<sup>ère</sup> intention, sauf si problème de déglutition, après définition de la posologie efficace par titration. La posologie maximale efficace est déterminée en tenant compte de l'efficacité analgésique et de ses effets indésirables.

L'administration doit être effectuée à intervalles réguliers, en associant les doses à libérations prolongées et les formes à libération immédiate.

L'association de deux antalgiques de classe différentes est possible, tandis que l'association de deux antalgiques de même palier est contre-indiquée. De même que l'association d'un opioïde pur à un agoniste partiel et à un agoniste-antagoniste.

L'augmentation des doses de morphine per os est donc possible mais lorsque le traitement perd en efficacité ou provoque trop d'effets indésirables, il faut faire une **rotation des opioïdes**, soit la substitution d'un opioïde fort par un autre. L'objectif de la rotation d'opioïdes est de diminuer la survenue d'effets indésirables tout en maintenant une antalgie adéquate. [48]

Le passage à un autre opioïde fort nécessite de se référer au tableau des coefficients d'équianalgésie.

Tableau 9 - Coefficients d'équianalgésie estimés des principaux opioïdes palier 2 et 3

Antalgiques opioïdes	Rapport d'analgésie*	Equivalents posologiques
<b>Poudre opium</b>	1/10	25 mg = 2.5 mg de morphine V.O
<b>Codéine</b>	1/6	60 mg = 10 mg de morphine V.O
<b>Tramadol</b>	1/5	50 mg = 10 mg de morphine V.O
<b>Dihydrocodéine</b>	1/3	60 mg = 20 mg de morphine V.O
<b>Morphine V.O</b>	1	Référence étalon**
<b>Morphine S.C</b>	2	5 mg = 10 mg de morphine V.O



<b>Nalbuphine</b>	2	5 mg = 10 mg de morphine V.O
<b>Oxycodone V.O</b>	2	10 mg = 20 mg de morphine V.O
<b>Morphine I.V</b>	3	3.3 mg = 10 mg de morphine V.O
<b>Hydromorphone</b>	7.5	4 mg = 30 mg de morphine V.O
<b>Buprénorphine sublingual</b>	30	0.2 mg = 6 mg de morphine V.O
<b>Fentanyl transdermique</b>	100 à 150	25 µg.h <sup>-1</sup> = 60 mg de morphine V.O par jour

*\*Rapport d'analgésie = Dose morphine V.O / Dose de l'opioïde*

*\*\*La morphine par voie orale sert de référence pour mesurer l'efficacité des autres antalgiques opioïdes*

Faibles ou forts, après conversion des doses, les opioïdes peuvent avoir des effets bénéfiques et indésirables équivalents. Le risque de surdosage (et donc de dépression respiratoire) et de dépendance est ainsi présent chez tous les opioïdes.

## II.6. Analgésie contrôlée par le patient (PCA)

La PCA est une technique d'autocontrôle de l'antalgie par le patient lui-même. En ambulatoire, selon la douleur, le patient est libre de s'administrer des doses supplémentaires de morphine.

Les modalités d'administration sont fixées au préalable par le médecin : le patient peut alors s'administrer les doses préprogrammées, à l'aide d'un bouton-poussoir via un système avec pompe de perfusion, avec un système de verrouillage pour éviter les abus et les surdosages. L'antalgique, lui, est contenu dans des cassettes réservoirs type CADD®.

# TROISIEME PARTIE : LA CRISE DES OPIOÏDES

## I. Contexte

Parmi toutes les crises sanitaires touchant le 21<sup>ème</sup> siècle, on retrouve la **Crise des opioïdes**. Si avant les années 1990, les médecins ne se focalisaient pas sur la gestion de la douleur, ils en ont fait depuis une prise en charge à part entière.

Si les prescriptions de médicaments opioïdes avant cette période restaient limitées, en raison de l’apriori des médecins envers la caractéristique addictogène des dérivés morphiniques, la mise en circulation au milieu des années 90 de l’Oxycontin® par la firme pharmaceutique américaine Purdue Pharma va provoquer une véritable révolution.

Avec l’approbation de la Food and Drug Administration (FDA), Purdue Pharma place son médicament dans les protocoles de soins de la douleur cancéreuse, mais également, de la douleur chronique non cancéreuse. La vaste campagne de communication autour de l’Oxycontin® encourage ainsi sa prescription, assurant un risque de dépendance inférieur à 1% : « Oxy-» pour oxycodone et « -contin » pour libération continue, une libération lente et prolongée, annulant ainsi l’effet de « shoot » recherché lors de l’addiction.

Les Etats-Unis connaissent depuis une véritable crise sanitaire liée à cette classe pharmaceutique et le président Trump a déclaré en octobre 2017 l’état d’urgence pour faire face à la crise des opioïdes qui touche ses 50 états.

La préoccupation de la France envers cette crise, la diffusion de nombreux reportages, la publication de nombreux articles et l’étude de l’ANSM concernant la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France [1], nous a conduit à faire une mise en parallèle entre États-Unis et France.

## II. Situation en France

*Les données présentées pour la France sont issues de l’étude de l’ANSM de février 2019 concernant la consommation des antalgiques opioïdes. Elles sont en accord avec les résultats d’autres études réalisées comme les enquêtes Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) réalisées chaque année par le Centre d’Evaluation et d’Information sur la*

*Pharmacodépendance (CEIP). Les données en France restent encore trop faibles, les études citées montrent donc une tendance globale. [49]*

## II.1. Consommation d'antalgiques opioïdes en France [1] [49]

En France en 2017, la consommation d'antalgiques opioïdes représentait 22% de la consommation totale d'antalgiques (20% pour les opioïdes faibles, 2% pour les opioïdes forts).

Parmi les opioïdes faibles, le tramadol est le plus consommé, suivi par la codéine, puis par la poudre d'opium.

Concernant les opioïdes forts, la morphine est la substance la plus consommée suivi de près par l'oxycodone, puis le fentanyl transdermique et enfin le fentanyl transmuqueux.

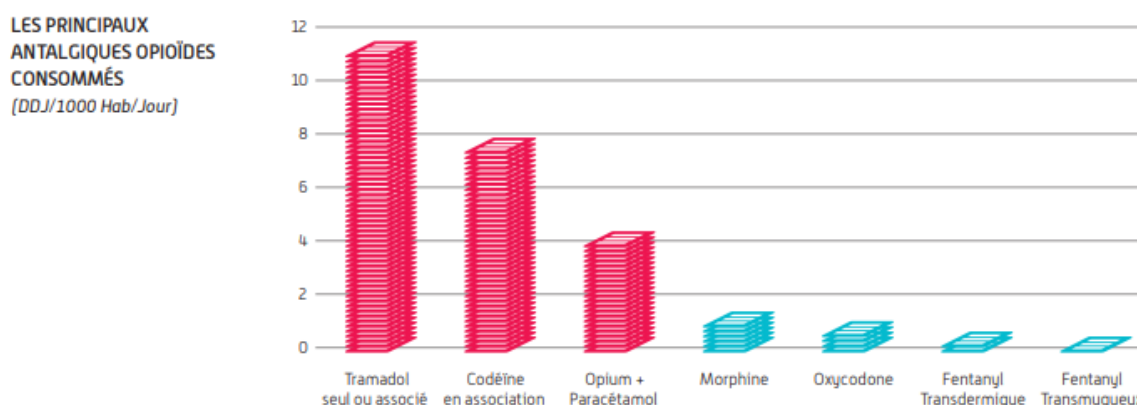


Figure 14 - Principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017 [1]

## II.2. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes en France [1] [50]

En France, la consommation des opioïdes faibles a diminué entre 2006 et 2017. La suppression définitive de l'AMM de l'association dextropropoxyphène/paracétamol (notamment DI-ANTALVIC®) en 2011<sup>24</sup> est un des facteurs de cette diminution. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), ancien ANSM, préconise alors le traitement par un antalgique non opioïde en première intention pour remplacer cette association. S'ajoute à cela le passage de la codéine de la vente libre à la vente contrôlée sur ordonnance en 2017<sup>25</sup> suite à la consommation abusive des jeunes adultes et adolescents.

La consommation d'opioïdes forts, quant à elle, a augmenté de 45% en 11 ans.

<sup>24</sup> Décision du 14 juin 2010 de la Commission Européenne ;

<sup>25</sup> Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses.

**ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION  
DES ANTALGIQUES EN FRANCE  
ENTRE 2006 ET 2017**  
[source IMS MIDAS et données publiques]

■ Antalgiques non opioïdes  
Paracétamol + Aspirine  
■ Antalgiques non opioïdes AINS  
■ Antalgiques opioïdes faibles  
■ Antalgiques opioïdes forts

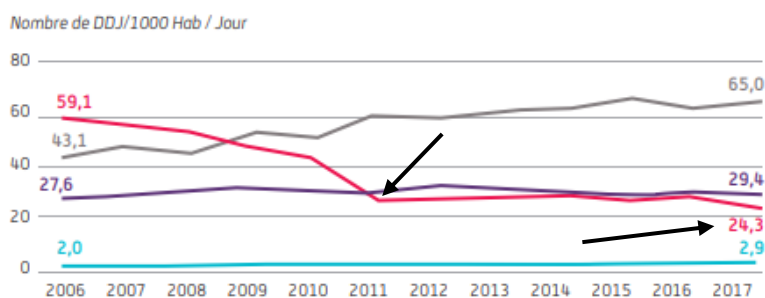


Figure 15 - Consommation des médicaments antalgiques entre 2006 et 2017 en France [1]

L'arrêt de la commercialisation du dextropropoxyphène et la restriction de délivrance de la codéine ont eu pour effet de modifier les habitudes de prescription et de prise en charge des douleurs.

### II.2.a. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes faibles en France

Au niveau des opioïdes faibles, la croissance est de l'ordre de 68% pour le tramadol entre 2006 et 2017. La consommation de codéine a quant à elle augmenté de 84% jusqu'à son passage sur ordonnance en juillet 2017, notamment à cause du phénomène de « purple drank<sup>26</sup> » et du décès de plusieurs adolescents par intoxications aiguës. Avant cet arrêté, une étude du centre d'addictovigilance a conclu que près de 13,3% des patients usant de l'automédication de codéine étaient en surdosage.

La consommation de spécialités à base d'opium a doublé pour la même période.

**ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION  
DES OPIOÏDES FAIBLES ET FORTS  
EN VILLE ET À L'HÔPITAL  
ENTRE 2006 ET 2017**  
[source IMS MIDAS et données publiques]

— Tramadol seul ou associé  
— Codéine en association  
— Opium + Paracétamol

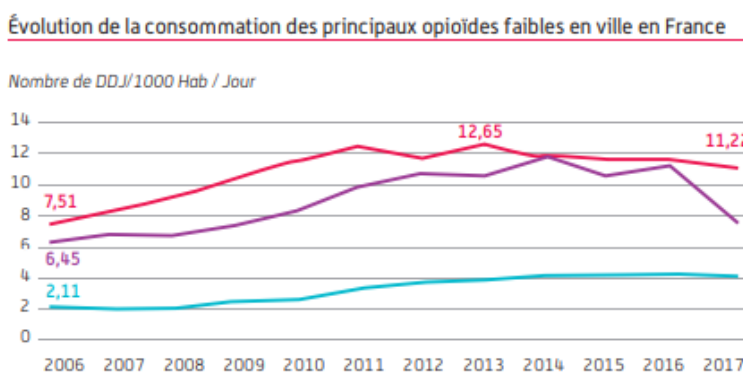


Figure 16 - Consommation des médicaments antalgiques opioïdes faibles dans les officines entre 2006 et 2017 en France [1]

<sup>26</sup> Concoction à base de sirop ou de comprimés de codéine, d'antihistaminiques et d'alcool. Phénomène émergent à la fin des années 1990 aux USA et dont les premiers signalements en France datent de 2013.

(a) Délivrance d'antalgiques opioïdes faibles chez les patients consommant déjà des antalgiques

La prévalence des opioïdes faibles en 2015 est de 21,3%.

Le pourcentage d'utilisateurs chroniques d'antalgiques opioïdes faibles, défini par plus de 9 délivrances sur l'année, est de 6,6%.

Avec l'effondrement de la consommation de dextropropoxyphène (opioïde faible le plus largement utilisé en 2006), en moyenne, la consommation d'opioïdes faibles diminue jusqu'en 2011 puis se stabilise, malgré une augmentation de consommation de la plupart d'entre eux. En excluant les prescriptions de dextropropoxyphène des données, on note une augmentation très significative des antalgiques opioïdes faibles. Le tramadol reste l'opioïde faible le plus prescrit.

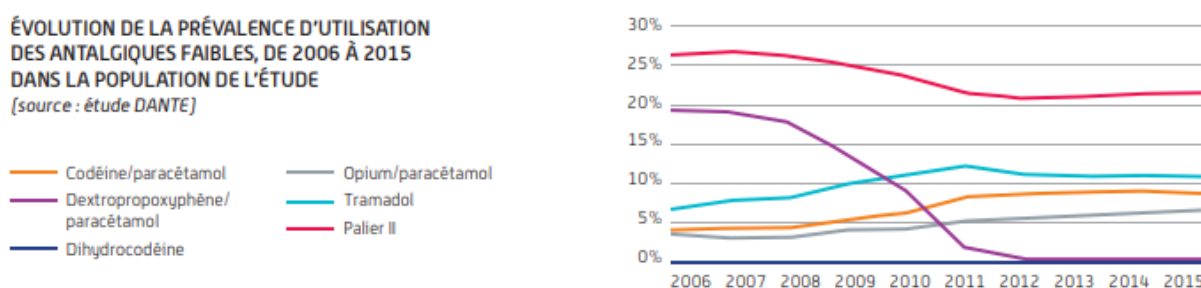


Figure 17 - Evolution consommation de médicaments antalgiques opioïdes faibles chez les patients consommateurs réguliers d'antalgiques [1]

A la fin de l'étude en 2015, le profil du consommateur d'antalgiques opioïdes faibles est défini de la manière suivante :

- Majoritairement des femmes (57,7%) ;
- Age médian 52 ans ;
- Dans le cadre d'une prescription pour une Affection Longue Durée (ALD) (34,5%) ;
- Avec une hospitalisation dans l'année (31,0%) ;
- Ayant une consultation avec un médecin spécialiste dans l'année (74,6%).

Les prescriptions d'opioïdes faibles découlent majoritairement d'une douleur aiguë. [1] [50]

## MOTIF DE PRESCRIPTIONS D'OPIOÏDES FAIBLES

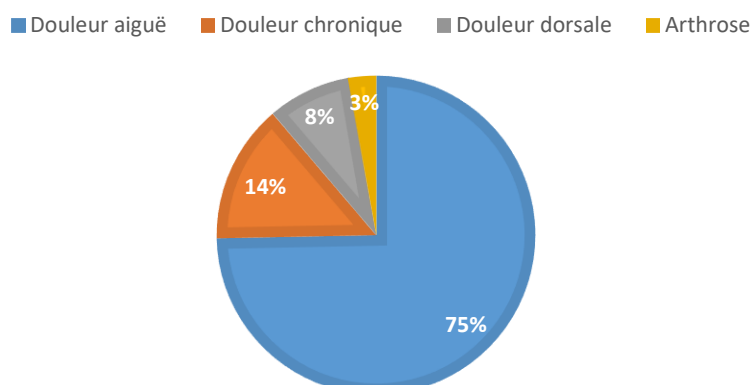


Figure 18 - Motifs de prescriptions des antalgiques opioïdes faibles chez les consommateurs réguliers d'antalgiques entre 2014 et 2017

Dans la plupart des cas la prescription d'antalgiques opioïdes faibles est réalisée par un médecin généraliste. [1]

## NATURE DU PRESCRIPTEUR

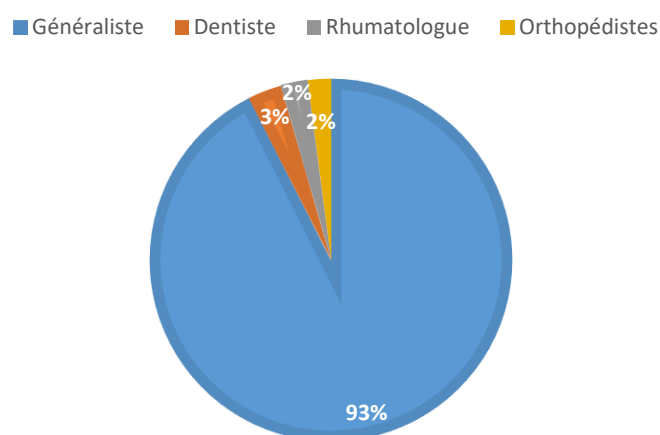


Figure 19 - Types de prescripteurs d'antalgiques d'opioïdes faibles chez les consommateurs réguliers d'antalgiques en 2017 [1]

### (b) Délivrance d'antalgiques opioïdes faibles chez les patients débutant un traitement par antalgiques

Chez les patients entamant un traitement par opioïdes faibles, la tendance reste la même avec le tramadol en première position, suivi par la codéine puis la poudre d'opium.

Le nouveau consommateur est majoritairement une femme (55,1%) d'âge moyen 48 ans.

Les médecins généralistes représentent 59,1% des primo-prescripteurs.

## II.2.b. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes forts en France

Au niveau des opioïdes forts, malgré une diminution (-18%) de sa consommation, la morphine reste la substance la plus consommée. En 2017, elle est suivie de près par l'oxycodone (+738 %) suite à impressionnante progression de son utilisation entre 2006 et 2017. La consommation du fentanyl transmuqueux et transdermique augmente également avec respectivement 339% et 78% de plus.

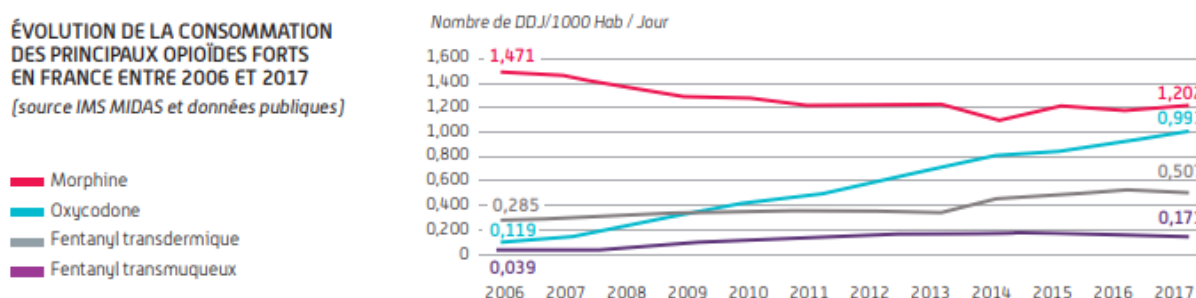


Figure 20 - Consommation des médicaments antalgiques opioïdes forts dans les officines entre 2006 et 2017 en France [1]

On peut supposer un remplacement des prescriptions de morphine par celles d'oxycodone et de fentanyl, en raison d'une « morphinophobie », cette substance étant souvent associée à une fin de vie. [54] En plus de cela la molécule d'oxycodone n'est commercialisée en France que depuis 2002.

### (a) Délivrance d'antalgiques opioïdes forts chez les patients consommant déjà des antalgiques

La prévalence des opioïdes forts en 2015 est de 1,2%.

Le pourcentage d'utilisateurs chroniques d'antalgiques opioïdes forts, défini par plus de 11 délivrances sur l'année, est de 14,3%.

La consommation entre 2006 et 2015 a subi une forte augmentation de l'ordre de 150%. On remarque que la morphine reste l'antalgique de palier III le plus utilisé, mais que c'est l'oxycodone qui marque la plus forte augmentation de consommation (+738%).

**ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION  
DES ANTALGIQUES FORTS, DE 2006 À 2015 DANS  
LA POPULATION DE L'ÉTUDE**  
(source : étude DANTE)

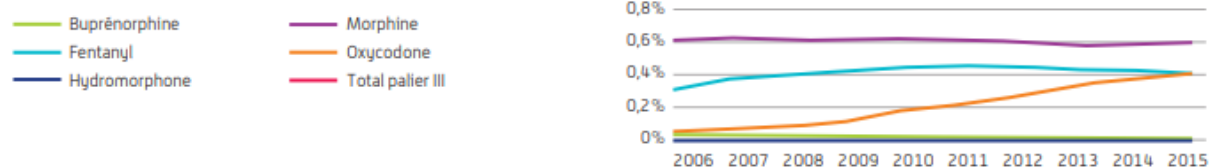


Figure 21 - Evolution consommation de médicaments antalgiques opioïdes forts chez les patients consommateurs réguliers d'antalgiques [1]

A la fin de l'étude en 2015, le profil du consommateur d'antalgiques opioïdes forts est défini de la manière suivante :

- Majoritairement des femmes (60,5%) ;
- Age médian 64 ans ;
- Dans le cadre d'une prescription pour une Affection Longue Durée (ALD) (69,3%) ;
- Avec une hospitalisation dans l'année (57,6%) ;
- Ayant une consultation avec un médecin spécialiste dans l'année (79,4%).

Les motifs de prescriptions d'opioïdes forts sont plus partagés que dans le cas des opioïdes faibles. [50]

**MOTIF DE PRESCRIPTIONS D'OPIOÏDES FORTS**

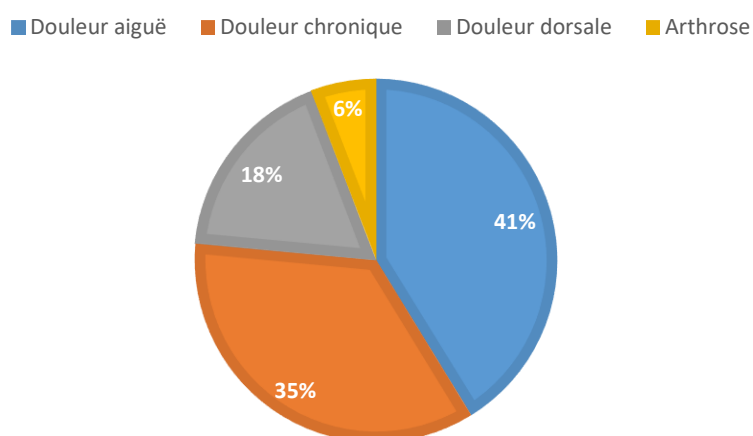


Figure 22 - Motifs de prescriptions des antalgiques opioïdes forts chez les consommateurs réguliers d'antalgiques entre 2014 et 2017

Les médecins généralistes sont les prescripteurs majoritaires d'antalgiques opioïdes forts.



## NATURE DU PRESCRIPTEUR

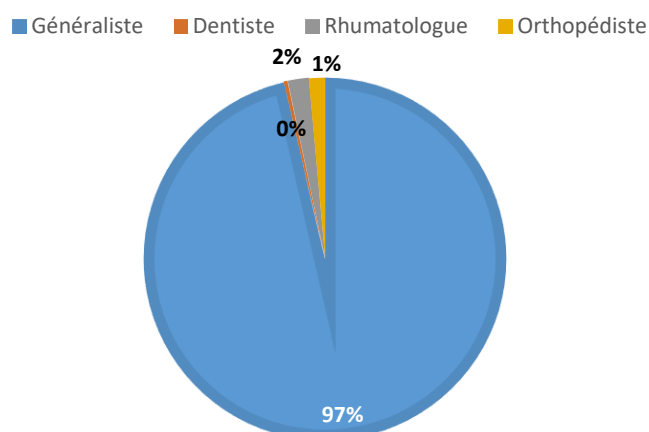


Figure 23 - Types de prescripteurs d'antalgiques d'opioïdes forts chez les consommateurs réguliers d'antalgiques en 2017

### (b) Délivrance d'antalgiques opioïdes forts chez les patients débutant un traitement par antalgiques

Chez les patients entamant un traitement par opioïdes forts, la tendance reste la même avec la morphine en première position, suivi par l'oxycodone en très forte progression, puis le fentanyl.

Le nouveau consommateur est majoritairement une femme (58.7%) d'âge moyen 63 ans.

Les médecins généralistes représentent 62,9% des primo-prescripteurs contre 21% pour les praticiens hospitaliers ; ce qui note une nette augmentation des prescriptions d'opioïdes forts pour des douleurs chroniques non cancéreuses. [50]

## II.3. Intoxications et décès par antalgiques opioïdes en France

### II.3.a. Intoxications aiguës recensées par les centres de pharmacovigilance

Entre 2005 et 2016, les centres de pharmacovigilance ont vu doubler la proportion de notifications concernant les intoxications par antalgiques opioïdes (de 44 à 87 pour 10 000 notifications).

ÉVOLUTION DES NOTIFICATIONS D'INTOXICATION  
AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES ENTRE 2005 ET 2016  
DANS LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE  
[source IMS MIDAS et données publiques]

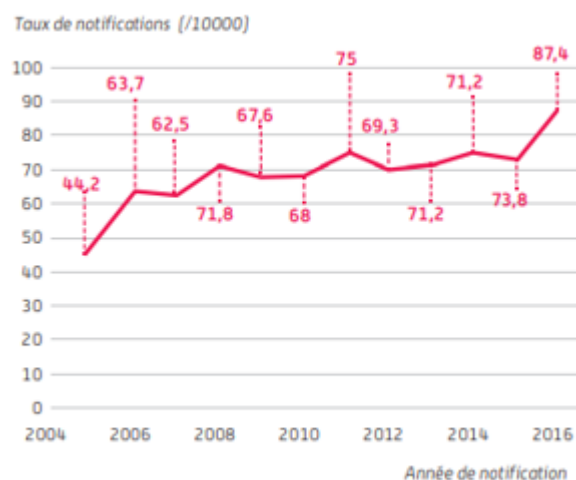


Figure 24 - Taux de notifications d'intoxications aiguës par antalgiques opioïdes entre 2004 et 2016

Sur cette période, 2762 intoxications par antalgiques opioïdes ont été notifiées : 49 % pour des opioïdes forts (dont 91 % graves), 47 % pour des opioïdes faibles (dont 68 % graves) et 4 % pour une association des deux.

Le profil type de la personne intoxiquée était une femme (67 % des cas) d'âge médian 73 ans.

Les antalgiques les plus impliqués sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone ; mais on note une large progression des intoxications par tramadol (139 %), poudre d'opium (757 %) et oxycodone (1229 %).

Parmi ces intoxications graves, on dénombre 304 décès (63 % dû à un opioïde fort, 29 % à un opioïde faible, 8 % à l'association des deux) imputant au tramadol et à la morphine majoritairement.

### II.3.b. Hospitalisations et décès dus aux antalgiques opioïdes [1]

Entre 2000 et 2017, la proportion d'hospitalisations dues aux antalgiques opioïdes a augmenté de 167 % (40 hospitalisations pour un million d'habitants au final, soit près de 2700 hospitalisations par an en France dues à la prescription d'antalgiques opioïdes).

La proportion de décès dus à cette classe pharmacologique a augmenté, elle, de 146 % (3,2 décès pour un million d'habitants au final), soit 4 décès par semaine. Le nombre de décès par surdosage non intentionnel de médicaments antalgiques opioïdes a triplé sur cette période (15% de la totalité des overdoses mortelles).

Plusieurs expertises d'addictovigilance du CEIP s'affrontent : l'enquête concernant les Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) chez la population en général et l'enquête sur les Décès en

Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES) chez les usagers de drogues.

La tendance qui ressort des expertises d'addictovigilances du CEIP est la suivante : [1]

Dans l'étude DTA, le premier antalgique responsable de décès est le tramadol ; suivi par la morphine, la codéine, l'oxycodone, le *paracétamol* et enfin le fentanyl.

Le profil type de la personne décédée est :

- Un homme (53 % des cas) ;
- D'âge moyen 50,5 ans ;
- Dans 63 % des cas une pathologie est associée au décès (une maladie psychiatrique (51%), une douleur (32%) ou une maladie grave (12%)).

Dans l'étude DRAMES, le premier antalgique responsable de décès est la morphine ; suivi de la codéine, le tramadol, le fentanyl et l'oxycodone.

Il faut noter que les MSO étaient responsables jusqu'en 2014 de la majorité des décès de cette étude (devant les substances illicites opioïdes ou non, et les substances opioïdes licites autres que MSO).

Le profil type de la personne décédée est :

- Un homme (86 % des cas) ;
- D'âge moyen plus jeune que précédemment (37,4 ans en moyenne) ;
- Faisant preuve de troubles de l'usage dans 51 % des cas.

Les intoxications et décès dus aux opioïdes antalgiques touchent une population qui ne correspond pas au profil des usagers habituels de drogues.

## II.4. Consommation problématique

### II.4.a. Prescriptions suspectes

Le recueil des Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) rassemble les ordonnances volées, falsifiées, non conformes, incohérentes, avec différents signes d'alarme (écriture suspecte, incohérence, rajout de médicaments, posologie anormale, chevauchement...). Parmi les 15 médicaments les plus retrouvés, 5 sont des antalgiques

opioïdes. Là encore, le nombre de données récoltées montre une tendance, mais est en dessous de la réalité. [1]

L'évolution des déclarations à l'OSIAP montre que :

- Le taux d'ordonnances suspectes concernant le tramadol est en évolution constante ces dernières années (jusqu'à 12,3 % des déclarations) ;
- Malgré la réglementation régissant la prescription de codéine avant 2017, le taux de déclarations concernant la codéine a globalement augmenté entre 2010 et 2017 (8,4 %) ;
- A l'inverse, avec les ordonnances de morphine, en première place des notifications en 2010, ont vu leurs déclarations chuter (2,9 % en 2017) ;
- Le reste des antalgiques opioïdes n'est notifié que de manière très faible (leurs taux oscillent entre 0 et 2 % de déclarations).

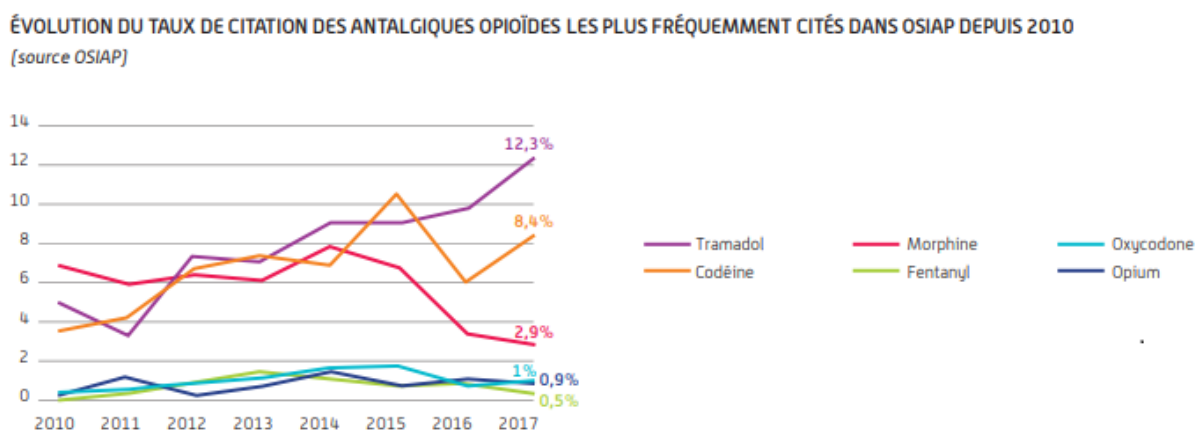


Figure 25 - Déclarations d'ordonnances suspectes d'antalgiques opioïdes (source ANSM / OSIAP)

#### II.4.b. Notifications spontanées

Les notifications spontanées d'usage problématique des antalgiques opioïdes représentaient en 2015, près de 10% des notifications spontanées des centres d'addictovigilance. [1]

- La morphine reste l'opioïde qui est le plus présent dans les notifications rapportées avec un maximum de déclarations en 2011 (autour des 4 %), et qui oscille autour des 3 % depuis ;
- Les notifications concernant le tramadol, suivi de celles concernant la codéine sont en constante augmentation (respectivement 2,4 % et 1,31 % en 2015) ;
- Concernant le fentanyl, les taux de notifications restent très proches que ce soit pour le transmuqueux ou le transdermique, cependant l'ANSM souligne que le nombre de patient traité

par fentanyl transmuqueux est bien plus faible (et malgré cela, la prescription hors AMM est très importante).

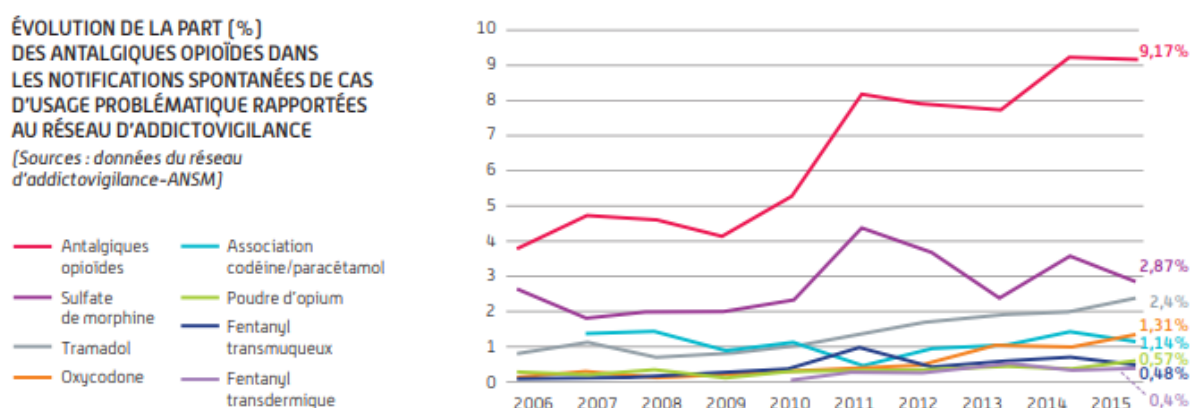


Figure 26 - Evolution des taux de notifications spontanées d'usage problématique concernant les antalgiques opioïdes (source ANSM)

#### II.4.c. Usages problématiques

Les motifs initiaux de consommations rapportés par les patients sous antalgiques opioïdes sont le traitement de la douleur dans plus de 80 % des cas (dont les céphalées, notamment pour le tramadol), l'usage récréatif (notamment pour la codéine et la poudre d'opium), les troubles anxiodépressifs, et la dépendance aux opioïdes.

Les durées de consommation de ces substances peuvent atteindre des sommets chez les consommateurs chroniques : [1]

- La durée de consommation moyenne de la codéine est de 4 ans ; mais selon les données recensées, elle peut atteindre 40 ans ; [53]
- 77 % des patients prenant régulièrement du tramadol en prendront pendant plus de 2 ans ;
- La consommation de l'oxycodone dure en moyenne 3 ans et peut atteindre 8 ans.

### III. Situation aux États-Unis

Les données présentées pour les États-Unis sont issues de l'étude de la Commission présidentielle sur la lutte contre la toxicomanie et la crise des opioïdes publiée en novembre 2017 [55]. Elles sont en accord avec les résultats de diverses études comme celle de National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) [53]

On estime la pharmacodépendance des USA entre 1 et 2%. Le pays est vaste et la législation concernant la délivrance des opioïdes sur ordonnances varie en fonction des états et des comtés.

### *III.1. Consommation d'antalgiques opioïdes aux États-Unis [54]*

#### *III.1.a. Usage*

En 2018, le taux de prescription reste très élevé dans un certain nombre de régions du pays : un peu plus de 10% des comtés ont délivré tellement d'antalgiques opioïdes que chaque personne y vivant pourrait s'en procurer auprès d'un proche.

Le taux de prescriptions d'opioïdes était de 51.4 pour 100 personnes en 2018 en moyenne (soit près de 170 millions de prescriptions) [Annexe 6], mais on retrouve toujours des comtés où les taux sont jusqu'à 6 fois plus élevés que ça. On estime que 4.3 % des personnes de plus de 15 ans ont déjà consommé des opioïdes forts à des fins non antalgiques et ce, en possédant une ordonnance.

Même si le taux de prescription est en baisse, la dose d'opioïdes prescrite reste tout de même trois fois plus élevée qu'en 1999.

#### *III.1.b. Mésusage.*

L'enquête nationale sur l'usage des drogues et de la santé NSDUH de 2015 a estimé qu'aux États-Unis près d'un adulte sur 3 était un utilisateur chronique d'opioïdes (soit plus de 90 millions de personnes). Sur ces 90 millions d'utilisateurs chroniques, environ 11.5 millions en ont fait un mauvais usage.

Elle a également estimé que parmi les utilisateurs faisant preuve de mésusage : [53]

- 59.9 % consommaient des opioïdes sans avoir d'ordonnance ;
- 22.2 % prenaient des opioïdes en augmentant la quantité prescrite par prise ;
- 14.6 % augmentaient la fréquence de leurs prises ;
- 13.1 % en consommaient sur une durée supérieure à celle prescrite.

*Ces catégories ne s'excluant pas mutuellement.*

63.4 % des consommateurs justifiaient ce mésusage par une recherche de soulagement de la douleur, mais on peut se poser des questions quant à la véracité de cette déclaration.

Les moyens les plus évoqués pour l'obtention d'opioïdes thérapeutiques chez tous les consommateurs (faisant preuve de troubles d'usage ou non) sont : [53]

- La procuration à titre gratuit par un proche (44.6 % chez les patients sans trouble d'usage contre 21.8 % pour les patients avec troubles d'usage) ;
- La procuration par un médecin via une ordonnance ;

- L'achat à un proche (8.5 % contre 14.1 %) ;
- L'achat à un dealer ou à un étranger (3.1 % contre 13.8 %).

En ce qui concerne les catégories sociales, la prévalence la plus élevée de mésusage est retrouvée chez les adultes non assurés, sans emploi ou avec de faibles revenus.

### III.2. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes aux États-Unis [53]

Entre 2006 et 2012, le taux de prescriptions n'a cessé d'augmenter jusqu'à atteindre 81.3 prescriptions pour 100 personnes (soit plus de 255 millions de prescriptions) [Annexe 6]. Ce taux n'a ensuite cessé de diminuer jusqu'en 2018 (51,4 %).

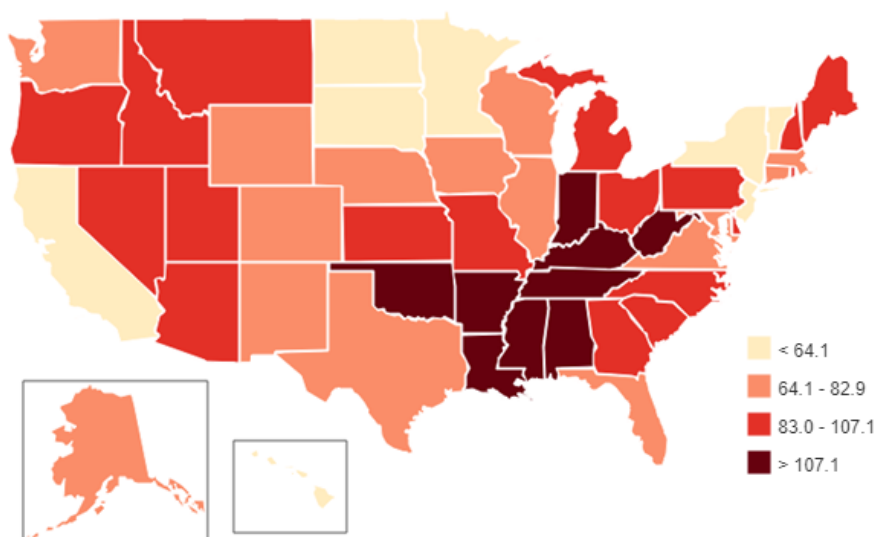


Figure 27 - Taux de prescriptions d'opioïdes thérapeutiques en 2012 aux Etats-Unis en fonction des états (source CDC)

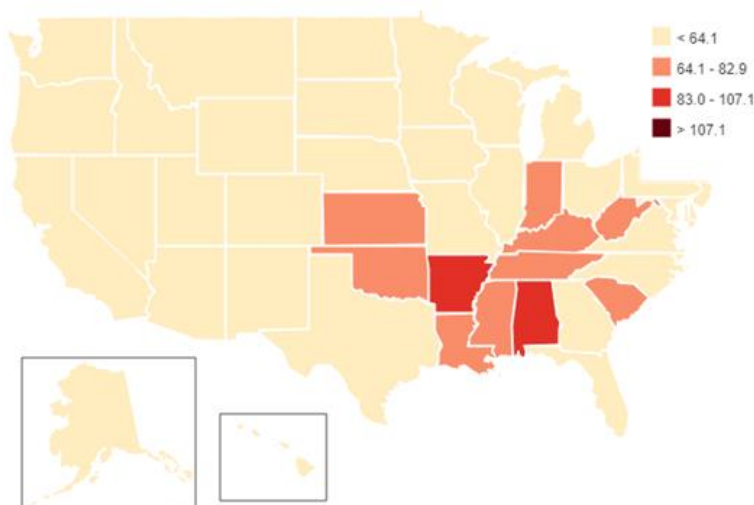


Figure 28 - Taux de prescriptions d'opioïdes thérapeutiques en 2018 aux Etats-Unis en fonction des états (source CDC)

On dénombre environ 10 millions d'américains avec une prescription d'opioïdes longue durée. Le nombre moyen de jours de prescription (en moyenne 18 jours en 2017), lui, continue d'augmenter. [54]

### III.3. Intoxications et décès par antalgiques aux États-Unis

Aux États-Unis, plus de 170 américains perdent la vie chaque jour des conséquences de cette crise. Depuis la fin des années 90, le nombre de décès impliquant un opioïde s'élève à près de 450 000 personnes.

Le nombre de décès par overdose d'opioïdes est décrit selon trois vagues :

- La première débute à la fin des années 90, avec l'augmentation des prescriptions d'opioïdes ;
- La seconde en 2010 avec l'augmentation de décès par surdose d'héroïne ;
- La troisième en 2013 avec l'augmentation de décès par surdose d'opioïdes synthétiques (en particulier le fentanyl).

Les deux dernières vagues découlant de la première et de ses conséquences. En effet, la restriction par les autorités sanitaires du nombre de prescriptions, conjuguée à la réticence des médecins à prescrire des opioïdes suite à la crise qui touche le pays, ont poussé les patients devenus dépendants à leur traitement antalgique opioïde à se tourner vers d'autres moyens de se les procurer. Le choix se porte donc vers l'héroïne et les fentanylloïdes, faciles à trouver dans les rues et bien moins chers. Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine en 2012 révélait que 76 % des usagers d'héroïne, qui recherche une aide, ont commencé par l'abus d'une prescription d'opioïdes thérapeutiques, représentés majoritairement par l'Oxycontin®.



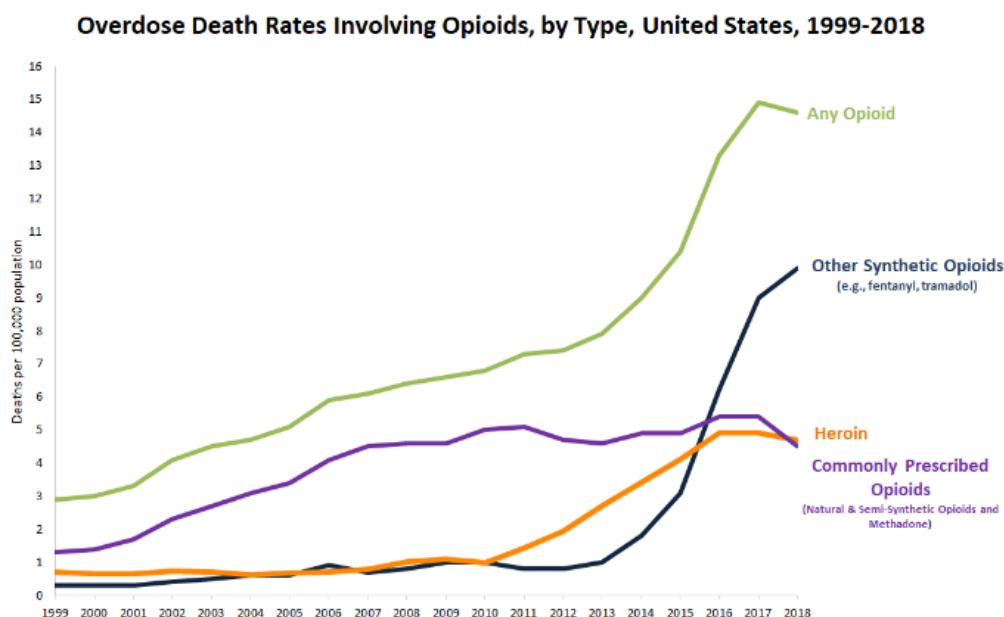


Figure 29 - Décès dus aux overdoses impliquant les opioïdes aux Etats-Unis entre 1999 et 2018 (source CDC)

En 2018, la part des opioïdes thérapeutiques les plus courant dans les décès par overdose impliquant des opioïdes, bien qu'en baisse (21 pour 100 000 habitants), représentaient encore un tiers d'entre eux. 17 états sur 50 ont connu une baisse du taux de mortalité attribuable aux opioïdes ; mais malgré cette diminution de la proportion d'overdoses dues à des opioïdes thérapeutiques, leur nombre est encore six fois plus élevé qu'en 1999. [54]

Comme en France, les décès dus à une overdose d'antalgique opioïdes touchent principalement les hommes.

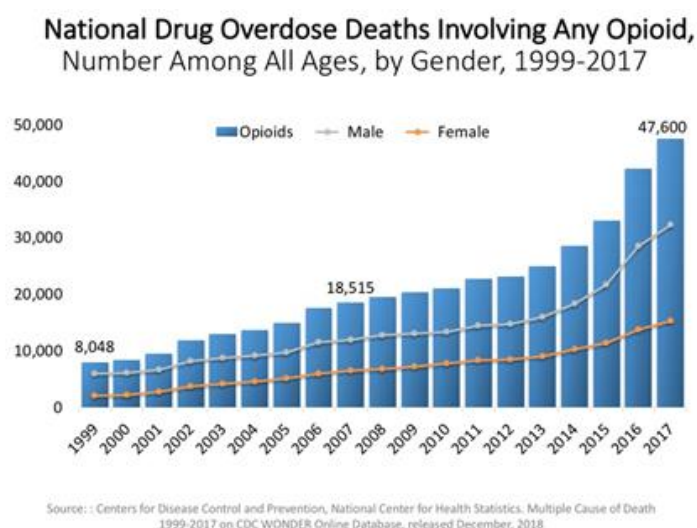


Figure 30 - Répartition des décès dus aux intoxications aiguës d'antalgiques opioïdes en fonction du genre aux Etats-Unis

## IV. Problèmes sociaux économiques rencontrés aux États-Unis

En 2017, on a recensé 70 237 morts d'overdoses sur le territoire des États-Unis. Parmi ces overdoses mortelles, 67,8 % (soit 47 620 décès, et 130 morts par jour) étaient imputables à une substance opioïde dont la majeure partie a été prescrite sur ordonnance pour lutter contre la douleur. La particularité de la crise qui est en cours résulte donc dans le fait que la population touchée est loin d'être la même que celle touchée en temps normal par une telle cause de décès. [59]

Si l'on devait rapporter ces nombres à l'échelle de la population française, cela équivaldrait à plus de 9 000 décès par an par overdose, soit 25 fois plus que les décès par intoxications aux opioïdes recensés actuellement.

Face à cette crise sanitaire, la justice américaine a tout d'abord condamné Purdue Pharma pour ses actions, puis le gouvernement a mis en cause les organisations criminelles mexicaines et asiatiques important illégalement et massivement des substances de type héroïne ou autres opioïdes de synthèse.

Après l'abrogation de la loi dite Obamacare et depuis la déclaration de l'état d'urgence sanitaire en octobre 2017, le système américain a tenté de réfléchir à une politique de santé plus adaptée mais les moyens budgétaires dépendent notamment du niveau d'engagement des collectivités locales.

Si on ne peut pas reprocher aux USA les nouvelles mesures, bien que tardives, mises en place pour enrayer le phénomène, on peut tout de même regretter qu'elles se concentrent essentiellement sur les produits antalgiques opioïdes eux-mêmes, et occultent les problèmes sociaux et économiques.

### IV.1. Publicité pour les médicaments sur ordonnance

La législation autour de la publicité pour les médicaments reste très libre aux États-Unis. Les prémices de la crise des opioïdes se trouvent dans la publicité massive organisée autour de l'oxycodone (Oxycontin®) en 1995 par Purdue Pharma, dans la diffusion de cette publicité auprès du grand public et les visites médicales auprès des professionnels qui ne sont ni réglementée, ni contrôlée aux USA. [Annexe 9] La firme pharmaceutique a présenté son médicament comme étant le plus sûr du marché, étant donné sa formule en libération prolongée garantissant un pouvoir addictif inférieur à 1 %. Ainsi ses ventes ont été multiplié par 10.

Au-delà de nier le caractère addictif de son produit, Purdue pharma a aussi utilisé la notion de pseudo-addiction pour la tourner à son avantage : le laboratoire affirmait aux médecins, que le comportement du patient semblable à celui d'un patient dépendant ne pouvait se résoudre que par l'augmentation de la dose ne faisant plus effet. Ainsi, des concentrations de plus en plus élevées ont été données à des patients déjà tolérants, contribuant sans doute là aussi au mésusage du produit.

Déjà condamnée en 2007 à la modique somme de 630 millions de dollars pour publicité trompeuse à propos de la campagne de l'Oxycontin®, la famille Sacler dont le célèbre nom orne les murs de nombreux musées aux États-Unis et en Europe, propriétaire de la firme, a accepté de payer encore 270 millions de dollars en mars 2019 pour mettre fin à une plainte de l'État de l'Oklahoma et ainsi éviter un procès. Malgré sa condamnation en 2007, la législation autour de l'Oxycontin n'a pas été modifiée et sa publicité a continué. Ironie de la situation, Purdue pharma développe un médicament visant à lutter contre la dépendance aux opioïdes.

Les laboratoires Johnson&Johnson et TEVA ont aussi été mis en cause. Le laboratoire TEVA a lui aussi accepté de payer une amende de 85 millions de dollars pour éviter un procès contre l'État d'Oklahoma. Le laboratoire Johnson&Johnson a été condamné, en août 2019, à versé 572 millions de dollars.

## IV.2. Difficultés d'accès aux soins

Le manque d'accès aux soins a joué un rôle prépondérant dans l'épidémie américaine.

### IV.2.a. *Système de santé déficient*

Le système de santé américain est un des seuls parmi ceux des pays développés à ne pas être doté d'une solution pour garantir un accès universel aux soins : la majorité des américains est assurée par le biais d'un employeur ; 11 % des américains seulement peuvent bénéficier du programme *Medicaid*, d'autres des contributions du financement public pour les personnes âgées ou invalides ; et près de 15 % d'américains (50 millions de personnes) ne bénéficient d'aucune sorte d'assurance maladie.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux (kinésithérapie, opérations comme la pose d'une prothèse orthopédique, hospitalisations...) sont onéreux, et pas ou peu remboursés. Et même pour ceux qui disposent d'une assurance privée, rares sont ceux qui n'éprouvent pas de difficultés à accéder aux soins, en raison des franchises et autres dépenses associées. Pour

ces personnes, la consultation et la prescription par un médecin de médicaments antalgiques est donc beaucoup plus accessible. [59]

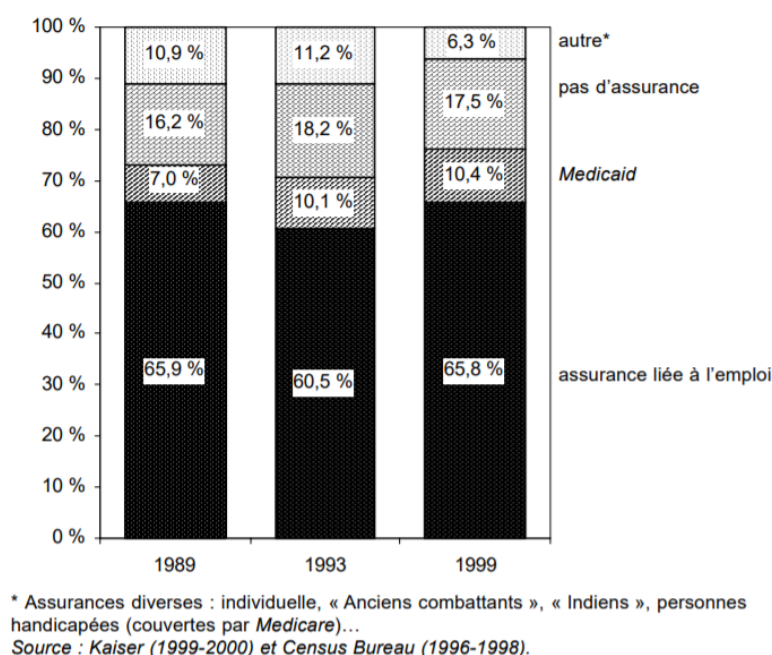


Figure 31 - Répartition des systèmes d'assurance de santé aux États-Unis pour les personnes de moins de 65 ans

Le système de congé maladie (ou invalidité) non-plus n'existe pas, ce qui implique que la reprise du travail rapide, notamment dans les classes ouvrières, est indispensable : c'est un cercle vicieux où pour la reprise du travail le patient va être amené à consommer des opioïdes, et où la reprise travail va amener à une douleur mal soignée et à consommer de nouveau des opioïdes.

On peut rajouter également, l'absence, contrairement en France, de remboursement pour les populations les plus précaires, comme la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) et l'Aide Médicale d'État (AME).

Quant à la FDA, l'agence américaine chargée de la surveillance des médicaments, elle a tout simplement accepté les dires de Purdue pharma, qui affirmait que la libération prolongée de la substance suffisait à négliger son caractère addictif.

#### IV.2.b. Vastitude du territoire

L'accès au soin, dû à la grande étendue du territoire est également un problème. Dans une étude menée entre 2005 et 2015, il ressort un lien positif entre état de santé de la population et nombre de médecins généralistes par habitant. Si le nombre de médecins généralistes aux USA a augmenté durant cette période (passant de 196 000 à 204 000), la densité de médecins a

paradoxalement diminuée (de 46,6 pour 100 000 habitants à 41,4) en particulier dans les zones rurales. [60]

#### *IV.2.c. Disponibilité limitée de MSO*

L'accès au traitement de substitution est beaucoup plus restreint qu'en France, bien qu'en novembre 2017, suite à l'allocution du président Trump, la *Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis* reconnaisse l'efficacité des MSO au regard du sevrage simple. [55] Selon ce rapport, aucun médecin n'est en mesure de prescrire de MSO dans 38 % des comtés, et plus particulièrement dans 55 % des comtés ruraux. S'ajoute à cela la difficulté dans ces endroits de se voir délivrer des MSO tant il y a de difficultés administratives, et d'hétérogénéité au niveau des règles en fonction des territoires.

Le pays compte environ 14 000 centres de prise en charge des addictions aux produits stupéfiants, concentré dans les grandes régions métropolitaines. Cependant la majorité ne bénéficie pas de médecins ce qui diminue encore la possibilité de mettre en place un traitement par MSO.

A contrario, une quarantaine d'États autorise la délivrance sans ordonnance de la naloxone, et certains états en ont même équipés leurs forces de l'ordre.

En tenant compte des résultats constatés en *III.2. Evolution des consommations d'antalgiques opioïdes aux États-Unis* et [Annexe 6] c'est-à-dire la nette diminution des prescriptions d'opioïdes de 2012 à 2018, et des résultats constatés en *III.3. Intoxications et décès par antalgiques aux États-Unis* c'est-à-dire l'augmentation globale de la part des opioïdes thérapeutiques dans les intoxications et les décès par overdose, on constate que la prescription démesurée d'opioïdes ne suffit plus à expliquer à elle-seule le nombre actuel de décès par overdose.

En outre, pour continuer son combat contre la crise des opioïdes, les politiques américains vont certainement devoir se concentrer sur d'autres aspects que celui du caractère addictif des antalgiques opioïdes et remettre en cause leur système de santé.

De plus, la réduction de prescriptions d'opioïdes, comme simple réponse à son addiction, peut être ressenti pour le patient dépendant comme une restriction d'accès aux soins supplémentaire.

### *V. Résumé de la comparaison entre France et États-Unis*

La population de la France est de quasiment 70 millions de personnes ; celle des États-Unis 328 millions.

Aux États-Unis, en 2012, 255 millions de personnes avaient une prescription pour un ou plusieurs opioïdes, chiffre en baisse jusqu'en 2018 (170 millions).

En France, près de 12 millions de français ont une prescription d'opioïdes chaque année. Parmi les opioïdes consommés, 20% étaient des opioïdes faibles et 2% des opioïdes forts.

Depuis 1999, on compte 400 000 décès dus aux opioïdes sur ordonnance, et pour la seule année 2017, 72 000 décès. Proportionnellement, cela correspondrait à 9 000 décès par an en France : on est donc très loin des 304 décès (25 fois moins) déclarés en France suite à une intoxication.

En France on compte 2700 hospitalisations par an en moyenne ces dernières années et 4 décès par semaine (dont 15% sont intentionnels), dont la population type est un homme de moyenne 50,5 ans. Si on considère, l'état de Californie très fortement touché par la crise, le nombre de décès est de 11 pour 100 000 habitants et la population type est un homme entre 55 et 64 ans, de toutes origines ethniques.

Paradoxalement, la consommation et les intoxications en règle générale sont plus élevées chez les femmes. Pour les opioïdes faibles, l'âge moyen de ces femmes oscille autour de 50 ans ; tandis que pour les opioïdes forts, l'âge moyen est plus élevé (autour de 62 ans).

## VI. Les mesures à mettre en place ou à renforcer en France pour prévenir cette crise des opioïdes

Entre 1998 et 2010, la France a mis en place trois programmes successifs de Lutte contre la Douleur. Depuis 2010, la douleur ne fait plus l'objet d'une lutte spécifique et ne figure pas non plus parmi les objectifs du futur plan « Ma santé 2022 ».

Le Ministère des Solidarités et de la Santé a établi une feuille de route 2019 – 2022 pour « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes ». [57]

### VI.1. Mesures de surveillance sanitaire

#### VI.1.a. Réseaux de surveillance sanitaire

La France a déjà un système de surveillance sanitaire très développé. Elle dispose d'un réseau de pharmacovigilance et d'addictovigilance bien réparti sur l'ensemble de son territoire, avec treize CEIP et leurs sept centres correspondants, coordonnés par l'ANSM.

Les CEIP se basent sur des enquêtes annuelles et ponctuelles, et sur les notifications spontanées par les professionnels de santé principalement pour identifier les risques pour la santé publique.

Les antalgiques opioïdes bénéficient d'une surveillance particulière dans la plupart des études, et font l'objet d'études spécifiques comme ASOS [51], DANTE ou DTA.

L'ANSM récolte et centralise également les informations émanant des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

L'ANSM transmet ensuite ses rapports au niveau européen à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) et à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). [52]

L'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), mis en place en 2017, est dédié à la pharmacosurveillance des médicaments antalgiques sur le territoire français et à la promotion de leur bon usage.

Les autorités sanitaires françaises doivent continuer à faire preuve de vigilance vis-à-vis des antalgiques opioïdes et étendre encore ses études à un plus grand nombre de sujets, afin que leurs enquêtes reflètent au mieux la situation actuelle.

#### *VI.1.b. Notifications spontanées*

Les professionnels de santé, les patients et les associations de patients sont tous des acteurs de pharmacovigilance.

Les pharmaciens d'officine ont une place privilégiée dans ce système. Proches au quotidien de leurs patients, ils bénéficient d'un rapport privilégié avec les patients et cette proximité favorise souvent les confidences, notamment en ce qui concerne le mal-être, le ressenti et les effets indésirables vis-à-vis de leurs traitements.

Les pharmaciens d'officine ont donc un rôle majeur dans le processus de notifications spontanées, encore trop peu exploité du fait de la complexité du processus de déclarations. Il leur incombe de signaler tout effet indésirable suspecté d'être en lien avec l'utilisation d'un médicament : grave ou non, déjà identifié ou non comme étant consécutif à l'usage de ce médicament, résultant d'une utilisation conforme ou non à l'AMM. Ils peuvent également déclarer toute erreur médicamenteuse ou tout risque d'erreur.

#### *VI.1.c. Suivi de la prescription et de la délivrance des antalgiques opioïdes*

Le suivi de la prescription et de la délivrance des antalgiques opioïdes passe par une collaboration informelle entre médecins et pharmaciens. Elle est renforcée au quotidien par la création de Dossier Médical Partagé (DMP) et par le Dossier Pharmaceutique (DP), outils



encore trop peu développé et qui aide à sécuriser les délivrances et à lutter contre le phénomène de nomadisme médical aussi appelé « doctor-shopping<sup>27</sup> ». [59]

#### (a) Prescription

Il faut aussi améliorer la conformité des ordonnances : la complexité de la législation est due à la disparité des règles de prescription des différents antalgiques opioïdes (liste I, stupéfiants, assimilés stupéfiants). L'expérience au comptoir est en accord avec les études menées sur le sujet [51] [59] : près de la moitié des ordonnances seulement répond aux exigences de prescription du CSP. Les règles les moins respectées sont la rédaction des prescriptions en toutes lettres, la sécurisation des ordonnances, le respect de la durée maximale de prescription et le non chevauchement de deux prescriptions. Le non-respect de ces règles contraint normalement le pharmacien à refuser la délivrance de la prescription, principe pas toujours respecté en pratique.

Pour faciliter le respect des règles de prescription, l'optimisation des logiciels d'aide à la prescription est une piste à envisager.

#### (b) Délivrance

Les mesures prises depuis 2017 concernant la vente libre des opioïdes thérapeutiques ont été un premier pas pour lutter contre les dangers de l'automédication et des usages détournés.

Un autre problème récurrent qui ressort des études faites sur le sujet est l'obtention par les patients de comprimés auprès de leurs proches : beaucoup de patients se procurent des antalgiques opioïdes chez des proches à qui il reste des comprimés de prescriptions antérieures.

La lutte contre ce phénomène passe notamment par une délivrance au comptoir du plus petit conditionnement possible correspondant à la dose prescrite. Elle est encouragée par un nouvel honoraire de dispensation appelé honoraire de « dispensation adaptée », visant à renforcer le rôle du pharmacien dans le bon usage du médicament : lutter contre la iatrogénie, éviter le mésusage et le gaspillage.

Pour persévérer dans cette voie, le passage à de plus petits conditionnements, voire à la délivrance unitaire comme pour les médicaments listés comme stupéfiants pourraient être envisagés.

---

<sup>27</sup> Doctor-shopping : défini comme l'obtention par un patient d'ordonnances simultanées de plusieurs médecins pour le même médicament, délivrées dans plusieurs pharmacies.



## VI.2. Prise en charge des patients

### VI.2.a. *Prise en charge de la douleur*

La prise en charge de la douleur ne doit pas se limiter à un traitement médicamenteux antalgique, mais doit être multifactorielle.

La prescription isolée d'antalgiques opioïdes comme traitement symptomatique, sans association à un traitement ou une prise en charge de la cause de la douleur, conduit à un risque de chronicisation de la douleur et d'un traitement chronique médicamenteux avec le risque d'accoutumance et de dépendance que cela implique.

En raison de la complexité des composantes de la douleur, une réévaluation dans les trois mois de traitement doit être faite, et en cas d'inefficacité, l'arrêt du traitement antalgiques opioïdes doit être envisagée (en particulier pour des pathologies complexes où la perception de la douleur est altérée comme la fibromyalgie). Pour les douleurs où la composante psychologique semble prédominante, il faut aussi faciliter la prise en charge non médicamenteuse par des médecines alternatives, comme la psychothérapie, la kinésithérapie mais aussi l'acupuncture, la sophrologie ou l'hypnothérapie.

Il faut donc travailler davantage sur la prévention des troubles sous-jacents à la douleur. Parmi les solutions à explorer, on peut citer la prise en charge de la pathologie douloureuse chronique par la TENS qui reprend les principes de la modulation naturelle de la douleur par le système nerveux (modulation suivant le principe du Gate Control et stimulation endorphinique). [Voir *DEUXIEME PARTIE – I.1.d. Modulation : système de contrôle*]

### VI.2.b. *Prise en charge des effets indésirables*

Dans la prise en charge des effets indésirables, on peut distinguer les effets indésirables bénins et ceux qui sont plus graves.

Les effets indésirables bénins, comme les troubles gastro-intestinaux, doivent être expliqués aux patients lors de la consultation avec le médecin, et repris lors de la délivrance au comptoir. Ils ne doivent pas être négligés et être accompagnés par exemple de co-prescriptions (comme des laxatifs ou des antiémétiques) et de conseils hygiéno-diététiques.

La prise en charge de la dépendance doit être homogénéisée. Si les spécialistes de la douleur (aussi appelés algologues) privilégient plutôt un sevrage progressif par paliers, les addictologues ont plus de facilités à organiser un sevrage par MSO.

Elle pourrait passer par une augmentation de la mise à disposition de traitement de type MSO, notamment pour les patients devenus dépendants aux opioïdes sur prescription médicale. Le traitement de la dépendance par MSO passe également par la lutte contre les préjugés sociaux environnementaux et personnels du patient associés à la toxicomanie. Le patient doit être rassuré et revu quotidiennement pendant les premiers jours du traitement. [58]

Pseudo-addiction : la différence entre addiction et pseudo-addiction est une notion complexe, sur laquelle le laboratoire Purdue pharma s'est appuyé pour promouvoir la prescription de doses de plus en plus élevées d'Oxycontin®. Plusieurs études s'accordent pour proposer une adaptation des critères de diagnostic de la dépendance (comme le DSM) pour l'addiction aux opioïdes. [58]

### *VI.2.c. Prise en charge des surdoses aux opioïdes*

La prise en charge d'overdoses aux opioïdes doit passer par la mise à disposition de la Naloxone, antidote des surdoses aux opioïdes.

Depuis 2014, l'OMS préconise une généralisation de la mise à disposition de naloxone pour les usagers de drogues et leur entourage, dans le but de permettre une prise en charge rapide des overdoses aux opioïdes. Les spécialités à base de naloxone sont disponibles dans les structures et établissements de santé en lien avec les usagers de drogues.

En réponse aux très nombreuses overdoses, notamment en pleine rue, auxquelles ils doivent faire face, les USA ont élargi la mise à disposition de la naloxone sous forme « prête à l'emploi ».

En ce sens, en France, l'élargissement de la mise à disposition et de la formation des professionnels de santé, des patients dépendants ou de ceux sous traitement antalgiques opioïdes et de leur entourage, ainsi que des forces de l'ordre est à mettre en place. Cela pourrait passer notamment par la délivrance en officine de Nalscue® (qui dispose d'une AMM depuis janvier 2018) et l'exonération de la prescription médicale.

## **VI.3. Renforcement de l'information**

### *VI.3.a. Sensibilisation et information des professionnels de santé*

La sensibilisation et l'information doivent être renforcées au niveau de chaque professionnel de santé amené à être en lien direct ou indirect avec le patient durant son quotidien : médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux, kinésithérapeutes, infirmiers, dentistes...

Cela passe également par la consolidation de la formation des étudiants au sujet des différents types de douleurs, de l'objectif de prise en charge globale et de la nécessité de l'interdisciplinarité, la sémiologie de la dépendance et les stratégies de dépistage d'abus et de mésusage. [1]

En cas de facteurs de prédispositions aux abus et aux mésusages, et à la dépendance, le professionnel de santé doit apporter une attention toute particulière au patient, qui passe par des consultations rapprochées, le contact au comptoir et l'utilisation quand cela est possible du DP.

#### (a) Les prescripteurs

Il n'existe pas pour les prescripteurs une référence unique de prise en charge de la douleur. Tout en gardant sa liberté de prescription, le prescripteur doit être sensibilisé aux bonnes pratiques de prescription médicamenteuse.

En association avec le Réseau de Prévention des Addictions (RESPADD), l'OFMA a, par exemple, publié en 2018 un guide pratique à l'usage des prescripteurs qui peut servir d'aide dans les étapes de prescription et de déprescription d'antalgiques opioïdes. [Annexe 7] Le prescripteur ne doit pas banaliser la prescription d'opioïdes même s'il s'agit d'opioïdes dits « faibles ». En outre, on doit arriver à trouver le bon équilibre entre diminution des prescriptions irrationnelles ou inadaptées d'opioïdes faibles ou forts, et prise en charge suffisante de la douleur.

Il existe également d'autres sources de recommandations pour cette prise en charge, on peut citer par exemple : les recommandations de l'académie nationale de médecine [62] ; les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFEDT) [63] ; les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [64].

#### (b) Les délivreurs

Au comptoir, pharmaciens d'officine et préparateurs doivent prendre le temps d'expliquer à leur patient l'ordonnance, le caractère « particulier » des médicaments antalgiques opioïdes, ses avantages et ses effets indésirables. Le pharmacien se doit de réexpliquer au patient que chaque traitement est personnel, même en ce qui concerne les douleurs, et ne doit pas être adapté spontanément à d'autres personnes. D'ordre général, le pharmacien doit mettre en garde le patient contre l'automédication de la douleur (à laquelle il est confronté quotidiennement au travers des demandes spontanées de paracétamol et d'ibuprofène notamment).

L'ANSM publie et diffuse régulièrement des alertes lorsque les agences de surveillance sanitaires mettent en évidence l'apparition ou la persistance de risques liés à certains médicaments.

En plus de cela, les RCP sont régulièrement mis à jour par l'ANSM. Cette dernière valide également chaque document d'informations diffusé par les laboratoires aux professionnels de santé.

### *VI.3.b. Sensibilisation et information des patients*

L'information des patients est une étape clé essentielle également. La bonne observance du traitement par le patient passe par sa bonne compréhension et son implication.

En consultation et au comptoir, le patient doit être mis à l'aise par le professionnel qui doit faire preuve d'empathie à son égard : cela favorise l'échange entre le professionnel et le patient, permet d'éclaircir les points mal compris et de sécuriser le traitement. Sans l'affoler, le pharmacien doit participer à l'éducation thérapeutique de son patient : informer, alerter et rassurer son patient sur son traitement antalgique.

La sensibilisation pourrait, le cas échéant, passer par la délivrance de kits de naloxone pour les patients sous traitement antalgique opioïde, fort en particulier. Une mesure qui permettrait de responsabiliser le patient face à un traitement potentiellement dangereux.

L'OFMA, dans le cadre de la « semaine de la sécurité du patient » de 2018, a mis à disposition un document destiné aux patients dans le cadre d'une prise d'antidouleurs. [Annexe 8]

L'ANSM met régulièrement à jour les notices d'informations, les conditionnements primaires des médicaments et leurs étiquettes : par exemple, la réactualisation en 2017 du pictogramme concernant les antalgiques opioïdes faibles et forts en raison de l'altération des capacités à conduire un véhicule.



Figure 32 - Pictogramme de risque de conduite Niveau 2 retrouvé sur les conditionnements primaires des antalgiques opioïdes depuis 2017

En France, contrairement aux États-Unis, la publicité des médicaments sur prescription médicale est interdite auprès du grand public.

On peut également travailler sur la perception du grand public des addictions : en arrêtant la stigmatisation vis-à-vis des usagers de drogues, vis-à-vis de la dépendance et des populations addictes en règle générale, et en levant les tabous. En cela, on encourage les patients à demander de l'aide plus facilement s'ils ressentent le besoin d'augmenter les doses prescrites d'opioïdes ou des difficultés à arrêter leur traitement.

# CONCLUSION

1,3 million d'adultes en Europe sont concernés par l'usage problématique d'opioïdes mais les risques, inhérents à l'exposition de manière chronique ou précoce, ne doivent pas constituer en soi une contre-indication à la prescription d'un traitement opioïde.

La crise des opioïdes présente dans l'Amérique du Nord ne doit pas remettre en question la place des anti-douleurs dans l'arsenal thérapeutique. En effet, même si la crise qui touche les États-Unis depuis la fin des années 90, trouve son origine dans des prescriptions irrationnelles et des consommations excessives d'antidouleurs opioïdes, il n'en demeure pas moins que le système de santé américain a une grande part de responsabilités dans l'émergence de cette catastrophe sanitaire et dans son évolution.

Ainsi, la balance bénéfices / risques des opioïdes thérapeutiques reste favorable, tant qu'elle reste en accord avec les notions de bon usage du médicament. Mais pour chaque prescription, médecins et pharmaciens doivent évaluer le risque de mésusage notamment dans les groupes particulièrement à risques de développer une dépendance. L'éducation thérapeutique et la mise en garde de son patient sont essentielles, ainsi que le suivi régulier et la réévaluation de la nécessité, de l'efficacité et de l'innocuité du traitement opioïde à chaque renouvellement.

En outre, le système de santé actuellement en place en France est à lui seul un bon rempart contre le mésusage, et devrait le limiter de sorte que l'on ne tombe pas dans une dérive d'une ampleur égale à celle de l'Amérique du Nord. La France déjà bien armée, au niveau législation et surveillance sanitaire, doit poursuivre et renforcer la surveillance de l'évolution des tendances de consommations des antalgiques opioïdes et la mise en place de mesures de prévention.

# Bibliographie

- [1] ANSM, «Etats des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques,» février 2019.
- [2] Société Nationale d'Horticulture de France, *Le Figaro*, 2018.
- [3] C. LE MAREC, Histoire de l'opium médicinal : du pavot aux alcaloïdes de l'opium, vol. 5, 2004, pp. 83-92.
- [4] European Food Safety Authority, «Assesses public health risks of opium alkaloids in poppy seeds,» 2011 / 2018.
- [5] P.-A. CHOUVY, Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar, Armand Colin - Annales de géographie, 2001, pp. 182-194.
- [6] R. REY, Histoire de la douleur, La découverte, 2011, 1993.
- [7] M. DORIE, Les plantes magiques de l'Odyssée. Le népenthès, Vols. %1 sur %2Revue d'histoire de la pharmacie, 56ème année, N.196, 1968, pp. 31-35.
- [8] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), *Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues*, New York: Section des publications, de la bibliothèque et des services en anglais, Office des Nations Unies à Vienne, 2014.
- [9] Haut Conseil de la Santé Publique, «Evaluation du plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010,» 2011.
- [10] J. BRUNETON, *Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales*, 5ème éd., LAVOISIER, 2016.
- [11] International Narcotics Control Board (INCB) ou Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), *Narcotic Drugs - Estimated World Requirements for 2020 - Statistics for 2018*, United Nations Publications, 2019.
- [12] A. M. TRESCOT, S. DATTA, m. LEE et H. HANSEN, «Opioid Pharmacology,» *Pain Physician*, vol. 11, pp. 133 - 153, 2008.
- [13] Y. ÁLVAREZ et M. FARRÉ, *Adicciones; Farmacología de los opioides*, 2005, pp. 21- 40.
- [14] Y. LANDRY, J.-P. GIES, E. SICK et N. NIEDERHOFFER, *Pharmacologie. Des cibles à la thérapeutique*, Dunod, 2019, pp. 6 - 12.
- [15] O. BRAENDEN, N. EDDY et H. HALBACH, «BRAENDEN, O. Synthetic substances with morphine-like effect; relationship between chemical structure and analgesic action. Bulletin of the World Health Organization,» *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 13, n° %16, pp. 937-998, 1955.
- [16] I. Tegeder, J. Lötsch et G. Geisslinger, *Pharmacokinetics of opioids in liver disease*, Frankfurt: Center of Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology, 1999.

- [17] R. MALDONADO, *Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues*, vol. 68, 2010, pp. 3 - 11.
- [18] Y. LANDRY, J.-P. GIES, E. SICK et N. NIEDERHOFFER, *Pharmacologie. Des cibles à la thérapeutiques*, 4 éd., Dunod, 2019, pp. 407 - 409.
- [19] R. K. STOELTING et S. C. HILLIER, *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4 éd., 2005.
- [20] G. INNAURATO, V. PIGUET et M. LOUIS SIMONET, *Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique*, Revue Médicale Suisse éd., vol. 11, 2015, pp. 1380 - 1384.
- [21] R. T. MILLER, *Physician Views of Cytochrome p450 Genotyping and Pharmacogenetics*, A. Arbor, Éd., Mount Sianai School of Medicine of New York University, 2007.
- [22] Y. LANDRY et J.-P. GIES, *Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique*, 2 éd., Dunod, 2009, pp. 428-429.
- [23] H. DING et al, *A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates*, Science Translational Medicine éd., vol. 10, 2018.
- [24] E. W. BOYER, M. D. et P. D., *Management of opioid analgesic overdose*, vol. 367, The New England Journal of Medicine, 2012, pp. 146 - 155.
- [25] M. SATOH et M. MINAMI, *Molecular pharmacology of the opioid receptors*, vol. 68, 1995, pp. 343 - 364.
- [26] R. AL-HASANI et M. R. BRUCHAS, *Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior*, vol. 115, 2011, pp. 1363 - 1381.
- [27] W. CHEN, H. S. ENNES, J. A. McROBERTS et J. C. MARVIZON, *Mechanisms of  $\mu$ -opioid receptor inhibition of NMDA receptor-induced substance P release in the rat spinal cord*, Neuropharmacology éd., 2018, p. 255–268.
- [28] L. GOODMAN et al, *Goodman & Gilman's - The pharmacological : Basis of therapeutics*, 11 éd., Brunton, Éd., 2006, pp. 547 - 590.
- [29] D. VITAL DURAND et C. LE JEUNNE, *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*, 35 éd., MALOINE, 2016, pp. 2 - 42.
- [30] C. LEFEBVRE, A. TASIEMSKI et M. SALZET, *Peptides opioïdes, substances opiacées et réponse immunitaire*, vol. 16, Médecine / Sciences n°2, 2000, pp. 235 - 242.
- [31] M. HACHELAF, G. CAPELLIER et V. DANIEL, *Les toxidromes*, Réanimation 15 éd., Elsevier, 2006, pp. 364-369.
- [32] BAUD, F.-J; Inserm U705-UMR7157, laboratoire de toxicologie, faculté de pharmacie, universités Denis-Diderot et René-Descartes, France, *Etude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique*, vol. 67, Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009, pp. 353 - 359.



- [33] National Institute on Drug Abuse (NIDA), «Opioid Overdose Reversal with Naloxone (Narcan, Evzio),» 20 February 2020. [En ligne]. Available: NIDA. (2020, February 20). Opioid Overdose Reversal with Naloxone (N<https://www.drugabuse.gov/related-topics/opioid-overdose-reversal-naloxone-narcan-evzio>. [Accès le 19 April 2020].
- [34] Centre d'addictovigilance de Paris - Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), *Nalscuc® versus Prenoxad®*, Assistance Publique des Hopitaux de Paris (APHP), 2019.
- [35] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), *Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone*, Luxembourg: Strang J. & McDonald - National Addiction Centre, Addictions department, Institute of psychiatry, psychology & neuroscience, King's College London, 2016.
- [36] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, «Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - Point d'information,» 02 février 2019. [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-et-overdose-d-opioides-point-sur-l-offre-therapeutique-de-la-naloxone-en-France-Point-d-information>. [Accès le 20 avril 2020].
- [37] Le quotidien du pharmacien - Demarti C., *Overdose : une triste fin pour Nalscuc*, 2019.
- [38] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), «Diaporama NALSCUC® (naloxone), traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes,» 26 04 2018. [En ligne]. Available: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Naloxone>. [Accès le 20 avril 2020].
- [39] Haute Autorité de Santé (HAS) - Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, *Naloxone - Commission de la Transparence (CT) - Avis 1*, 2018.
- [40] D. VITAL DURAND et C. LE JEUNNE, *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*, 35 éd., MALOINE, 2016, pp. 1546 - 1549.
- [41] AFSSAPS & ANAES, *Recommandations pour la pratique clinique - Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés*, 2004, pp. 1 - 18.
- [42] Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, «La réduction des risques (RDR),» 10 08 2015. [En ligne]. Available: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-reduction-des-risques>. [Accès le 28 04 20].
- [43] VIDAL : le dictionnaire, *Monographies méthadone; buprénorphine +/- naloxone*, Paris: du Vidal, 2020.
- [44] INSERM - collaboration avec NALPAS B. (directeur de recherche à l'Inserm et chargé de mission addiction), *Addictions, du plaisir à la dépendance.*, 2014.
- [45] American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th. éd., 2013.

- [46] HAS - Service des bonnes pratiques professionnelles, *Critères d'usage nocif et de dépendance à une substance psychoactive [...] selon la CIM-10 - Annexe à la recommandation de bonne pratique "arrêt de la consommation de tabac"*, 2014.
- [47] S. I. D. P. C. Caulin, *VIDAL RECOS - Recommandations en pratique*, 6 éd., 2016, p. 842.
- [48] F. n. d. c. d. l. c. l. cancer, *Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte*, Paris: /, 1996 ; 2002.
- [49] D. VITAL DURAND et C. LE JEUNNE, *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*, 35 éd., MALOINE, 2016, pp. 32-33.
- [50] HAS, *Bon usage du médicament : Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer*, 2014.
- [51] CEIP - Addictovigilance, *Résumé de l'enquête ASOS*, 2009 - 2017.
- [52] M. GUERLAIS, C. VICTORRI-VIGNEAU, D. LAUZEILLE, M. BAUMEVIEILLE, A. BOUCHER, C. CHEVALLIER et ..., «Consommations problématiques des antalgiques codéinés en automédication : résultats de l'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgique En France),» *Therapies*, vol. 73, n° %16, p. 561, 2018.
- [53] Observatoire Français des Médicaments Antalgiques; Chenaf; And al;, *Prescription des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2017 : évolution et impact en termes de morbi-mortalité*, 2018.
- [54] VIDAL - RIVIERE J.P., *Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France*, 2018.
- [55] C. C. CHAIRMAN, C. BAKER, R. COOPER, P. J. KENNEDY, B. MADRAS et And al, *The President's commission on combating drug addiction and the opioid crisis*, Washington DC, 2017.
- [56] National Survey on Drug Use and Health, *Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults, 2015*, Annals of Internal Medicine - Original Research.
- [57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Opioid overdose - U.S. dispensing rate maps*.
- [58] Center for Disease Control and Prevention (CDC), *Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes, United States, 2018*.
- [59] SCIENCES&VIE - HORS SERIE, «Crises des opioïdes : bientôt en France ?», n° %1289, 05 12 2019.
- [60] P. FARMER et B. RYLKO-BAUER, *L' "exceptionnel" système de santé américain - Critique d'une médecine à vocation commerciale*, Actes de la recherche en sciences sociales, 2001.
- [61] S. BASU, S. BERKOWITZ, R. PHILIPS, A. BITTON, B. LANDON et R. PHILIPS, *Association of Primary Care Physician Supply with Population Mortality in the United States 2005 - 2015*, 2019.
- [62] Ministère des Solidarités et de la Santé, *Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022*, 2019.

- [63] ANSM, «Pharmacodépendance (Addictovigilance),» 2017.
- [64] INSERM, *Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances.*, Paris: Les éditions INSERM, 2012.
- [65] R. KIHLM, *THESE : Evaluation de la conformité de prescriptions de médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants.*, Strasbourg, 2018.
- [66] Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) - EID H., *Dépendance aux analgésiques opioïdes*, Paris, 2016.
- [67] J. LUSHER et a. Al., *Analgesic, addiction and pseudoaddiction in the painful chronic illness*, 2006.
- [68] Académie Nationale de Médecine, *Rapport 18-11. Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades.*, 2018.
- [69] SFEDT, *Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte*, 2016.
- [70] SFAR, *Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses.*, 2017.

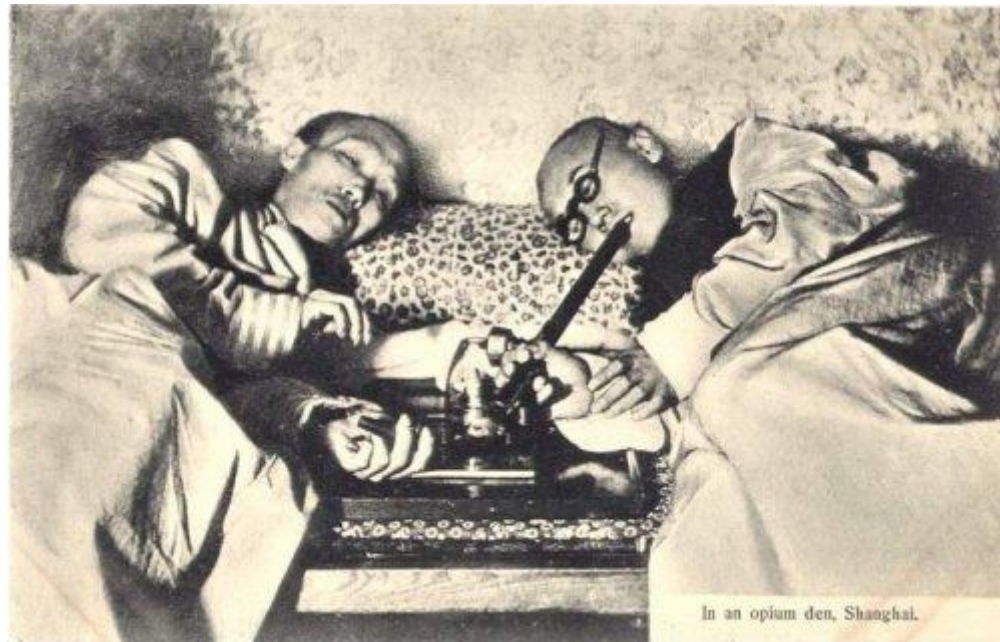
## Annexes

Annexe 1 – Bouteilles de Laudanum .....	104
Annexe 2 – Fumerie de Shanghai .....	104
Annexe 3 - Lithographie de Friedrich-Wilhem Sertürner .....	105
Annexe 4 – Etats-Unis : part de la consommation mondiale de morphine 2004 - 2018 .....	105
Annexe 5 - Echelle visuelle analogique de la douleur .....	106
Annexe 6 - Total number and percentage of counties with available opioid prescribing data, United States, 2006 - 2018 (source CDC) .....	106
Annexe 7 - Guide d'utilisation pratique pour la prescription et la déprescription d'antalgiques opioïdes rédigé par le RESPADD.....	107
Annexe 8 - Document, à destination des patients consommateurs d'antalgiques, publié par l'OFMA .....	109

Annexe 1 – Bouteilles de Laudanum



Annexe 2 – Fumerie de Shanghai



Annexe 3 - Lithographie de Friedrich-Wilhelm Sertürner

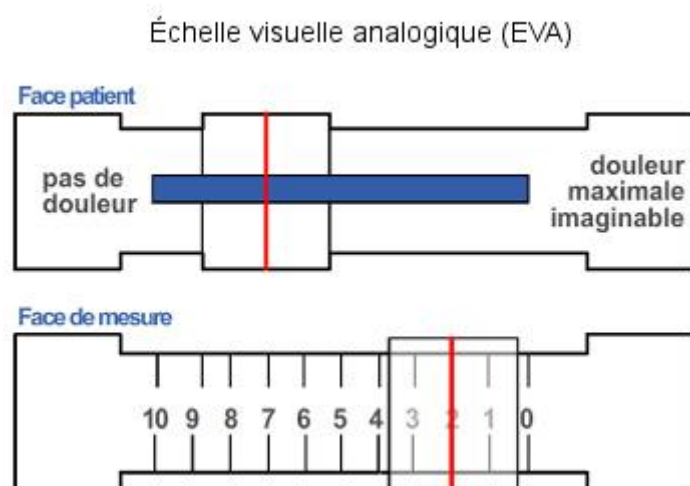


Annexe 4 – Etats-Unis : part de la consommation mondiale de morphine 2004 - 2018

Année	Pourcentage consommation morphine	Pourcentage population
2018	39,3	5,3
2017	47,1	4,8
2016	50,6	5,1
2015	49,6	4,8
2014	52,7	5,1
2013	57,3	5,0
2012	56,5	5,0
2011	54,8	5,3
2010	55,4	5,2
2009	/	/
2008	54,6	4,7
2007	58,7	4,9
2006	53,3	4,9
2005	50,9	4,9
2004	49,3	4,7

Données extraites des rapports techniques de l'INCB concernant les stupéfiants de 2001 à 2019.

Annexe 5 - Echelle visuelle analogique de la douleur



Annexe 6 - Total number and percentage of counties with available opioid prescribing data, United States, 2006 - 2018  
(source CDC)

Year	Total Number of Prescriptions	Prescribing Rate Per 100 Persons
2006	215,917,663	72.4
2007	228,543,773	75.9
2008	237,860,213	78.2
2009	243,738,090	79.5
2010	251,088,904	81.2
2011	252,167,963	80.9
2012	255,207,954	81.3
2013	247,090,443	78.1
2014	240,993,021	75.6
2015	226,819,924	70.6
2016	214,881,622	66.5
2017	191,909,384	59.0
2018	168,158,611	51.4





# Sommaire

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



# JE PRENDS DES MÉDICAMENTS ANTIDOULEURS À BON ESCIENT





## L'ESSENTIEL

pour assurer l'efficacité  
et limiter les risques  
**de mon traitement  
antidouleur**





www.ofma.fr

#BonUsageMédicamentsAntidouleurs

#BUMA

En partenariat avec :



ANSM  
Agence Nationale de Sécurité Médicament  
et des produits de santé



ARS  
Agence Régionale de Santé



Assurance  
Maladie  
NATURALIS



SFETD  
Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur



FVD  
Fédération Française des Vétérinaires



CHU  
Centre Hospitalier Universitaire  
Centre de Recherche



SFSIPO  
Société Française de Soins Palliatifs et d'Intégration



INSTITUT  
Analgesia

Je peux déclarer les effets indésirables  
des médicaments antidouleurs sur  
[signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)

Je peux demander des renseignements  
sur mon traitement antidouleur à mon centre  
de pharmacovigilance ou d'addictovigilance sur  
[rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv](http://rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv)  
ou [addictovigilance.fr/centres](http://addictovigilance.fr/centres)

Je peux consulter les notices et informations  
de référence des médicaments antidouleurs sur  
[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

## 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.**





# N OxyContin® q12h

Controlled release oxycodone tablets



- Rapid onset of analgesia within 46 minutes**  
 Comparable to immediate-release oxycodone<sup>12,3</sup>
- Full 12 hours of pain relief<sup>2,7</sup>**  
 Provides uninterrupted sleep for an improved quality of life<sup>3,5</sup>
- No risk of acetaminophen or ASA toxicity<sup>2-4,7,8</sup>**  
 No ceiling to analgesic efficacy<sup>11,2,4,5,7</sup>



World Health Organization Pain Ladder (Adapted)<sup>1,2</sup>



**OxyContin® q12h** 10 mg 20 mg 40 mg 80 mg Small, colour-coded tablets

**One to Start and Stay With ...Easy to Dose, Easy to Titrate**

For prescribing information see page 452

For the relief of moderate to severe pain requiring the prolonged use of an opioid.

Side effects are similar to other opioid analgesics; the most frequently observed are constipation, nausea and somnolence.

Dosage limitations may be imposed by adverse effects if they occur.<sup>5</sup> Please refer to prescribing information.

Warning: Opioid analgesics should be prescribed and handled with the degree of caution appropriate to the use of a drug with abuse potential. Drug abuse is not a problem in patients with pain for whom the opioid is appropriately indicated.

<sup>1</sup>Median time to onset of analgesia after single dose Oxy-IR 15 mg (N=31/180) and OxyContin 30 mg (N=30/180) was 41 minutes and 46 minutes, respectively (N=40/180) (P<0.05) in patients following abdominal or gynecologic surgery. (8 groups of 30 each).<sup>2,3</sup>

<sup>11</sup>With adequate dosing, there is no intrinsic limit to the analgesic effect of oxycodone.

Purdue Pharma Inc.  
Purdue Frederick  
Pawling, Ontario L3W 2W9





## **SERMENT DE GALIEN**

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des  
conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes  
condisciples :**

**❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes  
de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement.**

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

**❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs  
envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le  
secret professionnel.**

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

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à  
mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères,  
si j'y manque.**

# **UNE CATASTROPHE SANITAIRE, DUE AUX OPIACÉS THÉRAPEUTIQUES, COMPARABLE À CELLE DES ÉTATS-UNIS EST-ELLE POSSIBLE EN FRANCE ?**

Thèse soutenue le 16 Décembre 2020

Par **Ingrid LATIÈRE**

## **RÉSUMÉ**

La douleur et son arsenal thérapeutique ont longtemps été laissés au second plan. Si de nos jours elle fait partie intégrante du traitement du patient, la prise en charge de la douleur reste un processus complexe et multifactoriel.

Les opioïdes thérapeutiques, dérivés de la morphine, sont le pilier du traitement médicamenteux de la douleur.

La crise des opioïdes est un problème majeur de santé publique aux États-Unis. L'épidémie est caractérisée par une augmentation des décès par surdose d'opioïdes, à tel point que près de 130 américains meurent chaque jour d'une overdose liée à la prise d'opioïdes. Ainsi depuis la fin des années 90, plus de 400 000 américains ont perdu la vie. La situation est telle que le Président Trump a proclamé un état d'urgence en 2017.

Cette catastrophe sanitaire s'explique par l'élargissement du cadre de prescription des antalgiques opioïdes, en particulier depuis la mise sur le marché de l'Oxycontin®. Ce médicament dont la campagne marketing agressive a provoqué l'augmentation fulgurante de prescriptions par les médecins et de consommation par les patients. Ce changement de consommation a lieu dans un contexte américain spécifique, où le système de santé est tel que la surveillance et la commercialisation du médicament sont peu contraignantes, et où la publicité et autres opérations promotionnelles pour les médicaments sont autorisées (contrairement en France notamment). La dépendance aux opioïdes sur prescription médicale a touché ainsi toutes les catégories de la population, notamment les populations des classes moyennes paupérisées et ouvrières. Le système de santé incomplet des États-Unis n'offre pas non plus la pleine possibilité aux patients devenus dépendants à leur traitement antidouleur de prendre en charge leur dépendance, les poussant ainsi à se tourner vers l'usage de dérivés opioïdes en dehors du cadre d'une prescription (comme l'héroïne ou les dérivés de fentanyl, en plein essor sur les marchés de rue).

En France, la commercialisation des médicaments est contraignante et leur publicité interdite. De plus la prescription et la délivrance sont réglementées par un certain nombre de critères, comme la prescription obligatoire pour tous les opioïdes et la sécurisation des ordonnances. S'ajoute à cela, l'accès au soin pour tous, facilité par le remboursement des frais médicaux. Ainsi, même si on compte une augmentation des prescriptions et des décès par surdose d'opioïdes, la situation en France au regard des opioïdes n'a rien à voir avec celle des États-Unis.

En outre la situation telle qu'elle est actuellement en France incite à la vigilance et à la surveillance de l'évolution des consommations et des décès dus aux opioïdes, tout en veillant à ne pas restreindre l'accès aux antidouleurs aux patients lorsque cela est nécessaire. Les actions de prévention et de formation doivent se poursuivre et se renforcer afin de sensibiliser patients et professionnels.