

ANNÉE 2021

N° 2021-005
(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Parweene, Ramo

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2021

Antalgiques de palier II : du détournement d'usage à la personnalisation de leur prescription

Président : Mr Jean Michel ROBERT, Professeur UFR de Pharmacie, Nantes

Directeurs de thèse: Mme Caroline Victorri-Vigneau, CEIP-A de Nantes
Mr Edouard-Jules LAFORGUE, CEIP-A de Nantes

Membres du jury : Mme Marianne PETITGAS, Pharmacienne d'officine
Mr Jean François HUON, Maître de conférence Université de Nantes

Remerciements

Monsieur Robert, merci de présider ce jury. Merci de vous être rendu disponible pour les étudiants et pour votre partage d'expérience durant toutes ces années.

Madame Victorri-Vigneau, merci de m'avoir fait confiance pour ce travail. Vous avez su écouter mes attentes et m'aider dans la recherche de mon sujet.

Monsieur Laforgue, merci pour votre temps, vos retours et votre réactivité. Merci d'avoir été un soutien pour cet exercice et de m'avoir guidé lorsque je faisais face à des difficultés dans ma rédaction.

Monsieur Huon, merci d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir guidé lors de ma recherche de directeur de thèse. Merci également pour toutes vos méthodes d'enseignement, ce fut un plaisir d'assister à vos cours.

Marianne, merci d'avoir accepté de faire partie du jury, merci pour votre bienveillance et merci pour toute l'attention que vous nous portez.

A ma grand-mère paternelle, te savoir fière représentait ma plus belle récompense dans la vie. Merci pour tes paroles, ta bienveillance et les valeurs que tu nous as transmis. Merci d'avoir été notre exemple. J'ai bien conscience de la chance que j'ai eu de t'avoir à mes côtés.

A ma grande mère maternelle, merci pour l'amour que tu nous as transmis et d'avoir eu les mots pour toujours nous encourager à poursuivre nos voies.

A mes parents, merci pour tout, tout ce que vous avez fait et toute l'énergie que vous avez dépensée pour me soulager dans mes études. Vous m'avez poussé et soutenu tout au long de ma vie. Je ne saurais trouver les mots assez forts pour décrire ma reconnaissance envers vous.

A mes petites sœurs. A Laura, merci d'avoir attrapé la grippe la veille de tous mes partiels et d'avoir ainsi renforcé mon système immunitaire. A Léa, merci pour tous les « tu me gênes » quotidiens qui m'ont permis de garder un pied dans les tendances actuelles. A Sarah, merci pour toutes tes actions assez incompréhensibles pour nous, tu égayes nos journées. Merci de m'avoir

apporté votre aide, pris soin de moi et conforté durant toutes ces années. Je rajouterais peut-être aussi de subir ma dictature. Vous êtes avant tout mes bébés, je vous aime.

A Thomas, merci d'être à mes côtés, de m'avoir poussé et soutenu depuis le début. Merci pour toute l'attention que tu me portes et pour toutes ces fois où j'ai pu m'appuyer sur toi, mais malheureusement pas sur ton humour.

A Laureline, ma Bibi, et dire que tout a commencé par une inconnue qui débarque et me demande « t'as un binôme ? Tu veux qu'on se mette ensemble ? » à la scierie. Désolé que tu aies eu à subir mon petit caractère durant toutes ces années. J'ai pu compter sur toi depuis le début. Merci pour tous ces délires, ta spontanéité, ces galères pendant les TP et les révisions, ces bons moments passés et les autres à venir avec nos acolytes Mélissa, Thibault et François, nos bras droits. Merci à vous aussi pour tous ces moments, toutes ces entraides pendant nos études et tous les fous rires qu'on a eu. À bientôt pour de nouvelles aventures.

A mes amis d'enfance et du lycée, votre soutien et vos encouragements n'étaient pas négligeables. Je ne vous oublie pas. Merci à vous.

Table des matières

Table des figures.....	5
Table des tableaux.....	6
Abréviations	7
Définitions	9
Introduction.....	12
I. Panorama des antalgiques de palier II.....	14
1.1. Mécanisme d'action	15
1.2. Pharmacodynamie.....	20
1.3. Pharmacocinétique	27
II. Usages problématiques et abus des antalgiques de palier II.....	32
2.1. La codéine.....	32
2.2. Tramadol	36
2.3. Opium (poudre ou extrait d')	37
III. Données issues du réseau de surveillance national.....	38
3.1. Enquête DTA.....	40
3.2. Enquête OPPIDUM	42
3.3. Enquête DRAMES	44
3.4. Enquête OSIAP.....	46
3.5. Nomadisme médical et pharmaceutique (36).....	48
3.6. OFMA (38)	49
3.7. Soumission chimique (40)	50
3.8. Les autres enquêtes et dispositifs au niveau national	51
3.9. Exemples d'usages problématiques et abus des antalgiques de palier II au niveau international.....	52
IV. Évolution des conditions de prescription et de délivrance	55
4.1. Condition de prescription et délivrance.....	58
4.2. Augmentation de la prescription des antalgiques opioïdes suite au retrait du marché du dextropropoxyphène.....	59
4.3. Utilisation des antalgiques de palier II chez les populations spéciales	60
4.3.1. Enfants.....	60
4.3.2. Femmes enceintes.....	64
4.3.3. Personnes âgées.....	68
4.3.4. Patients insuffisants rénaux	68
V. Cas cliniques et variabilité de la réponse aux antalgiques de palier II.....	70
5.1. Cas cliniques	70

5.1.1.	Dépendance à la Codéine	70
5.1.2.	Dépendance au Tramadol	73
5.1.3.	Phénotype de métabolisation rapide du CYP2D6	75
5.2.	Variabilité de la réponse en fonction des variations de l'activité des cytochromes	77
5.2.1.	Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs lents.....	79
5.2.2.	Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs intermédiaires	81
5.2.3.	Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs ultra-rapides 81	
5.3.	Anticiper un risque évitable lié à l'utilisation d'un antalgique de palier II.....	84
	Discussion	87
	Conclusion.....	91
	Références.....	94

Table des figures

Figure 1 Illustration du pavot d'Opium (5).....	14
Figure 2 - Action des opioïdes sur le système nerveux (7).....	16
Figure 3 Action des récepteurs opioïdes au niveau synaptique (10)	18
Figure 4 Métabolisation du tramadol (23)	28
Figure 5 Métabolisation de la codéine	29
Figure 6 Evolution du pourcentage de décès des médicaments opioïdes (enquête DTA 2017)	41
Figure 7 Evolution de la consommation des antalgiques opioïdes	43
Figure 8 Evolution du pourcentage des décès par produit	45
Figure 9 Evolution du Top 10 des médicaments cités sur les ordonnances falsifiées	47
Figure 10 Evolution de la fréquence des hospitalisations pour intoxications accidentelles liées aux opioïdes (diagnostic principal) (39)	50
Figure 11 - Échelle ORT : Évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde (51)	56
Figure 12 - Dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes.....	57
Figure 13 - Utilisation des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique (0-18 ans) en France	63
Figure 14 - Evolution de la délivrance d'antalgique à partir de 3 mois avant la grossesse jusqu'à 3 mois après l'accouchement	66
Figure 15 Différents types de phénotype de métabolisation (75)	78
Figure 16 - Relation entre phénotype, concentration plasmatique et effet clinique	83
Figure 17 Codeine therapy recommendations based on CYP2D6 phenotype	85

Table des tableaux

Tableau 1 Action des récepteurs opioïdes sur le système nerveux	15
Tableau 2 Effets pharmacologiques des récepteurs aux opioïdes	17
Tableau 3 Actions pharmacologiques au niveau central de la morphine	22
Tableau 4 Action pharmacologique au niveau du tractus gastro-intestinal de la morphine.....	23
Tableau 5 Action pharmacologique au niveau cardio-vasculaire de la morphine	23
Tableau 6 Autres actions pharmacologiques de la morphine.....	23
Tableau 7 Pharmacocinétique des antalgiques de palier II.....	27
Tableau 8 Prévalence des métaboliseurs ultra-rapides en fonction des ethnies	79

Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
AMPI	Assurance Maladie des Professions Indépendantes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de Santé Publique
CYP	Cytochrome P
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effet indésirable
EM	Extensive Metabolizer (bons métaboliseurs)
EMA	European Medicine Agency (Agence européenne du médicament)
EPPH	Effet de premier passage hépatique
ESCAPAD	Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense
FDA	Food and Drug Administration
GVP	Good Vigilance Practices
HAS	Haute Autorité de la Santé
Ifri	Institut français des relations internationales
IRSNA	Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline
M1	O-déméthyl tramadol
M3G	Morphine-3-glucuronide
M6G	Morphine-6-glucuronide
ML	Métaboliseur Lent
NRPG	Noyau Réticulaire Paragigantocellulaire
OEDT	Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
OFMA	Observatoire Français des médicaments antalgiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
OWIST	Opioid withdrawal STRategies
PCA	Patient-Controlled Analgesia
PGR	Plan de Gestion de Risques
POMA	Prescription Opioid Misuse Assessment
POMI	Prescription Opioid Misuse Index
PSUR	Periodic Safety Update Report
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFETD	Société Française d'Etude de Traitement de la Douleur
SGPA	Substance Grise Péri-Acqueducale
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances

SNIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SPA	Substance Psycho-active
T _{1/2}	Temps de demi-vie
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues
UNODC	l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime

Définitions

Les définitions suivantes proviennent, pour la majorité, des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance françaises (BPPV), version février 2018.

Abus : L'abus est l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (article R.5219-1 du code de la santé publique).

Addictovigilance : Surveillance, évaluation, prévention et gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de toute substance, plante ou produit ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) : Structure régionale d'addictovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et constitués dans leur zone de compétence territoriale. Une convention tripartite ANSM-CRPV-ARS, fixe leurs modalités de fonctionnement.

Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) : Structure de pharmacovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et dans le périmètre desquels ils sont constitués. Une convention tripartite ANSM-CRPV-ARS fixe leurs modalités de fonctionnement.

Dépendance : Selon l'OMS, il s'agit d'un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non.

Douleur aiguë : Selon l'OMS la douleur aiguë est une douleur vive, immédiate, et souvent brève. Elle est d'origine traumatique ou postopératoire, ou peut être provoquée par certains soins.

Douleur chronique : Selon l'OMS, la douleur chronique est une douleur qui dure plus de trois mois (migraine chronique, douleur liée à un cancer, etc.).

Effet indésirable : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Erreur médicamenteuse : Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

Événement indésirable : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Mésusage : Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

Opiacés : Selon l'Autosupport des usagers de drogues, les opiacés sont des substances dérivées de l'opium. Le terme « opiacés » est théoriquement dévolu aux seuls dérivés de la plante opium.

Opioïdes : Selon l'OFDT, les opioïdes constituent une famille de produits obtenus à partir de l'opium, produit sédatif d'origine naturelle provenant de cultures de pavot.

Personne asymptomatique : Une personne est dite asymptomatique lorsqu'elle n'a aucun signe clinique permettant d'évoquer la maladie recherchée.

Pharmacodépendance : La pharmacodépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. 5219-1 du code de la santé publique).

Pharmacogénétique : Etude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à l'égard des médicaments.

Pharmacovigilance : Selon l'ANSM, la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Surdosage (overdose) : Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament.

Syndrome de sevrage : Selon l'OMS, il s'agit d'un ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la «dépendance», sous son acception psychopharmacologique plus limitée.

Usage détourné : Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives

Usage hors AMM : Usage non conforme à une autorisation (AMM, ATU, AIP) ou une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science.

Introduction

Un antalgique est par définition un médicament agissant contre la douleur. Il atténue ou élimine complètement la douleur grâce à une action périphérique ou centrale, sans provoquer, à des doses thérapeutiques, une perte de la conscience.

A partir de 1998, en France, ont eu lieu plusieurs plans d'action de lutte contre la douleur à travers une amélioration de son traitement. La prescription des médicaments opioïdes a été élargie pour contribuer à l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Elle s'est également étendue aux douleurs non cancéreuses, ce qui a, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), augmenté la consommation de ces antalgiques opioïdes et le nombre d'overdoses mortelles dans le monde. (1)

Afin d'harmoniser et de sécuriser la prescription des médicaments morphiniques, l'organisation mondiale de la santé a classé ces antalgiques en trois paliers :

- Les médicaments de palier I sont des médicaments non opioïdes pour des douleurs faibles à modérées.
- Les médicaments de palier II sont des opioïdes faibles indiqués pour des douleurs modérées à intenses.
- Les médicaments de palier III sont des opioïdes forts pour des douleurs intenses à très intenses.

Les médicaments antalgiques de palier II également appelés opioïdes faibles, représentent principalement les molécules suivantes :

- La codéine,
- Le tramadol,
- L'opium (poudre ou extrait d').

La consommation de ces antalgiques opioïdes a augmenté suite au retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011 (2). Il est estimé, en 2015, que 17,1% des français ont bénéficié d'un remboursement d'antalgique opioïde (3) .

Cependant, cette consommation croissante engendre de nombreux détournements d'usage, devenant une problématique internationale ainsi qu'un réel enjeu de santé publique. En effet, il existe un risque mondialement connu d'abus et de dépendance de ces molécules. Quels sont les moyens mis en place pour contrôler ces mésusages ?

A l'exclusion des erreurs médicamenteuses (erreur d'indication, de posologie ou de prise du médicament), il existe une forte variabilité de réponse à ces médicaments pouvant pour certains cas, expliquer la survenue rapide d'événements indésirables et les mésusages (abus, dépendance). Cette variabilité peut provenir de différentes origines :

- Physiologiques (âge, grossesse),
- Pathologiques (troubles hépatiques, rénaux, etc..),
- Environnementales (alimentation, habitudes de vie, médicaments associés, etc...),
- Génétiques (variation du métabolisme, transport du médicament ou au niveau des récepteurs).

Par la suite, nous nous intéresserons aux variabilités génétiques uniquement.

Ces antalgiques de palier II, bien qu'ils soient à risque de mésusage ou de survenue d'événements indésirables à dose thérapeutique, sont nécessaires au traitement des douleurs modérées à intenses. Comment peut-on assurer la sécurité d'utilisation de tels médicaments sans impacter l'accès à leur prescription et délivrance ?

Pour répondre à ces interrogations, nous allons dans un premier temps, faire un rappel sur la pharmacologie de ces molécules. Puis une analyse de l'usage problématique et les abus y étant liés. Nous effectuerons dans un second temps une synthèse de l'évolution des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments. Enfin, des cas cliniques vont nous permettre d'illustrer notre réflexion sur cette problématique. Et une analyse des facteurs de variabilité de la réponse à ces médicaments clôturera ce rapport.

I. Panorama des antalgiques de palier II

Un opiacé est une substance extraite de l'opium contenu dans le latex du pavot. A partir de cet extrait, il est possible de synthétiser des analogues possédant les mêmes propriétés que la molécule mère. Un opioïde est une substance pouvant se lier à un récepteur aux opiacés et provoquer les mêmes effets pharmacologiques que la morphine. L'effet d'un opioïde est également bloqué par les antagonistes morphiniques.

L'utilisation du pavot d'opium date de plus de 4000 ans avant Jésus-Christ, en Mésopotamie, par les sumériens qui la qualifiaient de « plante de la joie ». Les assyriens, également peuple de la Mésopotamie, 1000 avant Jésus-Christ, utilisaient cette plante pour son effet somnolent. (4)



Figure 1 Illustration du pavot d'Opium (5)

C'est au II^{ème} siècle après Jésus-Christ, que Galien, médecin grec, détermine l'activité antidouleur de l'opium, qui devient, le composant principal de sa célèbre Thériaque (4).

Ces dérivés opioïdes sont ainsi connus depuis des siècles pour leur effet somnolent et antalgique. Avons-nous aujourd'hui la connaissance de l'action de ces molécules dans l'organisme ?

1.1. Mécanisme d'action

Les médicaments opioïdes ont pour objectif de mimer l'action des opioïdes endogènes qui sont les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Ces opioïdes endogènes agissent sur des récepteurs aux opioïdes à sept hélices transmembranaires (récepteurs μ , δ et κ) situés au niveau central et au niveau périphérique du système nerveux. Ces récepteurs sont les cibles des antalgiques opioïdes (6).

Les récepteurs μ , δ et κ agissent à différents niveaux du système nerveux, comme représenté dans le tableau suivant :

Tableau 1 Action des récepteurs opioïdes sur le système nerveux

	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ
Analgésie périphérique	++	0	++
Analgésie spinale	++	++	+
Analgésie supra-spinale	+++	0	0

0 signifie aucune action, + une action faible, ++ une action intermédiaire, +++ une action forte.

Les antalgiques de palier II possèdent une action centrale et périphérique. Les récepteurs μ et κ sont les principaux récepteurs stimulés pour obtenir l'analgésie périphérique. Pour l'analgésie spinale, les trois récepteurs μ , δ et κ sont stimulés, avec une plus faible implication du récepteur κ . Au niveau supra-spinal, l'analgésie se fait par la stimulation du récepteur μ .

La figure 2 ci-dessous illustre l'action des opioïdes sur le système nerveux :

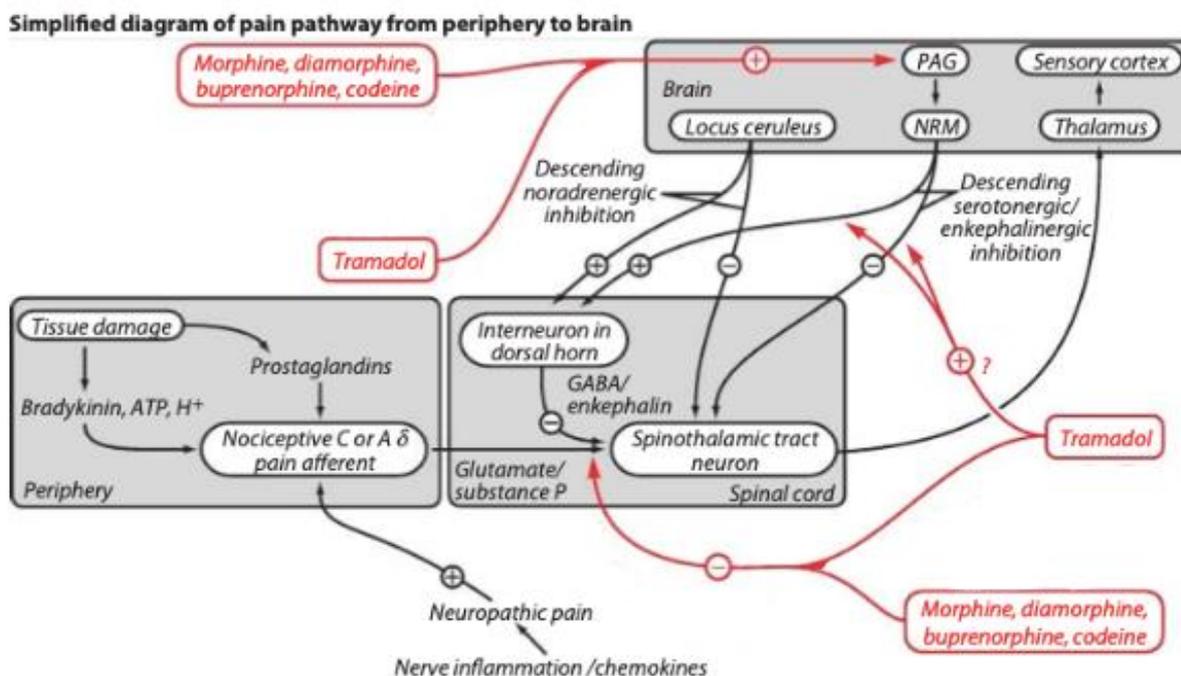


Figure 2 - Action des opioïdes sur le système nerveux (7)

Au niveau périphérique, les récepteurs μ , δ et κ sont situés au niveau des terminaisons post synaptiques. Cependant, comme vu précédemment, les récepteurs les plus impliqués dans l'analgésie périphérique sont les récepteurs μ et κ .

L'action périphérique des antalgiques s'effectue sur les fibres nociceptives en diminuant le relargage de substance P (peptide responsable en partie de la douleur) et l'excitabilité des fibres nociceptives A δ et C. Ces fibres nociceptives innervent les organes, la peau et autres tissus qui envoient le message douloureux au système nerveux.

Les récepteurs μ , δ et κ sont également situés au niveau spinal (8), ayant à ce niveau, tous une action antalgique plus ou moins importante.

L'action spinale consiste en la stimulation par les neurones sérotoninergiques de la substance gélatineuse de Rolando qui agit par inhibition du neurone nociceptif convergent.

Les récepteurs au niveau supra-spinal sont localisés (8) :

- Récepteurs μ : dans le Striatum, Thalamus, Noyau accumbens, Locus coeruleus et Noyau du tractus solitaire,
- Récepteurs δ : dans le Bulbe olfactif, Striatum et Néocortex,
- Récepteurs κ : dans l'Hypothalamus, Noyau accumbens, Substance noire, Aire tegmentale ventrale et Noyau du tractus solitaire.

L'action supra-spinale permet une stimulation de la substance grise péri-aqueducule (SGPA) et du noyau réticulaire paragigantocellulaire (NRPG) qui vont stimuler le noyau du raphé magnus (NRM). Le NRM possède deux actions : stimuler les récepteurs de la substance gélatineuse de Rolando via des neurones sérotoninergiques et inhiber le neurone nociceptif convergent qui transmet le message douloureux.

Les autres effets pharmacologiques de ces récepteurs sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2 Effets pharmacologiques des récepteurs aux opioïdes

Receptor	μ	δ	κ	NOP
Analgesia				
Supraspinal	+++	—?	—	Anti-opioid ^a
Spinal	++	++	+	++
Peripheral	++	—	++	—
Respiratory depression	+++	++	—	—
Pupil constriction	++	—	+	—
Reduced gastrointestinal motility	++	++	+	—
Euphoria	+++	—	—	—
Dysphoria and hallucinations	—	—	+++	—
Sedation	++	—	++	—
Catatonia	—	—	—	++
Physical dependence	+++	—	—	—

0 signifie aucune action, + une action faible, ++ une action intermédiaire, +++ une action forte.

Au niveau synaptique, l'action des récepteurs opioïdes est schématisée par la figure ci-dessous (9).

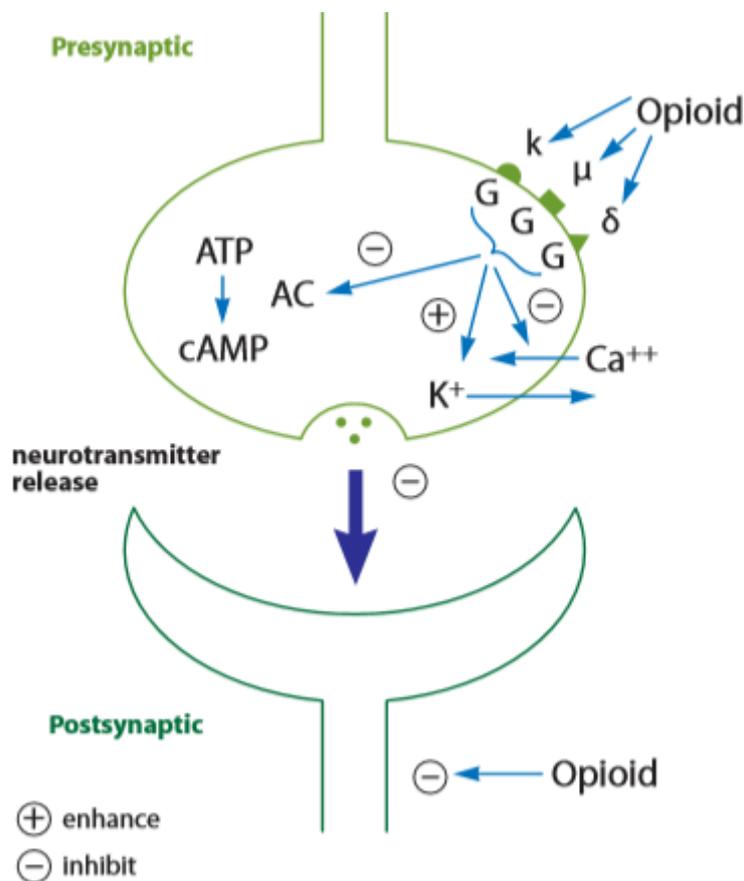


Figure 3 Action des récepteurs opioïdes au niveau synaptique (10)

La fixation de la molécule opioïde sur les récepteurs μ , δ et κ entraîne la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants puis une hyperpolarisation (sortie de l'ion potassium de la cellule) et enfin la réduction du turn-over de l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPC). Ceci entraîne la diminution de l'excitabilité des cellules nerveuses, une diminution des transmissions du flux nerveux et une inhibition de la libération de neuromédiateurs (6).

Les récepteurs μ , principaux récepteurs impliqués dans l'action analgésique des opioïdes, sont également responsables de la tolérance et la dépendance physique. (11)

Les récepteurs δ ont un rôle indirect dans la nociception. Leur activation renforce la stimulation de la substance gélatineuse de Rolando qui inhibe l'excitabilité du neurone nociceptif. (6)

Les récepteurs κ possèdent un rôle opposé à celui des deux premiers récepteurs. Ils inhibent la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique. Ceci entraîne une diminution des effets induits par les opioïdes et autres drogues et donc un phénomène de tolérance. (6)

La dépendance aux opioïdes provient donc de la stimulation des récepteurs μ essentiellement et des récepteurs δ . Les récepteurs μ et δ se situent au niveau du Noyau Accumbens et de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV). La stimulation de ces récepteurs génère une libération de dopamine dans le système limbique (amygdale et septum) et le cortex préfrontal, responsables du comportement et des émotions. (8)

Il existe un autre phénomène pouvant être associé à la tolérance de ces médicaments antalgiques, nommé l'hyperalgie. L'hyperalgie est une douleur exagérée par rapport à un stimulus nociceptif. Il y a un abaissement du seuil d'activation des fibres nociceptives (C, A δ) qui est due à des médiateurs de l'inflammation ou de la vascularisation comme la bradykinine, les leucotriènes, les prostaglandines et la sérotonine. Cette hyperalgie peut survenir suite à une prise d'opioïdes sur du long terme ou durant une courte période, à plus ou moins grande dose. Ainsi, une exposition prolongée à un médicament opioïde peut engendrer la tolérance et par la suite l'hyperalgie. La tolérance peut cependant être surpassée en augmentant la dose de l'antalgique opioïde, tandis que cette augmentation de dose provoquerait une aggravation de l'hyperalgie, qui nécessite une réduction voire l'arrêt du médicament. Plusieurs facteurs modulant cette hyperalgie ont été identifiés en étude préclinique tels que le facteur génétique, le sexe et la posologie du traitement opioïde. (12)

Ce phénomène ne sera pas davantage étudié par la suite.

Les antalgiques opioïdes de palier II agissent sur trois récepteurs principaux μ , δ et κ . Le récepteur μ est cependant le récepteur le plus impliqué dans le mécanisme d'action des agonistes opioïdes et dans la dépendance. Nous allons étudier dans la partie suivante les impacts des effets pharmacologiques sur l'organisme.

1.2. Pharmacodynamie

Comme cité précédemment, les récepteurs aux opioïdes sont situés à tous les niveaux du système nerveux, central et périphérique. Les agonistes opioïdes possèdent donc des actions à tous ces niveaux. Les effets pharmacologiques de ces molécules vont ainsi être étudiés séparément dans cette partie.

A. Le tramadol

Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Son affinité pour les récepteurs μ reste néanmoins faible par rapport à la morphine, environ 6000 fois inférieure pour ce même récepteur. L'idée d'un second mécanisme d'action est supposée par le fait que l'efficacité du tramadol soit partiellement inhibé par un antagoniste des opioïdes, la naloxone. En effet, la molécule possède également un effet monoaminergique similaire aux antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (13).

L'action du CYP2D6 transforme le tramadol en O-déméthyl tramadol (M1), métabolite actif deux à quatre fois plus puissant que le tramadol. Ce métabolite possède une affinité pour les récepteurs μ environ 200 fois supérieure à celle de la molécule mère et permet d'obtenir l'effet antalgique recherché. (13).

L'énantiomère (+) du tramadol inhibe la recapture de la sérotonine et l'énantiomère (-) inhibe la recapture de la noradrénaline, ce qui renforce les effets inhibiteurs sur la transmission de la douleur dans la moelle épinière. Les actions complémentaires et synergiques des deux énantiomères améliorent l'efficacité analgésique et le profil de tolérance du tramadol. (14)

B. La codéine

La codéine, en tant que médicament antalgique, est très majoritairement utilisée en association avec le paracétamol. À la différence de la morphine, la codéine possède un métoxy (molécule O-CH₃) en position trois de son noyau. Cette différence augmente la lipophilie et supprime le pKa (constante d'acidité) acide de la molécule initiale. La suppression du pKa acide réduit la solubilité de la molécule dans l'eau et sa lipophilie engendre une plus grande fixation aux protéines plasmatiques et un plus grand passage de la barrière hémato-encéphalique par rapport à la morphine. La transformation de la codéine en morphine par le foie permet d'aboutir à son action antalgique (6).

La codéine possède également un effet antitussif que nous n'étudierons pas dans ce contexte.

C. L'Opium (poudre ou extrait d')

L'Opium (poudre ou extrait d'), toujours utilisé en association (avec de la caféine et du paracétamol principalement), possède un mécanisme d'action également dû à sa métabolisation en morphine par le foie. L'opium peut être utilisé sous la forme de poudre ou d'extrait.

La différence entre la poudre d'opium et l'extrait d'opium provient de sa teneur en morphine. En effet, la poudre d'opium possède 10% de morphine tandis que l'extrait d'opium en possède 20%.

La morphine, métabolite de la codéine et de l'opium, est un agoniste vrai des récepteurs μ , δ et κ . Celle-ci possède trois principaux niveaux d'action résumés dans les tableaux ci-dessous (15) :

Tableau 3 Actions pharmacologiques au niveau central de la morphine

Action centrale	
Euphorie	Altération de l'humeur. Chez certains patients, il est possible d'observer des réactions paradoxales telle qu'une dysphorie (dose et individus dépendants).
Analgésie	Spinale, supra-spinale et périphérique.
Dépression respiratoire	Diminution de la sensibilité du bulbe au CO ₂ dans le sang. Or le taux de CO ₂ dans le sang stimule la respiration. Il existe une tolérance pharmacologique à cet effet. Il s'agit cependant de la première cause de décès par overdose d'opioïdes chez un toxicomane.
Myosis	Effet central par stimulation des noyaux du nerf moteur oculaire commun. Le myosis est dit en forme de « tête d'épingle ». Il n'existe pas de tolérance à cet effet pharmacologique. Il s'agit d'un des principaux symptômes permettant d'identifier une prise voire un surdosage aux opioïdes.
Vomissements	Stimulation de l'area postrema provoquant des nausées et vomissements. Il existe une tolérance à cet effet qui s'installe très rapidement à la suite de l'instauration du traitement.
Convulsions	A hautes doses, la morphine devient pro-convulsivante par action centrale (abaissement du seuil épileptogène).

Tableau 4 Action pharmacologique au niveau du tractus gastro-intestinal de la morphine

Action sur le tractus gastro-intestinal	
Constipation	L'action sur les neurones du tube digestif contracte les fibres musculaires lisses provoquant une interruption du transit. Cette action entraîne une augmentation du tonus et un arrêt du transit. Il n'existe pas de tolérance à cet effet et un laxatif est en général prescrit en concomitance au traitement morphinique.
Calculs biliaires	La contraction du sphincter d'Oddi va entraîner une obstruction du canal biliaire et donc des coliques biliaires.
Rétention urinaire	Contraction du sphincter vésical.

Tableau 5 Action pharmacologique au niveau cardio-vasculaire de la morphine

Action cardio-vasculaire	
Vasodilatation	Hypotension orthostatique chez certains patients.

Tableau 6 Autres actions pharmacologiques de la morphine

Autres effets	
Bronchoconstriction	Augmentation de l'histamine au niveau bronchique aboutissant à un bronchospasme.
Effets hormonaux	Diminution des hormones sexuelles (LH, FSH,...), hypogonadisme réversible à l'arrêt du traitement. Baisse de la fécondité.
Dépendance physique	Il est recommandé de diminuer progressivement les doses à la fin du traitement car il existe un fort risque de syndrome de sevrage.

Ces effets pharmacologiques sur les différents niveaux d'actions engendrent des conséquences sur la tolérance et la sécurité d'usage de ces médicaments par le patient. Il est donc nécessaire de récolter des données concernant la sécurité des antalgiques de palier II.

Ces antalgiques de palier II sont prescrits pour les douleurs aiguës et les douleurs chroniques, contrairement aux antalgiques de palier III pour lesquels leur utilisation dans les douleurs chroniques n'est pas recommandée par les autorités sanitaires (16).

Les effets indésirables les plus fréquemment remontés par les patients pour ces trois molécules sont : confusion, nausées, vomissements, somnolence, vertiges et constipation.

Certains effets indésirables du tramadol sont dus aux effets monoaminergiques de la molécule, notamment les vertiges, la sécheresse buccale, les convulsions voire un syndrome sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique est décrit comme une triade de manifestations (17) :

- Cognitivo-comportementales : dont confusion, agitation, léthargie voire coma,
- Neurovégétatives : hyperthermie, tachycardie, diaphorèse, nausées, vomissements, diarrhées et mydriase,
- Neuromusculaires : myoclonie, hyperréflexie, rigidité, trismus.

Les effets indésirables sont dose-dépendants. Il y a donc plus de probabilités de survenue d'un effet indésirable à des fortes doses. Initier le traitement par une faible dose de tramadol permet de limiter la survenue d'effets indésirables (18).

Les symptômes communs d'un surdosage aux trois molécules sont : myosis, nausées, vomissements, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. (19) (20) (21)

Un surdosage au tramadol peut associer les symptômes suivants : un collapsus cardiovasculaire, un coma et des convulsions. (21)

Un surdosage à la codéine présente les symptômes suivants : (20)

- Chez l'adulte : somnolence, rash, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare)
- Chez l'enfant : bradypnée, pauses respiratoires, convulsions, signes d'histaminolibération, flush et œdème du visage, urticaire, rétention d'urine.

Un surdosage à l'opium (poudre ou extrait d') présente les symptômes suivants : euphorie, somnolence, constipation, bradycardie ou hypotension légère (19).

Il existe également pour ces trois molécules un risque connu de syndrome de sevrage.

D'après l'OMS (1), un syndrome de sevrage est un « *ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la « dépendance », sous son acception psychopharmacologique plus limitée.* ». Ce syndrome de sevrage, dû au médicament, est spécifique à l'arrêt de la substance et non à la pathologie.

L'OMS a décrit le syndrome de sevrage lié aux opiacés par les symptômes suivants :

- Rhinorrhée,
- Larmoiements,
- Douleurs musculaires,
- Frissons,
- Piloérection,
- Crampes musculaires et abdominales,
- Comportement de recherche compulsive qui persiste malgré la diminution des symptômes physiques.

Selon les données du réseau d'addictovigilance (3), plus de 50% des syndromes de sevrage au tramadol et la codéine concernent des prises à dose thérapeutique, parfois durant une très courte période (inférieure à une semaine). Ces données indiquent également que les signes « psychiques et psychologiques », type anxiété, sont plus fréquents que les signes « physiques » de sevrage, type douleurs et sueurs.

La justification des survenues de syndrome de sevrage à dose thérapeutique n'étant pas présente dans les données, nous pouvons ici nous questionner sur des variations dans les paramètres de métabolisation des patients concernés.

De plus, de nombreuses contre-indications existent pour ces médicaments. Les principales contre-indications à ces antalgiques de palier II sont les troubles respiratoires, les troubles hépatiques, les associations avec d'autres antagonistes-agonistes opioïdes et les médicaments présentant une action sur le CYP2D6. Pour le tramadol s'ajoutent à la liste les traitements par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les patients épileptiques.

Ces médicaments possèdent de nombreux effets pharmacologiques, conduisant parfois à des effets indésirables. La présence des récepteurs aux opioïdes à tous les niveaux du système nerveux est la cause de nombreuses contre-indications. Quel est le devenir de ces médicaments dans l'organisme, comment se distribuent-ils et comment sont-ils éliminés ?

1.3. Pharmacocinétique

Les médicaments antalgiques de palier II sont principalement commercialisés pour une administration par voie orale (per os), sous forme de comprimés à avaler ou effervescents, gélules, sirop et gouttes. Il existe également des formes injectables de tramadol et des suppositoires de tramadol ou des associations à l'opium (poudre ou extrait d'). Le devenir des médicaments dans l'organisme dépend notamment de ces différentes voies d'administration. Nous nous baserons dans ce rapport sur la prise per os.

La pharmacocinétique de ces trois molécules est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 7 Pharmacocinétique des antalgiques de palier II

	Tramadol	Codéine	Opium (poudre ou extrait d')
Absorption per os	68%	Bonne biodisponibilité 40 à 70%	Bonne biodisponibilité EPPH : > 50%
Distribution	Pic de concentration : 2 heures Fixation aux protéines plasmatiques : 20%	Pic de concentration : 20 à 90 minutes Fixation aux protéines plasmatiques : 35%	Pic de concentration : 2 à 4 heures Fixation aux protéines plasmatiques : 30%
Métabolisation	Hépatique		
Élimination	T1/2 : 5heures et 9heures pour M1 Voie rénale à 95%	T1/2 : 4 heures Voie rénale à 90% Voie fécale à 10%	T1/2 : 4 heures Voie rénale à 90% Voie fécale à 10%

Le tramadol a une bonne résorption per os (environ 90%). Sa biodisponibilité par voie orale est de 68%, avec un pic de concentration maximale dans le plasma atteint au bout de deux heures. Il se fixe à 20% aux protéines plasmatiques. (13)

Le tramadol est métabolisé au niveau hépatique selon le schéma suivant : (22)

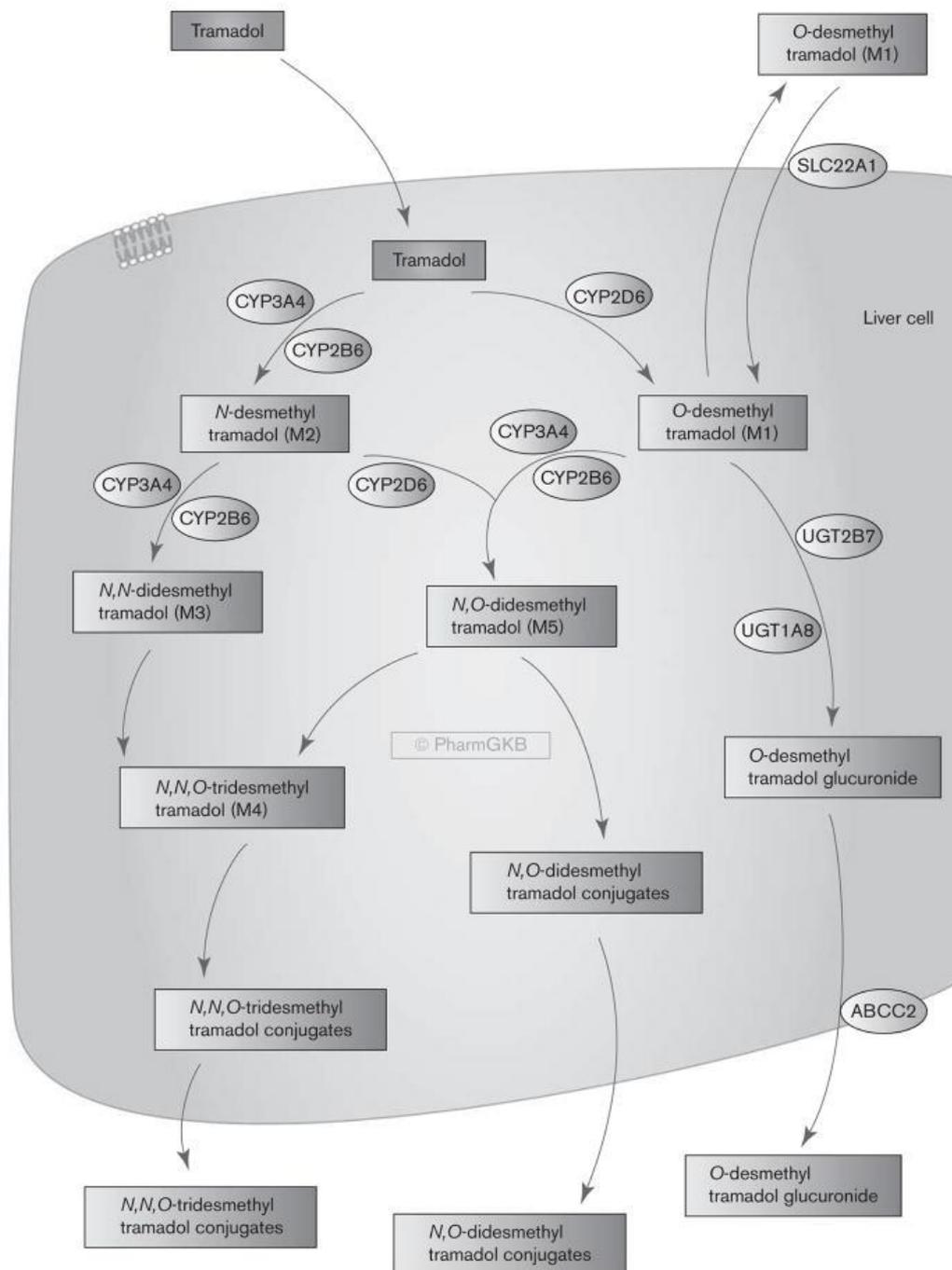


Figure 4 Métabolisation du tramadol (23)

La demi-vie du tramadol est de cinq heures et celle du M1 est de neuf heures. La métabolisation du tramadol s'effectue au niveau hépatique par déméthylation et son élimination par voie rénale à 95% (13). Le métabolite M1 est responsable de l'effet opioïde du médicament (24).

Parmi tous ses métabolites, seuls l'O-désméthyltramadol (M1) et, dans une moindre mesure, le N,O-désméthyltramadol (M5), sont pharmacologiquement actifs. (23)

Concernant la codéine et l'opium (poudre ou extrait d'), administrés par voie orale, ils possèdent une bonne absorption qui s'effectue au niveau de l'intestin. Cette dernière a lieu très rapidement avec un pic de concentration atteint entre 20 et 90 minutes, selon la forme galénique utilisée. Les morphiniques sont peu liés aux protéines plasmatiques (environ 35%) et ne s'accumulent pas dans les tissus. Ces molécules traversent le placenta et se diffusent dans le lait maternel. Leur élimination est rapide, la quasi-totalité de la dose administrée est éliminée par voie rénale (à 90%) au bout de 24 heures. Les 10% restants sont éliminés par voie fécale. Leur métabolisation en morphine se fait par le CYP2D6 au niveau du foie. La demi-vie des morphiniques est de quatre heures (25).

La codéine est métabolisée au niveau hépatique selon le schéma suivant (25) :

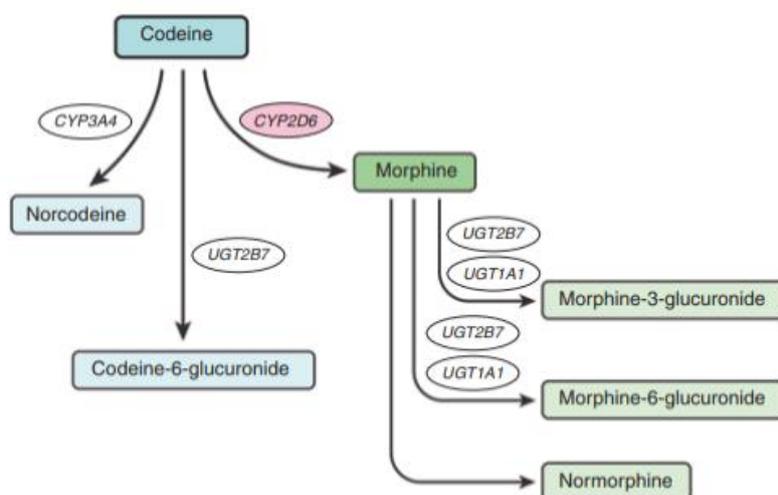


Figure 5 Métabolisation de la codéine

La codéine est une prodrogue, elle est donc inactive sous sa forme initiale administrée. Elle subit en partie une glucuroconjugaison pour donner un métabolite inactif, le codeine-6-glucuronide. Celle-ci est également métabolisée par deux cytochromes, le CYP3A4 qui transforme en majorité la codéine administrée en métabolite inactif, la norcodéine et le CYP2D6 qui transforme l'autre partie en morphine, métabolite actif (24).

La métabolisation de la morphine est majoritairement par glucuroconjugaison en carbone 3 et carbone 6 (respectivement M3G et M6G). Le métabolite M3G, étant le plus abondant (à 60%) est peu actif. Le métabolite M6G (correspondant à 10% des métabolites) est un métabolite actif (puissant antalgique) et toxique, entraînant des hallucinations et des convulsions. Il existe un autre métabolite actif, la normorphine, pouvant également provoquer la survenue de syndromes convulsifs.

Les données concernant la pharmacocinétique de l'opium sont peu présentes dans la littérature.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces médicaments, détaillés ci-dessus, sont responsables d'interactions médicamenteuses (26).

Au vu de leur métabolisation par le CYP2D6, une association avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent altérer l'efficacité et/ou augmenter la toxicité de ces molécules.

Les interactions médicamenteuses avec le tramadol, la codéine ou l'opium (poudre ou extrait d') sont :

- Les autres médicaments agonistes et/ou antagonistes morphiniques, de par le risque de surdosage aux morphiniques ou le risque de diminution de l'effet antalgique concernant l'association avec les antagonistes,
- Médicaments sédatifs (tels que les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ou aux antihistaminiques de première génération) et antidépresseurs, cette interaction pouvant entraîner une majoration de la dépression respiratoire et altération de la vigilance,
- Alcool, car risque de majoration de la dépression respiratoire et altération de la vigilance.

Il existe également des interactions médicamenteuses connues avec le tramadol seul :

- Antivitamine K : Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique,
- Bupropion : Augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets de ces deux médicaments,
- Tout type d'antidépresseurs (IMAO et IRSNA) : risque de syndrome sérotoninergique (diarrhée, sueurs, tremblements, confusion, voire coma),
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Ces trois molécules peuvent être administrées avec des analgésiques à action périphérique. Il existe sur le marché français des associations avec le paracétamol pour ces trois molécules (exemples : CODOLIPRANE®, LAMALINE®, IXPRIM®).

Les molécules contenues dans ces médicaments antalgiques de palier II sont connues et utilisées depuis des milliers d'années. Leur mécanisme d'action et leurs propriétés pharmacodynamiques sont démontrés et validés par de nombreuses études. Ces molécules possèdent à la fois une action périphérique et centrale, présentes ainsi à tous les niveaux du système nerveux pour atténuer la douleur modérée à intense. Ces médicaments possèdent une bonne tolérance générale mais de nombreux effets indésirables ont été identifiés. Il existe également une grande variation des effets liés à ces médicaments due au phénotype de métabolisation des patients. Les problèmes majeurs liés à ces médicaments sont les syndromes de sevrage et la dépendance. De nombreux détournements d'usage sont de plus en plus identifiés par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance concernant ces médicaments opioïdes.

II. Usages problématiques et abus des antalgiques de palier II

Les antalgiques de palier II sont de plus en plus utilisés en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Comment sont-ils détectés et quel est leur suivi au niveau national ? Quels sont les moyens mis en place pour lutter contre ces détournements d'usage ?

Nous allons dans un premier temps effectuer un état des lieux des problèmes d'usage des trois molécules étudiées dans ce rapport, quels sont ces troubles et chez quel type de population surviennent-ils. Puis nous étudierons les moyens mis en place au niveau national pour lutter contre ces détournements.

2.1. La codéine

La codéine en association, se place en deuxième position d'antalgique opioïde le plus consommé au niveau national. Le profil des consommateurs révèle des patients de sexe majoritairement féminin (58%) avec une moyenne d'âge de 40 ans (3).

En 2009, une étude a quantifié les usages problématiques de la codéine (27) :

- 8% de mésusage,
- 1% d'abus,
- 21% de dépendance.

Le motif de prise de cette molécule est : (27)

- traitement de la douleur (82%)
- usage récréatif (7%)
- troubles anxiodépressifs (6%)
- dépendance aux opioïdes (3%)

D'après le recueil de données du réseau d'addictovigilance (3), il existe peu de falsification ou de vol d'ordonnances pour cette molécule or l'enquête OSIAP de 2018, que nous allons voir par la suite, révèle que la codéine est le premier antalgique opioïde cité. Cette différence provient très probablement du fait que l'enquête du réseau d'addictovigilance de février 2019 analyse les données jusqu'à l'année 2017, tandis que l'enquête OSIAP analyse les données de l'année 2018, un an après l'inscription de la codéine sur la liste des médicaments soumis à prescription obligatoire. La cause de cette modification de la réglementation sera détaillée dans la suite du rapport.

Une étude concernant l'automédication par antalgiques à prescription facultative a été menée sur la période de 2006 à 2015. Celle-ci met en avant certains troubles liés à cet usage de la codéine :

- Une tolérance pour 41% des personnes incluses dans l'étude,
- 32,6% d'entre eux déclarent un besoin d'augmenter la dose pour soulager la douleur,
- 21% déclarent une consommation de la codéine sans avoir de douleur ou malgré la disparition de la douleur,
- 60% ont effectué une tentative ou ont un désir d'arrêt,
- 18% déclarent que la codéine est une source de difficultés pour eux
- 35% ont poursuivi l'usage de la codéine malgré les conséquences néfastes sur leur santé,
- 38,9% présentent au moins 3 critères Troubles de l'usage d'une substance du DSM-5 positifs, que nous détaillerons ci-dessous,
- 15% ont une envie importante ou compulsive de consommer de la codéine ou « craving »,
- 14,7% ont consommé de la codéine pour une autre raison que la douleur : dépendance, anxiolyse/relaxation, bien être, amélioration du moral, être plus opérationnel.

Le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, version 5) (28) décrit les critères des troubles induits par une substance psychoactive. Selon le DSM-5, le trouble lié à l'usage des opiacés est défini comme une utilisation inadaptée conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative. Ce trouble lié à l'usage de la substance psychoactive est caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :

1. Les opiacés sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou récupérer de leurs effets.
4. Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant d'utiliser les opiacés.
5. Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage d'opiacés.
8. Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité d'opiacés.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés.
 - b. Les opiacés (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Lorsque le score est :

- Inférieur à deux critères : il y a une absence de trouble
- Compris entre deux et trois critères : il existe des troubles légers
- Compris entre quatre et cinq critères : il existe des troubles modérés
- Supérieur ou égal à six critères : il existe des troubles sévères

Afin d'illustrer le mésusage des antalgiques de palier II, l'exemple majeur de détournement d'usage de la codéine (29) est le Purple Drank.

Cet usage problématique de la codéine chez les adolescents et jeunes adultes a été détecté par les autorités. La consommation du « purple drank » ou « lean » est apparue aux États-Unis dans les années 1990. Elle a été rapportée en France depuis 2013.

Le purple drank est composé d'un sirop contre la toux à base de codéine, d'un antihistaminique (prométhazine) et d'un soda (le Sprite® étant le soda le plus traditionnellement utilisé).

Avant Juillet 2017, la codéine était en vente libre dans les pharmacies. Les jeunes avaient donc une facilité d'accès à cette molécule. Ces jeunes consommateurs se regroupaient en binôme pour obtenir les composants de la boisson, l'un achetant le sirop à base de codéine, l'autre l'antihistaminique.

L'effet recherché grâce à cette boisson était un état de « défonce », lié à l'effet sédatif des médicaments.

La codéine provoque l'effet euphorique et somnolent. La prométhazine accentue l'effet somnolent de la codéine.

De nombreux effets indésirables ont été déclarés suite à la consommation de cette boisson, tels que des troubles de la vigilance, somnolence, agitation, syndrome confusionnel, délirant ou des crises convulsives généralisées. Cette consommation était également liée à un grand risque de dépendance des jeunes consommateurs de la boisson.

Des observations (30) ont été menées, par le dispositif TREND (tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT (Observatoire Français des drogues et Toxicomanies), et ont détecté une très grande augmentation de consommation de médicaments codéinés par les adolescents et jeunes adultes. Ces consommateurs étaient âgés de 17 à 25 ans en très grande majorité. Cette tendance était reliée au monde du Hip Hop, car la boisson est présente dans les paroles de certaines chansons de ce style musical. Les jeunes concernés par cette consommation diffèrent du profil de jeunes fréquentant les espaces festifs alternatifs. Ces jeunes ne sont pas des usagers de drogues dures illicites, mais certains étaient consommateurs de cannabis et d'alcool.

L'achat de ces médicaments à la pharmacie était signe de qualité du produit. De plus, ceci leur permettait d'éviter les dealers. Les jeunes consommateurs se tournaient davantage vers cette boisson de par le faible coût des médicaments.

Suite à une mise en garde auprès des professionnels de santé en 2016, l'ANSM a décidé à partir de juillet 2017 d'inscrire la codéine sur la liste des médicaments à prescription obligatoire à la suite du décès de deux adolescents. Les conséquences de cette mesure sont détaillées dans la suite de ce travail.

2.2. Tramadol

Concernant le tramadol seul ou en association, les notifications d'événements indésirables liés à cette molécule ne cessent d'augmenter. En 2016, autant d'hommes que de femmes étaient concernés par ces événements indésirables et la moyenne d'âge était de 38,7 ans.

Toutes les enquêtes menées au niveau national conclues à une émergence d'usage problématique de ces molécules non négligeable dans le cadre d'une prise en charge de la douleur et chez les usagers de drogue. (31)

D'après les enquêtes du réseau d'addictovigilance, les signes de sevrage représentent davantage des signes psychologiques et psychiques tels que troubles et symptômes d'anxiété que des signes physiques tels que douleurs et sueurs.

2.3. Opium (poudre ou extrait d')

Concernant l'opium, cette molécule est très rapidement métabolisée en morphine et morphine-6-glucuronide principalement, métabolites 50 fois plus actifs que la molécule mère. Les notifications d'événements indésirables liés à l'opium augmentent au fil des années, avec une plus grande proportion chez les femmes (75% des patients) et une moyenne d'âge de 51 ans. (3)

III. Données issues du réseau de surveillance national

Un rapport sur les antalgiques en France intitulé « L'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » est publié chaque année par les autorités sanitaires. Celui-ci permet donc une analyse approfondie de la situation de ces médicaments dans le pays à travers les données récoltées suivantes (3)

- La consommation des antalgiques :

D'après ce rapport :

- Le tramadol (seul ou en association) est l'antalgique opioïde le plus consommé avec une augmentation qui équivaut à 68% de 2006 à 2017 et tend à se stabiliser depuis 2013. En ville, la consommation de spécialités médicamenteuses à base de tramadol seul est en augmentation depuis 2013, tandis que la consommation des spécialités contenant du tramadol en association, tend à diminuer.
- La codéine en association, est le second antalgique opioïde le plus consommé, avec une augmentation en ville correspondant à 84% entre 2006 et 2014. Cette consommation chute de 30% entre 2016 et 2017 suite à la nouvelle réglementation sur la prescription obligatoire de cette molécule dès juillet 2017. La consommation de cette molécule à l'hôpital représente 13% des antalgiques en 2017.
- L'opium (poudre ou extrait d') est le troisième antalgique le plus consommé en France. Il est toujours associé avec le paracétamol et d'autres principes actifs (exemple de la LAMALINE® ou l'IZALGI®).
Ce médicament a vu sa consommation, en 10 ans, doubler en ville et tripler à l'hôpital.

- Le profil des consommateurs d'antalgiques :

En 2015, les femmes représentent la majorité des utilisateurs d'antalgiques opioïdes faibles (57,7%). L'âge médian de ces utilisateurs est de 52 ans (versus 64 ans pour les opioïdes forts).

Les principaux prescripteurs de ces médicaments sont :

- Les médecins généralistes (86,3%),
- Les dentistes (2,8%),
- Les rhumatologues (2,2%),
- Les chirurgiens orthopédistes (1,9%).

Les indications principales pour lesquelles sont prescrits les opioïdes sont :

- Les douleurs aiguës (71,1%),
- Les douleurs chroniques (13,4%),
- Les douleurs dorsales (8,1%),
- Les douleurs liées à l'arthrose (2,6%).

- Le nombre d'événements indésirables liés aux opioïdes :

Celui-ci a augmenté entre 2005 et 2016, avec le tramadol en première position des médicaments suspects dans la survenue de ces événements indésirables. Ces événements indésirables peuvent être non graves tels que les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation) ou des événements indésirables graves suite à une dépression du système nerveux central (sommolence, coma) ou une dépression respiratoire (troubles respiratoires) pouvant conduire au décès du patient).

Pour surveiller ces usages problématiques des médicaments, le réseau d'addictovigilance national, est un réseau composé de plusieurs centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. Ces centres possèdent plusieurs activités, comprenant :

- La gestion des notifications spontanées de cas d'abus, de dépendance, de mésusages rapportés par les professionnels de santé
- Les enquêtes annuelles : OPPIDUM, OPEMA, OSIAP
- Les autres enquêtes : DRAMES, DTA, Nomadisme médical (indicateur de mésusage)

À la suite de l'augmentation de consommation de ces produits, de nombreuses enquêtes concernant les antalgiques opioïdes dont le tramadol, la codéine et l'opium (poudre ou extrait d') ont été initiées au niveau national. Ces études permettent d'effectuer un suivi de ces médicaments et de détecter au mieux les détournements d'usage.

Pour ce rapport, seront analysées les enquêtes portant sur la dernière période publiée par le réseau d'addictovigilance lors de sa rédaction. Seuls les résultats concernant le tramadol, la codéine et l'opium (poudre ou extrait d') seront pris en compte.

3.1. Enquête DTA

Annuellement, a lieu l'enquête prospective Décès Toxiques par Antalgiques (DTA). Cette enquête a pour objectifs de répertorier les cas de décès liés aux antalgiques, d'identifier quels sont les médicaments impliqués dans ces décès, leur dangerosité et évaluer l'évolution du nombre de ces décès.

Cette enquête a été initiée en 2009, à la suite du retrait du marché des spécialités à base de dextropropoxyphène et le report vers d'autres médicaments analgésiques ayant un profil de sécurité d'emploi moins favorable tels que le tramadol ou la codéine.

Concernant les données sociodémographiques et cliniques, cent vingt et un dossiers ont été inclus dans l'étude pour l'année 2017. Ces dossiers révèlent les données suivantes :

- Le lieu de décès : le domicile à 75,5% des cas, la voie publique à 8%, l'hôpital à 2,5%, etc...,
- Le sex-ratio : 70 hommes pour 51 femmes en 2017,
- La moyenne d'âge : 48,8 ans, allant de 3 à 89 ans,
- Les antécédents médicaux renseignés dans 64% des dossiers : pathologies douloureuses à 17% des cas, potentiellement mortelles à 7% ou psychiatriques à 40%.

Les résultats de l'enquête sont représentés selon le diagramme suivant :

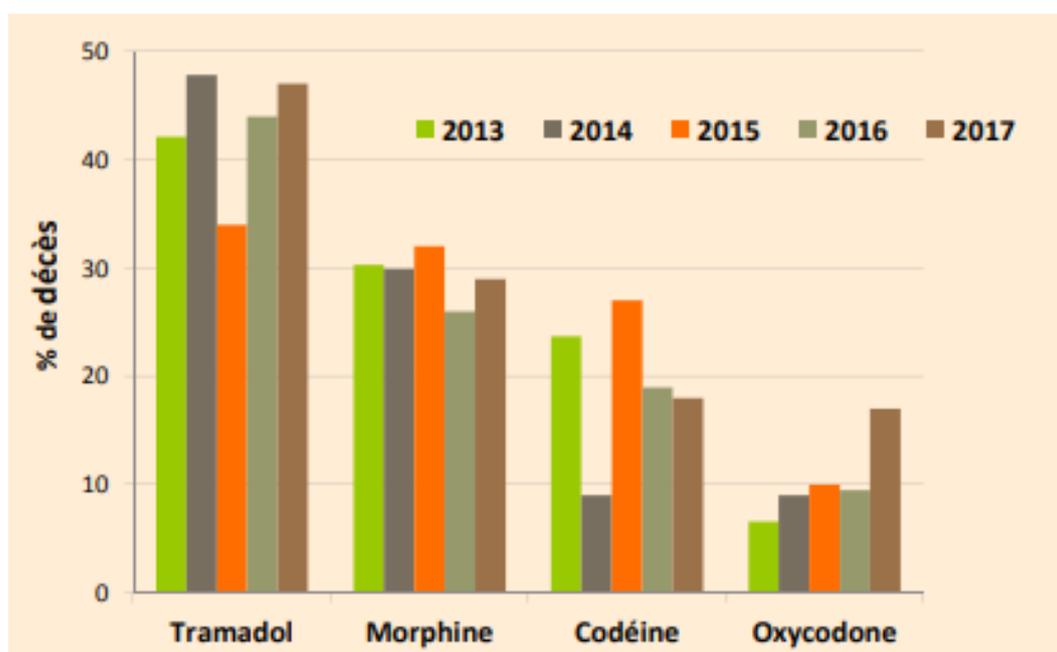


Figure 6 Evolution du pourcentage de décès des médicaments opioïdes (enquête DTA 2017)

L'enquête DTA de 2017 révèle que le tramadol est le médicament le plus fréquemment lié aux décès (49 décès soit 47% des cas) et ce depuis 2013. La codéine, quant à elle, avec 18% des cas (19 décès), arrive en troisième position, juste après la morphine (30 décès soit 29% des cas). Parmi les données, 105 décès directement liés aux substances étudiées sont des décès toxiques sans autre précision (76 cas), des suicides (28 cas) et un cas accidentel d'ingestion par un enfant. Seize décès sont indirectement liés à ces produits (cinq cas de traumatismes, cinq cas de chute d'un lieu élevé, trois immersions et trois pendaisons). Concernant ces derniers cas, dix d'entre eux sont indirectement liés au tramadol et quatre à la codéine. Ces décès indirectement liés aux médicaments signifient que les patients ont consommé ces produits ayant entraîné par la suite une action conduisant à leur décès (par exemple : un patient qui, à la suite d'une prise de tramadol, a présenté des vertiges qui l'ont fait chuter). (32)

Ne sont pas pris en compte dans ces études les cas d'abus et de toxicomanie mais sont inclus les cas de suicide.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 48,8 ans. Parmi les cas présentant des pathologies associées, 40% représentaient des pathologies psychiatriques (32).

3.2. Enquête OPPIDUM

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un moyen de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives (SPA) du réseau français d'addictovigilance. Tous les ans, au mois d'octobre, sont menées des enquêtes transversales, nationales et multicentriques. Ceci permet le recueil d'informations sur la consommation de ces SPA par les patients présentant un abus ou une dépendance.

Selon les conclusions d'OPPIDUM en 2017, les motifs d'usage du tramadol sont multiples :

- Récréatif,
- Recherche d'effet hypnotique,
- Conduite dopante,
- Automédication à visée antidépressive ou anxiolytique.

En 2018, la consommation des médicaments opioïdes a évolué vers la hausse avec 4,7% de consommateurs français.

Les tendances des différentes molécules au fil des années sont représentées dans le graphique ci-dessous :

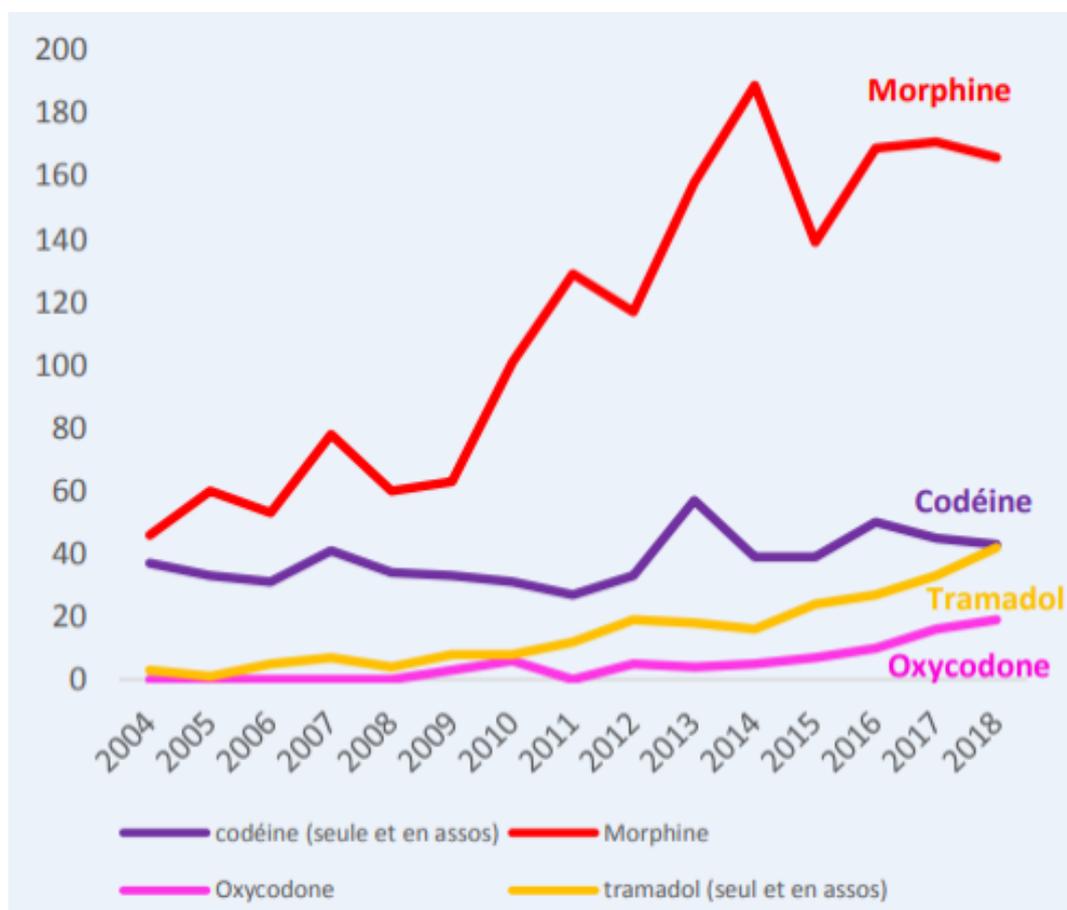


Figure 7 Evolution de la consommation des antalgiques opioïdes

Comme observé, le tramadol se situant en troisième position en 2017, a rattrapé la codéine en 2018. La courbe du tramadol reste en augmentation tandis que celle de la codéine est en diminution. Cette diminution peut être due à l'inscription de la codéine sur liste I, rendant sa prescription obligatoire et donc moins accessible à la population.

Les données de cette enquête révèlent des signaux à surveiller pour le tramadol (cité en tant que traitement de substitution aux opiacés, produit ayant entraîné une dépendance et présence de plusieurs indicateurs de détournement tels que les obtentions illégales et la consommation dans un contexte d'abus et/ou de dépendance) (33). Cette enquête conclue sur une augmentation des souffrances à l'arrêt du tramadol et une obtention illégale de médicaments à base de cette substance active.

3.3. Enquête DRAMES

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a pour objectifs depuis 2002, de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier ces substances (médicaments ou drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Sont pris en compte les décès répondant à la définition de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies) des « décès liés à la drogue », c'est-à-dire :

- Les décès après une psychose due à la drogue, chute, noyade, défenestration...,
- La pharmacodépendance,
- L'abus de drogue chez des personnes non dépendantes,
- Empoisonnement accidentel par les opioïdes.

Ne sont pas pris en compte les décès suite :

- Aux suicides, homicides, intoxications accidentelles chez l'enfant, intoxications médicamenteuses sans abus,
- A des accidents sur la voie publique de conducteur ou passager.

Ne sont également pas pris en compte les décès sans cause identifiée ni les décès sans dosage sanguin ou analyse toxicologique.

Parmi les 472 décès inclus dans l'étude, 432 sont des décès liés directement aux produits et les 40 restants sont liés indirectement aux produits.

Les résultats sont représentés dans les diagrammes ci-dessous :

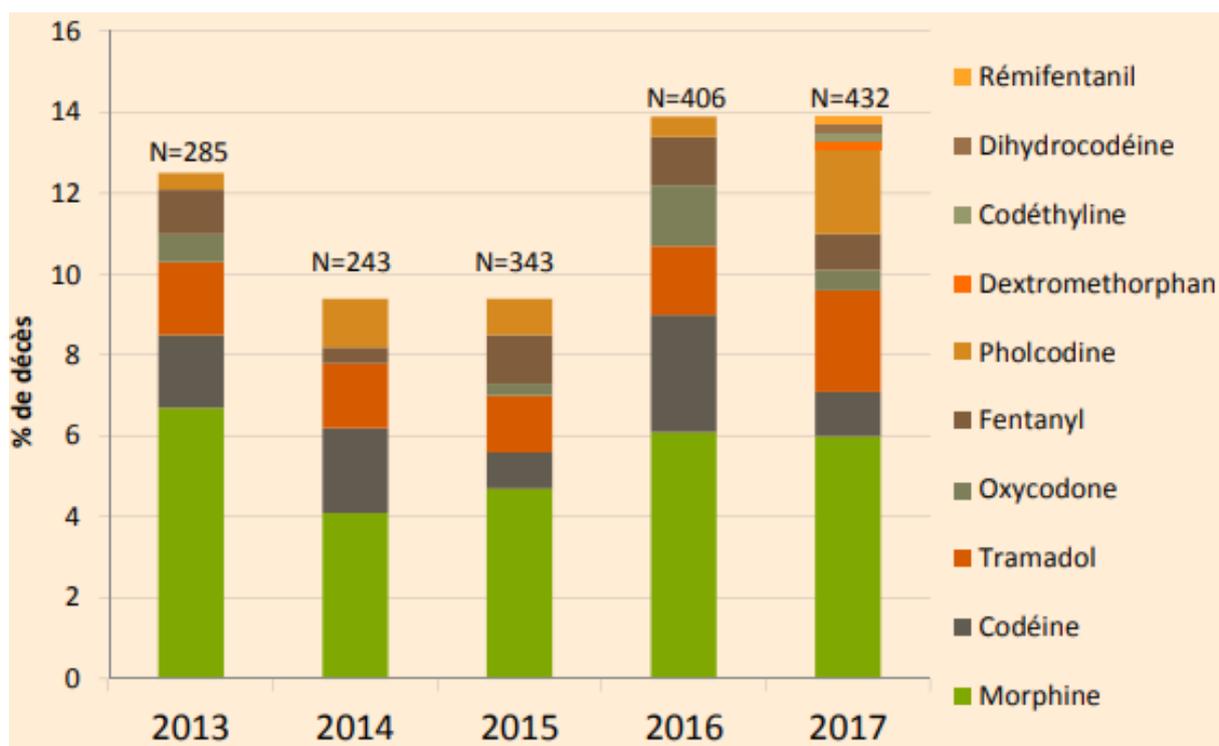


Figure 8 Evolution du pourcentage des décès par produit

Le tramadol est en troisième position des antalgiques opioïdes en 2016 et la codéine en deuxième position. L'enquête DRAMES 2017 conclue à une augmentation des décès liés au tramadol qui se retrouve en deuxième position et une diminution des décès liés à la codéine qui se situe en quatrième position. (34)

En 2017, 83% des personnes décédées suite à un abus de médicaments et de substances sont des hommes âgés en moyenne de 38,3 ans. Parmi les cas dont sont documentés les antécédents médicaux (65,5%), 72% possédaient des antécédents d'abus et de pharmacodépendance et 45% avaient des pathologies associées. Douze patients inclus dans cette étude étaient naïfs de tout abus.

3.4. Enquête OSIAP

Il existe également l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) qui permet l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des produits. Cette enquête est effectuée en recueillant les ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. Des périodes d'enquêtes réalisées aux mois de mai et de novembre permettent ce recueil d'ordonnances.

D'après l'enquête OSIAP de 2018, la codéine occupe la première position avec les spécialités antitussives à base de cette molécule et en seconde position lorsqu'elle est associée au paracétamol (en 2017, ces spécialités étaient situées respectivement en 10ème et en 5ème position du classement de l'enquête OSIAP). Le tramadol (seul ou en association) est le troisième médicament le plus fréquemment cité (en deuxième position dans l'enquête OSIAP 2017).

L'élément principal des résultats de cette enquête est l'importante émergence des spécialités à base de codéine qui résulte très probablement de la modification des conditions de prescriptions depuis 2017. Ceci révèle davantage le mésusage de cette molécule.

La liste des médicaments cités sur les ordonnances falsifiées est représentée dans le graphique suivant :

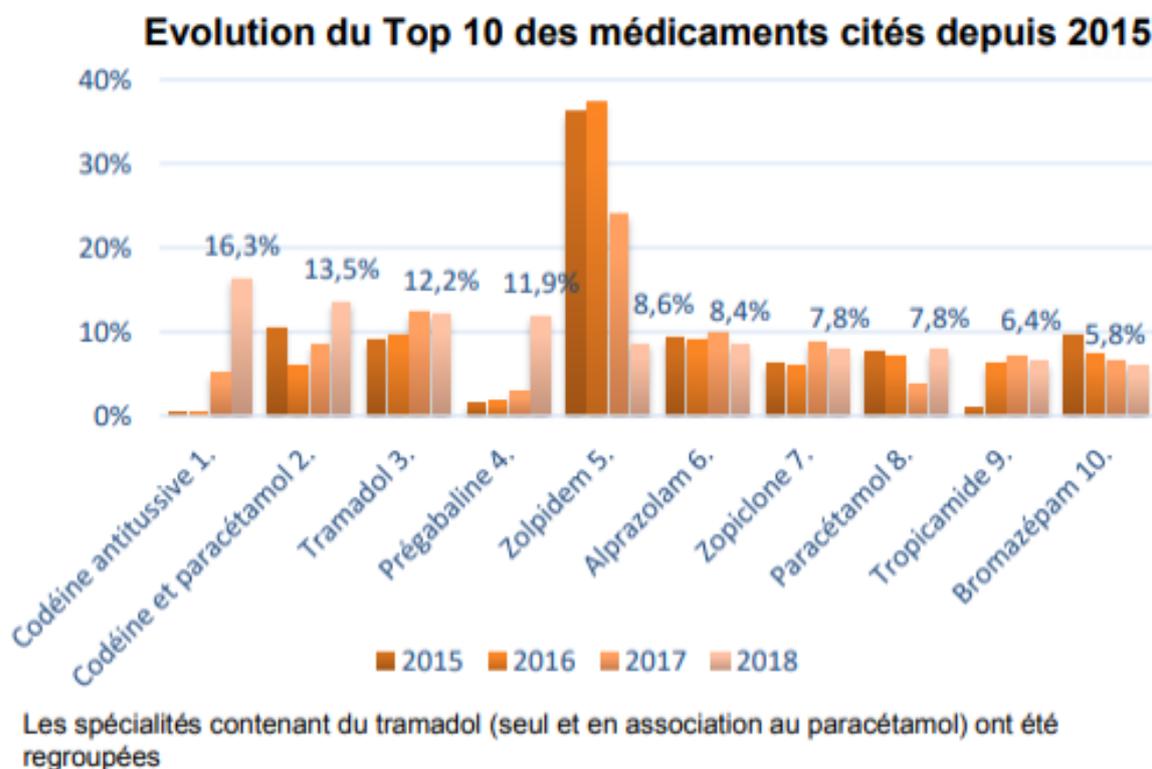


Figure 9 Evolution du Top 10 des médicaments cités sur les ordonnances falsifiées

Cette enquête permet également d'identifier les caractéristiques des demandeurs (60% d'hommes et 30% de femmes avec un âge moyen de $35,7 \pm 14,4$ ans, allant de 10 à 91 ans) et les critères de suspicion qui sont :

- Des ordonnances falsifiées (fabriquées informatiquement, photocopiées, scannées...) à 81%,
- Un contexte suspect (refus de montrer la carte vitale) à 29%,
- Des ordonnances présentant des fautes d'orthographe (8%),
- Des ordonnances volées (5,3%) correspondant le plus souvent à des ordonnances sécurisées (27%).

Les OSIAP contenant les spécialités antitussives à base de codéine provenaient principalement des hommes (81,6%) avec une moyenne d'âge de 23 ans. (35)

3.5. Nomadisme médical et pharmaceutique (36)

Le nomadisme médical consiste à consulter différents médecins pour un même symptôme ou une même pathologie. Le patient obtient donc plusieurs ordonnances se chevauchant, de prescripteurs différents pour un même médicament. Le patient se retrouve donc avec une plus grande quantité de médicaments en sa possession.

Ce phénomène a été justifié à travers une enquête menée par la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (AMPI). Ont été « présumés nomades » 340 patients de cette étude. Cela signifie que ces patients ont un indice de présumé nomadisme égal ou supérieur à trois sur une période de six mois. L'indice correspond à la différence entre le nombre de médecins différents consultés et le nombre de spécialités différentes de ces médecins. Cette étude a également permis de mettre en avant les femmes âgées entre 50 et 60 ans, qui sont la population ayant le plus recours au nomadisme médical.

Le nomadisme médical est détecté à travers les données de la base de données SNIIRAM de l'Assurance maladie (système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie). L'analyse des remboursements permet d'obtenir un indicateur par produit. Si l'indicateur est égal ou supérieur à 1, un mésusage du médicament peut être supposé.

Cet événement, d'après les études menées par l'assurance maladie, est principalement dû à un mauvais diagnostic chez les patients présentant des troubles somatoformes ou fibromyalgiques.

Pour information, les troubles somatoformes désignent un ensemble de symptômes, de signes, de syndromes ou de plaintes physiques pour lesquels aucune anomalie identifiable de type lésionnelle ne peut être incriminée (37). Ces plaintes sont associées à des pensées excessives et inadaptées, liant sentiments et comportements à ces symptômes. Ces symptômes peuvent ou non être associés à un autre problème médical. Les patients atteints de ces troubles somatoformes ne sont pas conscients des troubles psychiques sous-jacents et suspectent une maladie physique. Les patients peuvent faire pression sur les médecins pour obtenir des examens et des traitements.

3.6. OFMA (38)

L'observatoire Français des médicaments antalgiques (OFMA) a été créé en novembre 2017 pour renforcer la pharmacosurveillance et le bon usage des médicaments antalgiques. L'équipe est composée de différents professionnels de santé provenant de secteurs publics de la santé (facultés, INSERM, CRPV, CEIP, CHU...).

Cet observatoire évalue le profil des consommateurs des différents antalgiques sur le marché français (sexe, âge, prévalence de délivrance des médicaments) à travers les données issues des autorités sanitaires nationales. L'observatoire met également en place différentes études concernant les antalgiques. Par exemple :

- L'étude POMA (Prescription Opioid Misuse Assessment) a pour objectif d'évaluer la prévalence des troubles liés à l'usage des antalgiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques. Cette étude financée par l'ANSM, l'Inserm et le CHU de Clermont-Ferrand a été menée de mars à mai 2018.
- L'étude OWIST (Opioid withdrawal STRategies) a également été menée par la même équipe que POMA, et consiste à évaluer les différentes stratégies de sevrage aux médicaments antalgiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques en centre d'évaluation et de traitement de la douleur. Cette dernière a été menée sur la période de novembre 2016 à octobre 2019.

Un exemple de données récoltées par l'OFMA et issues de l'ANSM (probablement issues des bases de données de pharmacovigilance et d'addictovigilance), concerne la fréquence des hospitalisations suite à une intoxication accidentelle liée aux opioïdes. (Figure 10)

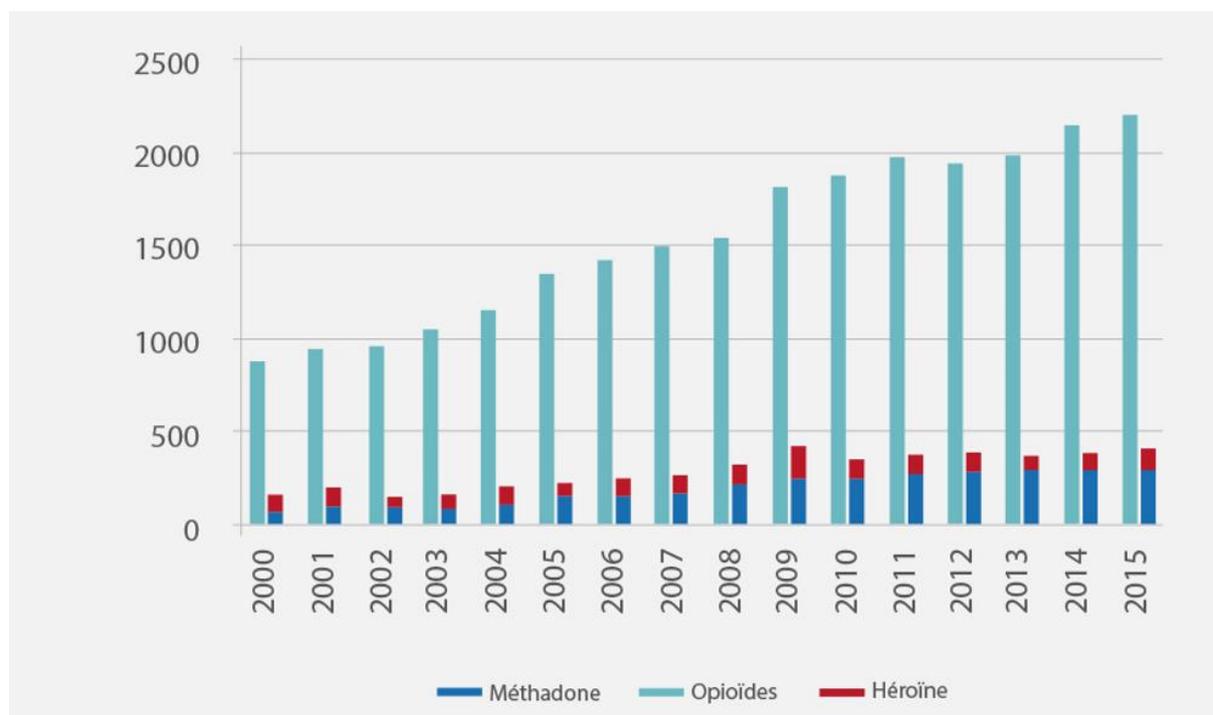


Figure 10 Evolution de la fréquence des hospitalisations pour intoxications accidentelles liées aux opioïdes (diagnostic principal) (39)

Nous constatons ici que les opioïdes dépassent largement la méthadone et l'héroïne en termes d'intoxications accidentelles entraînant une hospitalisation des patients. Nous observons également que ce nombre est croissant au fil des années.

3.7. Soumission chimique (40)

En 2017, 462 dossiers ont été validés dans l'enquête nationale concernant la soumission chimique. La très grande majorité des victimes sont des femmes dans la tranche d'âge des 20-29 ans. Les cas correspondent à des agressions sexuelles, des vols, des sédations et des tentatives de soumission.

Parmi les 462 cas, quatre impliquent les opioïdes dont deux cas concernant la codéine. Nous pouvons donc constater que les médicaments opioïdes sont très peu utilisés pour ces tentatives de soumission chimique.

3.8. Les autres enquêtes et dispositifs au niveau national

Un bilan de suivi de la consommation des antalgiques opioïdes est effectué de manière régulière et présenté à l'ANSM à travers les comités techniques de pharmacovigilance et addictovigilance. Ces comités réunissent des experts dans différents domaines médicamenteux de façon périodique, dans le but de discuter des différents sujets liés aux risques médicamenteux.

L'ANSM a financé une étude concernant l'utilisation des antalgiques en France et leur évolution courant les dix dernières années. Cette étude est nommée l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France) et est coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux. Dans les pharmacies sentinelles des centres d'addictovigilance, les patients majeurs demandant un traitement à visée antalgique de façon spontanée, ont été sollicités pour répondre à un auto-questionnaire. Deux cent vingt-deux questionnaires concernant la codéine ont été reçus. Les résultats de cette étude révèlent que, parmi les 222 questionnaires :

- 49% des patients consommaient de la codéine de façon quotidienne ou pluri-hebdomadaire,
- 14 patients ont rapporté un craving,
- 14 patients ont déclaré rechercher un effet supplémentaire à l'antalgie,
- 31% des consommateurs réguliers du médicament ont expérimenté un surdosage avec la codéine.

Ceci confirme l'existence de troubles de l'usage des antalgiques opioïdes pouvant être liés à un faible soulagement de la douleur mais également à un usage récréatif. Pour prévenir ces troubles d'usage, l'étude DANTE suggère une communication auprès des patients et des professionnels de santé pour faciliter le repérage et la prise en charge de ces troubles. (41)

L'enquête ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) est un questionnaire remis lors de la journée de défense et de citoyenneté des jeunes de 17 ans sur le territoire national. Cette enquête a pour objectif d'identifier les substances psychoactives consommées par les jeunes (tabac, alcool et cannabis inclus) et d'étudier l'association entre cette consommation et les caractéristiques individuelles (difficultés scolaires, situation familiale...). (42)

Afin d'être réactif sur les détournements d'usage des médicaments, il existe également plusieurs dispositifs de surveillance dont :

Le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) a été mis en place en 1999. Il s'agit d'un dispositif national permettant de détecter les phénomènes émergents, de décrire les évolutions des pratiques, d'assurer une veille sur les substances dangereuses et les nouvelles drogues et de mener des investigations spécifiques. Il s'agit donc d'un état des lieux national concernant l'usage et les pratiques des produits illicites. (43)

Le dispositif SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances) a pour objectif de déterminer la composition des substances psychoactives illicites telles qu'elles sont distribuées aux consommateurs. Pour se faire, les produits sont recueillis directement auprès des usagers de ces substances. (44)

Les détournements d'usage des antalgiques de palier II ne sont pas seulement identifiés en France, mais partout dans le monde. Il s'agit d'un problème international.

3.9. Exemples d'usages problématiques et abus des antalgiques de palier II au niveau international

Nous allons voir dans cette partie l'exemple de différents pays ayant identifié ce problème d'usage.

Les antalgiques de palier II sont moins suspectés que les antalgiques de palier III dans les crises sanitaires liées aux opioïdes dans le monde. Mais l'évolution de la consommation de ces médicaments accroît leurs problèmes d'usage.

Les trois plus grands producteurs d'opium dans le monde sont l'Afghanistan, la Birmanie et le Laos. En Asie, notamment en Chine, Laos, Birmanie et Thaïlande, de très nombreuses populations utilisent les opioïdes et en sont dépendantes. Pour surveiller ces troubles d'usages, de nombreux pays disposent d'un registre répertoriant tous les nouveaux cas de traitements aux opioïdes. En Chine, Birmanie, Malaisie et aux Philippines, la police est en charge de ce registre, ce qui engendre des problèmes de confidentialités et une appréhension par les patients d'utiliser ces traitements en toute sécurité. L'OMS a élaboré des lignes directrices concernant la surveillance et l'évaluation de ces traitements, disponibles sur le site internet de l'OMS. (45) (46)

En Afrique, à la fin de l'année 2017, l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC) a tiré la sonnette d'alarme concernant l'augmentation du trafic de consommation des antalgiques. En effet, depuis 2013, dans les pays d'Afrique sub-saharienne, plus particulièrement au Bénin, Nigeria, Ghana, Togo, Niger, Sierra Leone, Cameroun, et Côte d'Ivoire, il existe un important trafic de tramadol. Ce problème est survenu principalement chez les jeunes de classe moyenne à pauvre dans l'objectif de se stimuler pour être performant dans le travail difficilement obtenu.

Au Nigeria et Bénin, le tramadol est utilisé en concomitance aux boissons énergisantes dans un objectif de stimulation des performances sexuelles (47).

Aux États-Unis, en 2017, d'après le rapport de l'Ifri (48), la crise des opioïdes dans ce pays a généré 72 000 décès dus à un surdosage aux opioïdes. Les opioïdes concernés étaient les opioïdes forts et la codéine. Cette épidémie ayant débuté suite à l'autorisation de prescription des opioïdes pour des douleurs chroniques dans les années 1990 et au développement de la commercialisation de l'oxycodone par les laboratoires pharmaceutiques. Les personnes touchées étaient principalement des adultes âgés de moins de 50 ans et issus de la classe moyenne. En 2010, les autorités publiques ont restreint l'accès aux opioïdes, ce qui a entraîné le report des usagers vers les opioïdes illégaux tels que l'héroïne et depuis 2013, les opioïdes de synthèse tels que le fentanyl, vendus sur internet par les laboratoires chinois. Ainsi augmente le nombre de surdosages mortels aux opioïdes. L'état d'urgence sanitaire a été proclamé en octobre 2017 par le président des États-Unis et certains laboratoires pharmaceutiques ont lourdement été condamnés. D'après ce même rapport « en moyenne, plus de 130 américains meurent chaque jour d'une surdose liée aux opioïdes, devenue la première cause de mortalité évitable avant 50 ans, loin devant les accidents de la route et les décès par armes à feu ». Une des conséquences majeures de cette crise est le syndrome de sevrage néonatal, menaçant les générations futures. Aujourd'hui aux États-Unis, un habitant sur 100 est dépendant aux opiacés ou autres médicaments analgésiques délivrés sur ordonnance.

Au Canada, L'association canadienne de physiothérapie rapporte que 13 canadiens sont hospitalisés chaque jour pour cause d'empoisonnement par les opioïdes. Le pays se situe au deuxième rang après les États-Unis des pays les plus prescripteurs d'opioïdes avec un canadien sur six qui consomme des opioïdes pour traiter la douleur. Cette forte consommation est la conséquence de la prescription d'opioïdes en première intention suite à une consultation pour une douleur. De Janvier 2016 à Décembre 2018, plus de 11500 décès ont été potentiellement liés à l'usage d'opioïdes. Les opioïdes impliqués sont la codéine et les opioïdes forts. (49) (50)

En résumé, les antalgiques de palier II sont de plus en plus détournés de leur utilisation réglementaire. De nombreuses enquêtes nationales et outils ont été mis en place par les autorités dans le but de surveiller ces troubles d'usage. Les résultats des enquêtes révèlent l'évolution de la consommation qui va permettre par la suite de déterminer l'évolution des conditions d'accès et les plans d'action pour lutter contre ces troubles d'usage.

En France, risque-t-on d'atteindre le même degré de crise sanitaire que dans les autres pays ?
Quels sont les mesures et outils disponibles à la lutte contre cette potentielle crise ?

IV. Évolution des conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prise en charge, la surveillance des prescripteurs ainsi que le contrôle de l'accès à ces molécules en France, sont les principaux atouts qui ont permis d'éviter une crise sanitaire telle qu'aux États-Unis.

L'ANSM informe, à l'aide de campagnes publicitaires auprès des professionnels de santé, le risque lié à l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts et faibles de dépendance, abus et autre mésusage. L'agence de santé rappelle également la nécessité de surveiller ces risques auprès des patients sous ces traitements, y compris lorsqu'il s'agit d'une primo prescription et le respect des indications de l'AMM.

Des facteurs de risques de mésusage ont été identifiés par la société française de traitement de la douleur (SFETD) :

- Age jeune,
- Sexe masculin,
- Maladie psychiatrique présente lors de la prescription,
- Problèmes légaux et comportementaux chez les hommes,
- Antécédents de mésusage de substances,
- Antécédents d'abus d'alcool,
- Tabagisme actif,
- Consommation de produits illicites.

La SFETD propose donc, dans sa recommandation 9, l'outil « Opioid Risk Tool » (ORT) qui permet de dépister simplement et rapidement le risque potentiel d'addiction avant la prescription d'un antalgique opioïde.

Une étude concernant la validation de cet outil a été effectuée. Cette étude avait pour objectif de fournir aux professionnels de santé un outil de dépistage simple permettant de prédire avec précision quelles personnes sont susceptibles de développer des comportements suspects lorsque des opioïdes leur sont prescrits pour des douleurs chroniques. Pour se faire, cent quatre-vingt-cinq nouveaux patients consécutifs traités dans une clinique de la douleur ont utilisé l'outil de risque des opioïdes (ORT). L'ORT (Figure 11) a mesuré les facteurs de risque suivants, associés dans la littérature scientifique à l'abus de substances :

- Antécédents personnels et familiaux d'abus de substances,
- Age,
- Antécédents d'abus sexuels à l'adolescence,
- Et certaines maladies psychologiques.

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)	1	1	TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score : <input type="text"/>			Score : <input type="text"/>		

Figure 11 - Échelle ORT : Évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde (51)

Un score de :

- 0 à 3 correspond à un risque faible,
- 4 à 7 correspond à un risque modéré,
- Supérieur ou égal à 8 correspond à un risque élevé.

Les patients ont reçu ces scores, indiquant la probabilité de présenter des comportements suspects liés aux opioïdes. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi des comportements suspects pendant 12 mois après leur première visite. Les résultats ont révélé :

- Pour les patients présentant une catégorie de risque faible, 17 sur 18 (94,4 %) n'ont pas présenté de comportement suspect.
- Pour les patients présentant une catégorie de risque élevé, 40 sur 44 (90,9 %) avaient un comportement suspect.

Les conclusions révèlent dans cette étude préliminaire, parmi les patients auxquels on a prescrit des opioïdes pour des douleurs chroniques, que l'outil ORT a montré un degré élevé de sensibilité et de spécificité pour déterminer quels individus sont à risque de comportements suspects liés aux opioïdes. (52)

Il existe également un auto-questionnaire de six questions, nommé Prescription Opioid Misuse Index (POMI) qui est un outil pertinent pour dépister rapidement, de manière sensible et spécifique, un risque de mésusage des médicaments opioïdes. (53)

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphe		Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score :		<input type="text"/>	

Figure 12 - Dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes

Chaque réponse positive correspond à un point. Lorsque le patient a répondu à toutes les questions, la somme des réponses positive est effectuée. Si le score est supérieur ou égal à 2, il est possible que le patient présente un usage à risque du traitement antalgique. (54)

Cependant, il est important de souligner que la présence d'un facteur de risque ne signifie pas une interdiction de prescription de l'antalgique mais une attention particulière et un suivi renforcé du patient.

4.1. Condition de prescription et délivrance

Les médicaments contenant du tramadol par voie orale, de la codéine et de l'opium (poudre ou extrait d') sont inscrits en Liste I, ils sont donc soumis à une prescription médicale obligatoire et ne peuvent être délivrés que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance. Ils ne peuvent être délivrés que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme.

La durée maximale de prescription des médicaments inscrits en Liste I est d'un an avec une délivrance mensuelle, c'est-à-dire pour 28 jours de traitement. Le renouvellement de ces traitements n'est pas autorisé sauf mention contraire sur l'ordonnance.

Concernant le tramadol par voie injectable, la prescription médicale est également obligatoire et est restreinte. Cette prescription est initialement hospitalière, semestrielle et est réservée à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du CSP.

A compter du 15 avril 2020, la durée maximale des prescriptions de médicaments contenant du tramadol par voie orale est limitée à trois mois au lieu de douze. Lorsque le patient nécessite un traitement supérieur à trois mois, une nouvelle ordonnance est nécessaire. (31) (55)

Avant juillet 2017, la Codéine pouvait être délivrée en officine sans ordonnance. Suite à de nombreux mésusages identifiés par les autorités sanitaires, notamment l'exemple du Purple drank, la réglementation a été modifiée en rendant la prescription de cette molécule obligatoire.

Ces réglementations sont essentielles à la maîtrise des détournements d'usages. L'augmentation de la prescription de ces antalgiques, suite au retrait du marché d'une molécule antalgique de palier II, est ainsi plus encadrée.

4.2. Augmentation de la prescription des antalgiques opioïdes suite au retrait du marché du dextropropoxyphène

En 2009, le dextropropoxyphène, opioïde de synthèse et antalgique de palier II, commercialisé depuis plus de 50 ans, a été le sujet d'une étude menée par la FDA (Food and Drug Administration). Cette étude a conclu à un rapport bénéfice/risque non favorable car le médicament, aux doses thérapeutiques maximales aux États-Unis (correspondant à deux fois la dose thérapeutique maximale en France), présentait de forts risques de modification de l'électrocardiogramme (ECG) avec un allongement de l'intervalle QT. Cette molécule a donc été retirée du marché américain en novembre 2010. (56)

En France, suite à une augmentation de signaux dus à ce médicament et à l'étude présentée par la FDA, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), ancienne Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a décidé de retirer du marché le dextropropoxyphène en mars 2011 (56).

Cette molécule était présente dans une trentaine de spécialités commercialisées en France. En 2008, la consommation de cette molécule représentait une exposition estimée à 240 millions de jours de traitement. (16)

En 2008 et 2009, deux études concernant le dextropropoxyphène menées par l'AFSSAPS ont conclu que (16) :

- Les médecins généralistes étaient les plus nombreux prescripteurs de ce médicament,
- Les rhumatologues étaient les premiers en termes de fréquence de prescription,
- Les principales indications étaient les douleurs en rhumatologie, douleurs dentaires, post-chirurgicales, post-traumatiques et algodystrophies,
- Il s'agissait d'une prescription en majorité pour une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à cinq jours.

Les spécialités contenant du dextropropoxyphène étant les plus prescrites pour les douleurs aiguës, l'agence française du médicament a recommandé, suite à l'arrêt de leur commercialisation, le remplacement de prescription de cette molécule par les antalgiques non opioïdes pour les douleurs faibles et opioïdes faibles à forts pour les douleurs modérées à intenses (3). Ces recommandations ont conduit à l'augmentation des prescriptions de tramadol et de codéine. La population générale est donc plus exposée aux risques liés à ces médicaments. Une surveillance particulière est requise pour certaines populations dites « spéciales », que nous allons détailler par la suite.

4.3. Utilisation des antalgiques de palier II chez les populations spéciales

Il est nécessaire de surveiller davantage l'utilisation des antalgiques de palier II chez certaines populations. Les différents paramètres pharmacologiques varient d'un état physiologique à un autre. Il est de plus, primordial de surveiller cette consommation chez des patients présentant des maladies chroniques en lien avec la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie des médicaments.

4.3.1. Enfants

Les enfants possèdent des paramètres physiologiques immatures. En effet, ces paramètres se mettent en place progressivement et évoluent en fonction du temps. Les paramètres pharmacocinétiques de l'enfant ne sont donc pas les mêmes que les paramètres pharmacocinétiques de l'adulte, sur lesquelles sont basées les études cliniques. Une surveillance accrue est nécessaire afin d'éviter tout événement indésirable ou surdosage liés à l'utilisation d'un médicament. Pour exemple, le manque de maturation de la fonction hépatique engendre un défaut de métabolisation des molécules.

4.3.1.1. Le tramadol

D'après le suivi national du tramadol,

- Pour les enfants de plus de 3 ans, il existe du tramadol en solution buvable en flacon compte-goutte (100 mg/ml). La posologie est définie en fonction du poids de l'enfant. Cependant, de nombreuses erreurs médicamenteuses liées au flacon compte-goutte ont été répertoriées. Il s'agissait notamment d'une incompréhension des patients ou leur entourage de la posologie prescrite par le médecin, conduisant à des surdosages importants au tramadol. L'ANSM a demandé au détenteur de l'AMM de ce produit de développer une formulation moins concentrée et une pipette en milligrammes, plus adaptée pour un usage pédiatrique.
- Les autres formes orales (comprimés, gélules, comprimés effervescents) sont indiquées chez les enfants âgés de plus de 12 ans.
- La forme injectable du tramadol est indiquée chez l'adulte. Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans.

Ci-dessous, un cas clinique concernant la prise de tramadol chez un enfant :

Un petit garçon âgé de 5,5 ans et pesant 21,0 kg a subi une adénotonsillectomie ambulatoire sous anesthésie générale pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Le jeune patient a été gardé en observation à l'hôpital. Le soir même suivant l'opération, il s'est plaint de douleurs et a reçu une dose orale de 20 mg de tramadol (8 gouttes de tramadol oral équivalent à 1 mg par kg). Le lendemain matin (jour suivant son opération), les parents ont trouvé l'enfant léthargique. A son arrivée aux urgences, le petit garçon était dans le coma (score de Glasgow à 8), avec un myosis, une dépression respiratoire, des épisodes fréquents d'apnée et une saturation en oxygène de 48%. Ses autres fonctions vitales étaient normales, le bilan biologique était normal.

Suite à l'identification des symptômes de surdosage au tramadol à dose thérapeutique, un traitement à base de naloxone (antagoniste des récepteurs opiacés) en intraveineux lui a été administré. L'état du patient s'est nettement amélioré (reprise de conscience et amélioration des troubles respiratoires et du myosis). La concentration urinaire de tramadol était de 38,0 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$. Les concentrations urinaires de O-desméthyltramadol (M1) et de N-desméthyltramadol (M2) étaient de 24,0 et 4,6 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$, respectivement. Le rapport métabolique ($[\text{tramadol}] / [\text{M1}] = 1,58$) a diminué de manière significative. Le génotypage du CYP2D6 a révélé la présence de trois allèles fonctionnels correspondant au génotype CYP2D6*2 × 2 / CYP2D6*2 représentant un métabolisme ultrarapide. (42)

Le tramadol a été administré avec une posologie habituelle de 1 mg/kg soit huit gouttes par prise, comme recommandé dans le RCP du produit. L'apparition de symptômes de surdosage à une dose recommandée de ce médicament et l'amélioration de l'état du patient suite à une administration de naloxone émettent un doute concernant le phénotype de métabolisation du CYP2D6 de l'enfant, raison pour laquelle un génotypage fut effectué. Plusieurs cas de patients métaboliseurs ultra-rapides ont été rapportés chez les enfants. Cette information nouvelle permet d'adapter le traitement au profil de métabolisation du jeune patient. (57)

4.3.1.2. La codéine

Le CODENFAN®, antalgique de palier II à base de codéine, était le seul médicament disponible pour les enfants à partir d'un an. De nombreuses prescriptions initiales à la dose maximale recommandée de 1 mg/kg/prise ont induit des surdosages au médicament allant jusqu'au décès pour certains patients. Les recommandations concernant ce produit ont été modifiées à la dose initiale de 0,50 mg/kg/prise. En cas de persistance de la douleur, il était possible d'augmenter la dose à 1 mg/kg/prise avec une dose quotidienne maximale de 6 mg/kg/jour. Malgré la diffusion d'informations concernant le bon usage du produit, celui-ci fut retiré du marché du fait des nombreuses remontées d'événements indésirables. (58)

Depuis 2013, la codéine, est contre-indiquée pour les patients de moins de 12 ans. (59)

Une étude a analysé l'utilisation de la codéine chez les enfants âgés entre 0 et 17 ans aux États-Unis entre 1996 et 2013. La codéine était plus utilisée dans la tranche d'âge 12-17 ans. Elle était plus prescrite par les médecins urgentistes et les dentistes, avec une indication pour des douleurs traumatiques en grande majorité. L'utilisation de cette molécule chez les enfants a diminué progressivement au fil des années. (60)

4.3.1.3. L'opium (poudre ou extrait d')

L'opium est utilisé chez l'enfant depuis plus de trois millénaires pour les pleurs excessifs, les douleurs suspectes et les diarrhées. Dans l'antiquité, l'opium était utilisé pour traiter les insomnies infantiles. L'opium était également tamponné sur les tétons de la mère pour accélérer le sevrage du nourrisson. Au 17^{ième} siècle, l'usage s'est étendu dans le traitement de la dentition difficile, l'opium ralentissait le percement des gencives. La toxicité du produit était bien connue et malgré les milliers d'enfants décédés, la prescription par les médecins pour les nourrissons persistait. Au 19^{ième} siècle, l'intoxication à l'opium était devenue un des principaux facteurs de mortalité infantile. En 1912, la convention internationale de La Haye, oblige les gouvernements à mettre en œuvre une législation réduisant de manière efficace l'utilisation de l'opium chez les enfants. (61)

L'opium (poudre ou extrait d'), en suppositoire ou forme orale, est aujourd'hui, contre-indiquée pour les patients de moins de 15 ans.

4.3.1.4. Consommation des antalgiques de palier II chez les enfants

D'après les données du Système National inter-régimes d'Assurance maladie (SNIIRAM), l'OFMA a pu récolter les données suivantes :

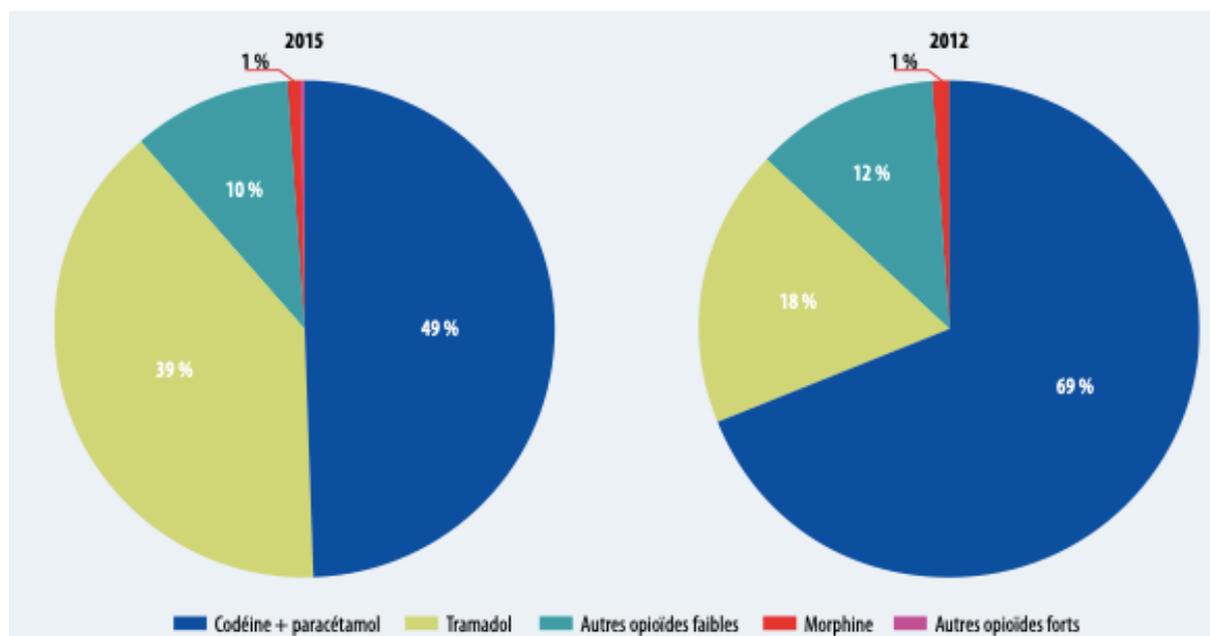


Figure 13 - Utilisation des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique (0-18 ans) en France

Concernant les opioïdes faibles, en 2012, la codéine était l'antalgique opioïde le plus utilisé chez la population pédiatrique âgée de 0 à 18 ans, vient ensuite le tramadol. En 2015, suite à la restriction d'utilisation de la codéine en 2013 chez les enfants de moins de 12 ans, la codéine reste le médicament le plus majoritairement utilisé mais sa consommation a diminué de 20%. La consommation du tramadol a doublé de 2012 à 2015. Les autres opioïdes faibles ont également vu leur consommation faiblement diminuer, et reste en troisième position parmi les antalgiques les plus utilisés dans la population pédiatrique. (62)

4.3.2. Femmes enceintes

Chez la femme enceinte, des paramètres pharmacocinétiques sont modulés de façon physiologique tels que l'activité enzymatique qui entraîne une augmentation de la métabolisation. L'élimination rénale est également modulée à travers l'augmentation du débit sanguin rénal. Le placenta est, de plus, un important lieu d'échanges entre le sang maternel et le sang fœtal. La grande majorité des molécules passent cette barrière placentaire. Il existe donc un risque d'exposition du fœtus aux différentes molécules administrées à la mère, pouvant altérer la croissance, voire aboutir à un effet tératogène. La surveillance des traitements lors de la grossesse est donc un élément indispensable au bon développement du fœtus.

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (63) :

- Les nombreuses données concernant les femmes exposées au tramadol durant le premier trimestre de grossesse ne relèvent aucun élément concernant l'aspect malformatif de la molécule.
- Les études effectuées chez l'animal ne relèvent aucun effet tératogène du tramadol.
- Le tramadol passe la barrière placentaire. Les concentrations maternelles sont équivalentes aux concentrations néonatales.
- Chez certaines patientes enceintes, traitées par du tramadol à dose thérapeutique usuelle jusqu'au terme, le nouveau-né peut présenter un syndrome de sevrage néonatal aux morphiniques dans les jours suivants sa naissance. Les symptômes peuvent être une irritabilité, des trémulations, des cris aigus ou une hypertonie.

Le traitement de la femme enceinte par du tramadol est donc possible durant la grossesse mais n'est pas recommandé. Il est indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits des spécialités contenant du tramadol :

« On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Le tramadol ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes. »

Concernant la femme allaitante, le tramadol et son métabolite M1 passent très peu dans le lait (environ 3% pour une dose orale de 100 mg quatre fois par jour). Selon les données disponibles sur l'utilisation du tramadol chez la femme allaitante, celui-ci peut être administré chez la femme dans les deux à quatre jours suivants l'accouchement. En effet, l'enfant reçoit environ 3% de la dose administrée à la mère, et aucun effet secondaire n'a été rapporté dans cette condition. Au-delà de cette période, aucune étude n'a été effectuée, il est ainsi recommandé d'utiliser un autre antalgique.

Les données du CRAT expliquent également qu'aucun risque concernant l'aspect malformatif de la codéine ou de l'opium (poudre ou extrait d') n'a été identifié, malgré les nombreuses données concernant l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes. Il existe cependant un risque de syndrome de sevrage infantile à des doses élevées de ces molécules durant la grossesse.

Chez la femme enceinte, d'après le RCP du CODOLIPRANE®, l'utilisation de la codéine est recommandée de façon ponctuelle, à la dose efficace la plus faible durant une courte période avec une fréquence faible seulement s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. (20)

Selon les résumés des caractéristiques du produit d'IZALGI® et de LAMALINE®, l'utilisation de l'opium (poudre ou extrait d') chez la femme enceinte n'est pas recommandée. En effet, il existe des risques de syndrome de sevrage néonatal suite à une prise chronique d'opium durant la grossesse ainsi qu'un risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né suite à une forte dose d'opium avant ou pendant l'accouchement. (19) (64)

L'OFMA a mené une étude incluant 22002 femmes enceintes issues des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie. L'objectif était de décrire la consommation des médicaments antalgiques allant de trois mois avant le début de grossesse jusqu'à trois mois après l'accouchement.

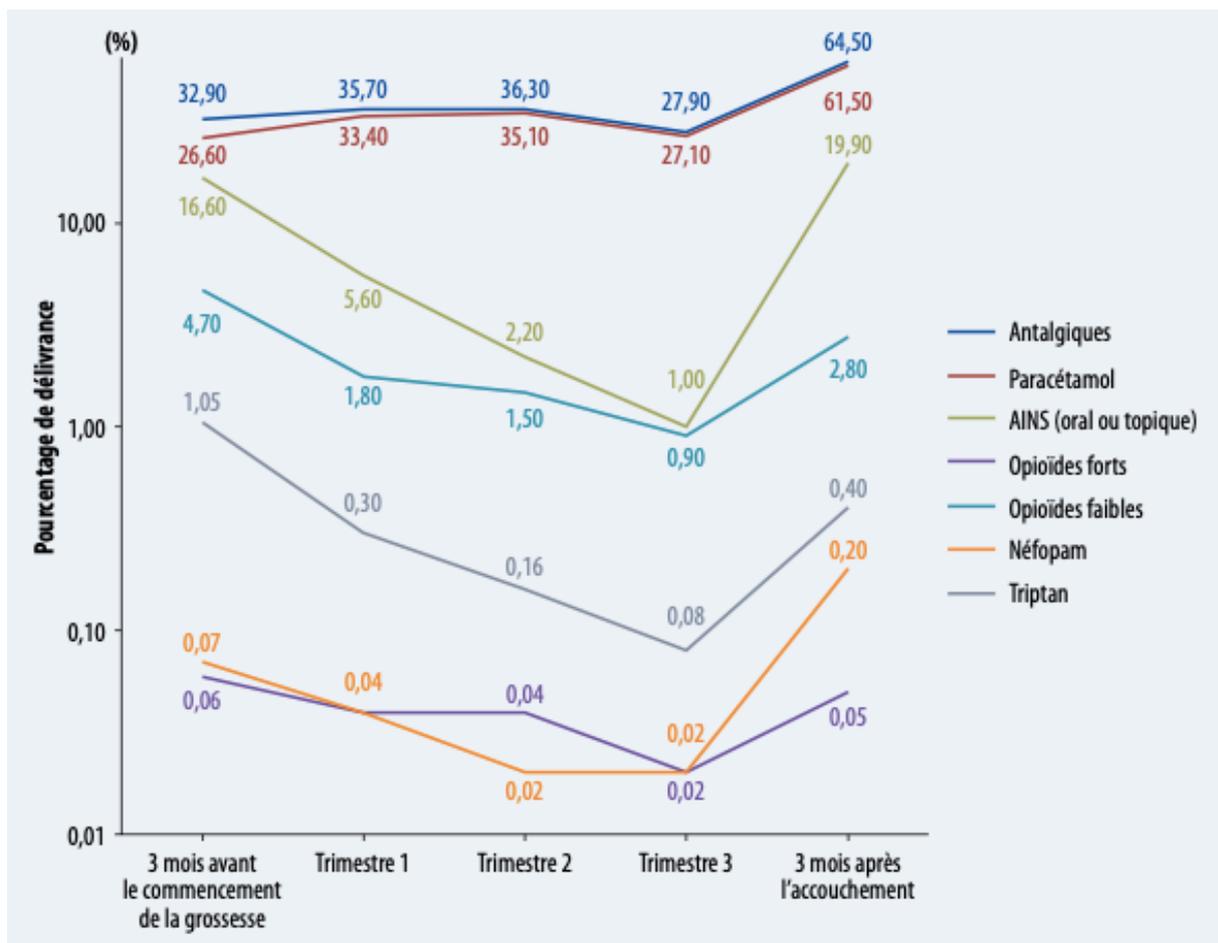


Figure 14 - Evolution de la délivrance d'antalgique à partir de 3 mois avant la grossesse jusqu'à 3 mois après l'accouchement

Nous pouvons ainsi constater que les opioïdes faibles (codéine, médicaments à base d'opium et tramadol) se situent à la troisième position des antalgiques les plus délivrés de trois mois avant le commencement de la grossesse jusqu'à trois mois après l'accouchement. La délivrance de ces antalgiques décroît jusqu'au troisième trimestre, passant de 4,70% à 0.90%, et augmente par la suite pour atteindre 2.80% à trois mois après l'accouchement.

Cette étude soumet également l'hypothèse que ces antalgiques sont utilisés pour des douleurs articulaires, de la symphyse pubienne, de sciatalgie, lombosacrées ou des crampes des membres inférieurs. (62)

Ci-dessous un cas clinique d'utilisation du tramadol chez une femme enceinte ayant entraîné une toxicité fœtale (65):

Une femme âgée de 28 ans et enceinte de son troisième enfant a reçu un suppositoire de 100 mg de chlorhydrate de tramadol et un suppositoire de 10 mg de bromure de butylhyoscine pour des douleurs durant le travail. La patiente a accouché d'un garçon de 2,910 kg. Quelques minutes après sa naissance, le nouveau-né a été trouvé sans pouls et apnéique, il était cyanosé et hypotonique. Les médecins ont réussi à réanimer le nouveau-né. Celui-ci présentait un myosis et ne réagissait à aucun stimulus de la pupille. Des examens du système nerveux central ont été réalisés dont une échographie cérébrale qui a révélé des zones hypoéchogènes diffuses et de petites zones hyperéchogènes périventriculaires. L'électroencéphalogramme (EEG) a été anormal à plusieurs reprises et a montré des changements d'activité, qui ont été attribués à des lésions ischémiques diffuses de la substance blanche. Une hypothermie a été induite pour la neuroprotection et un traitement par phénobarbital a été mis en place. Un neurologue a confirmé l'état de conscience minimal du nouveau-né et aucune réanimation n'a été indiquée. L'enfant est décédé 28 jours après sa naissance. Des échantillons sanguins ont été prélevés sur la mère à 5 h et sur le nouveau-né à 7 et 72 h après la naissance. La concentration de tramadol dans le sérum a été mesurée et a révélé la présence de tramadol dans le sérum du nouveau-né. Le dosage du métabolite M1 n'a pu être effectué car ce métabolite n'était pas dosé dans le laboratoire en charge des analyses. Les signes cliniques présentés dans ce cas sont compatibles avec une toxicité aux opiacés entraînant une dépression respiratoire et un décès néonatal. En outre, la dépression respiratoire induite par les opioïdes peut avoir été renforcée par l'action anticholinergique du bromure de butylhyoscine (qui a engendré une inhibition de l'innervation du nerf phrénique) (66).

Le tramadol et son métabolite M1 ont une perméabilité placentaire élevée et peuvent être transmis au fœtus. Chez les nouveau-nés, l'élimination rénale de M1 est considérablement prolongée, en particulier dans les premières heures suivant l'accouchement. (65)

4.3.3. Personnes âgées

Le vieillissement de l'organisme engendre des modifications physiologiques. Ces modifications physiologiques altèrent la pharmacologie des médicaments (notamment la pharmacocinétique des molécules) et conduisent à un risque accru d'évènements indésirables, d'interactions médicamenteuses ou de surdosage. La surveillance de cette population est nécessaire pour garantir la sécurité d'utilisation des médicaments.

La pharmacocinétique du tramadol varie peu avec l'âge d'après le RCP du TOPALGIC®. Cependant, la demi-vie est légèrement augmentée chez les sujets de plus de 75 ans. (21)

Concernant la codéine, selon le RCP du CODOLIPRANE®, la dose initiale doit être diminuée de moitié chez les personnes âgées puis augmentée jusqu'à une posologie normale pour adulte en fonction de la tolérance du médicament. (20)

Selon les RCP d'IZALGI® et de LAMALINE®, il est recommandé de réduire la posologie et d'espacer les prises. (19) (64)

4.3.4. Patients insuffisants rénaux

Les patients insuffisants rénaux traités par tramadol doivent espacer les prises car la demi-vie du médicament est augmentée dans ces cas. (67)

La codéine n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux. En cas de prise de codéine chez ces patients, selon le RCP du CODOLIPRANE®, il est nécessaire de réduire les doses et d'augmenter l'intervalle de temps entre les prises. (20)

Il existe peu de données concernant l'opium (poudre ou extrait d') pour ces patients. Selon les RCP d'IZALGI® et de LAMALINE®, il est recommandé de réduire la posologie et d'espacer les prises. Pour ces patients, la dose totale maximale est de 3 g/jour. (19) (64)

Ces médicaments étant en très grande majorité éliminés par les urines, une réduction de dose et un espacement entre les doses sont les principales recommandations pour ce type de population.

Pour conclure cette partie, nous avons donc pu voir que les populations spéciales regroupent des personnes ayant un risque accru lié à l'utilisation de ces antalgiques de palier II. L'augmentation de ce risque (tel qu'une dépression du système nerveux central et/ou dépression respiratoire principalement) est notamment due à des modifications des paramètres pharmacologiques de manière physiologique (en fonction de l'âge, de la grossesse ou du vieillissement) ou non (pathologies chroniques et polymédication). Des mesures supplémentaires sont donc prises afin de diminuer les risques de survenue d'un évènement indésirable. Concernant la population pédiatrique, seul le tramadol peut être utilisé chez les enfants à partir de 3 ans. Les autres médicaments antalgiques de palier II ne peuvent être utilisés qu'à partir de l'adolescence. Il n'est pas recommandé d'utiliser un antalgique opioïde durant la grossesse s'il existe une autre alternative au traitement. Lorsqu'une femme enceinte est traitée par un antalgique de palier II, il est recommandé de surveiller un éventuel syndrome de sevrage à la naissance de l'enfant. Concernant les personnes âgées, les recommandations préconisent de réduire la posologie du traitement. Les patients insuffisants rénaux, quant à eux, au vu d'une élimination des molécules principalement par voie urinaire, auront une dose réduite avec une augmentation d'intervalle de temps entre les prises. De nombreux cas cliniques sont disponibles pour illustrer les problèmes d'usage liés à ces médicaments.

V. Cas cliniques et variabilité de la réponse aux antalgiques de palier II

Afin d'illustrer les problèmes d'usages liés aux antalgiques de palier II, des cas vont être analysés dans cette partie.

5.1. Cas cliniques

5.1.1. Dépendance à la Codéine

Le premier cas concerne une femme d'une quarantaine d'années atteinte de la maladie de Crohn depuis environ 20 ans. La patiente expérimente différents symptômes liés à sa maladie, comprenant des troubles fonctionnels intestinaux entraînant notamment des douleurs, des troubles du transit, des abcès périanaux, des variations de poids corporel.

La patiente présente un bon entourage familial et amical ainsi qu'une activité professionnelle stable mais possède de nombreux antécédents psychiatriques comprenant une mauvaise image de soi, des troubles du sommeil depuis son jeune âge ainsi que plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

Concernant ses antécédents addictologiques, la patiente a consommé des boissons alcoolisées, du tabac et du cannabis dès son adolescence avec des périodes de consommation quotidienne de ces substances. La consommation du cannabis lui engendre un effet sédatif, anxiolytique et antalgique. Mais la patiente ne se sent, cependant, pas dépendante de la substance.

À la suite d'une chirurgie, il lui a été prescrit de la morphine mais aucun effet psychoactif n'a été ressenti à la prise de la molécule. La patiente consomme de la codéine depuis une quinzaine d'années. Sa consommation a débuté à cause de nombreuses interventions pour abcès périanaux, et celle-ci a perdu le contrôle sur sa consommation de codéine quatre ans après l'initiation.

La perte de contrôle est survenue durant une période psychologiquement difficile pour la patiente, liée à une rupture amoureuse, des complications professionnelles et exacerbation des douleurs dues à sa maladie. La patiente a augmenté sa dose pour soulager la douleur, sans effet bénéfique mais présentait une sensation de « cerveau dans du coton », soulageant ses angoisses et présentant un effet apaisant.

Un an après le début de la perte de contrôle, la patiente était en surdosage avec un maximum de 16 comprimés de Dafalgan codéiné par jour, diminuant quelques mois plus tard à 6 à 8 comprimés. La patiente ne se disait pas gênée de ce surdosage et déclarait pour seul effet indésirable une constipation.

Une première tentative de sevrage a été effectuée par la patiente seule, en prenant 6 à 8 comprimés par jour, la patiente a présenté des douleurs, des sueurs, frissons, rhinorrhée et larmoiements (syndrome de sevrage avec symptômes physiques). La patiente a fait une seconde tentative de sevrage et a tenu 4 jours, car des douleurs articulaires l'ont contraint à consommer à nouveau ces médicaments.

Soutenue par ses proches, la patiente a réussi à diminuer à 2 comprimés par jour et parfois 4 comprimés, principalement le week-end pour « se détendre ».

La première étape de la prise en charge de la patiente consistait en la prescription de Dafalgan codéiné avec une prise d'un comprimé par jour le soir avec une délivrance hebdomadaire ainsi que des mesures d'accompagnement (par exemple : pratique d'une activité de loisir le week-end).

Les premiers mois suivants ses consultations dans le service d'addictologie, la patiente a présenté de nombreuses difficultés d'un point de vue personnel et professionnel la conduisant dans un état d'anxiété. Sa consommation de codéine avait pour objectif d'obtenir un état de bien-être.

La seconde étape de prise en charge de la patiente a consisté en la diminution de la dose de codéine, passant à 20 mg au lieu de 30 mg.

Après de nombreux mois, la patiente présente une amélioration continue de son état avec une envie de consommation moins fréquente et survenant rarement. La patiente réussie à diminuer sa dose de codéine sans signe de manque particulier.

La patiente devient autonome sur son traitement et n'a présenté aucun « craving » ni tentation de consommer plus de comprimés. Après un arrêt temporaire du cannabis, la patiente a repris sa consommation pour aider l'endormissement.

Au fil du temps, la patiente réussie à maintenir cette diminution de la dose malgré des perturbations dans sa vie privée. L'arrêt de la consommation de codéine s'est effectué progressivement.

Pour résumer, la patiente présentait un terrain sensible et à risque de dépendance. La consommation de codéine sur le long court sans surveillance a conduit à une augmentation des doses sans symptôme ressenti, évoquant une probable tolérance. Les symptômes survenus suite à sa première tentative de sevrage tels que douleurs, sueurs, frissons, rhinorrhée et larmoiements sont évocateurs d'un syndrome de sevrage aux opioïdes.

La prise en charge de la patiente a consisté en la diminution progressive de la dose de codéine, des mesures d'accompagnement telles qu'un loisir pendant son temps libre et le soutien psychologique qui ont permis cette réduction de la dépendance.

La patiente présente de nombreux critères du DSM-5 :

1. Les opiacés sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.
3. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité d'opiacés.
4. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés.
 - Les opiacés (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Ce score de 4 critères identifiés chez la patiente détermine l'existence de troubles modérés induits par la substance psychoactive.

Nous pouvons constater ici un cas de mésusage de la codéine conduisant à une dépendance survenue dans un cadre de douleur non gérée chez une patiente psychologiquement fragile. La perte de contrôle est survenue à la suite d'une prise de codéine sur une longue durée (durant quatre ans) avec une tolérance installée progressivement. La patiente a tenté seule l'arrêt à deux reprises, sans succès. Une diminution progressive et un accompagnement psychologique ont permis à la patiente de contrôler sa dépendance.

5.1.2. Dépendance au Tramadol

Le second cas concerne un homme d'une cinquantaine d'année qui est adressé par son médecin traitant pour une consultation d'addictologie concernant une dépendance aux opiacés et benzodiazépines.

Le patient, présente un épisode dépressif majeur avec angoisses et idées suicidaires liés à des problèmes dans son activité professionnelle.

Il a arrêté le tabac depuis une vingtaine d'années et avait une importante consommation d'alcool liée à son activité professionnelle. Le patient présentait une mauvaise tolérance à la codéine et la morphine sans signe de surdosage.

Le patient possède un bon entourage familial et social.

Suite à des douleurs rotuliennes, un traitement par IXPRI[®] (association de tramadol avec le paracétamol) a été débuté. Le patient a ressenti un effet anxiolytique sur ses crises d'angoisse et euphorisant du produit. L'effet recherché lors de la prise de ce médicament était l'anxiolyse. Le patient a expérimenté une tolérance au médicament entraînant une augmentation des doses.

Le patient a eu recours à différentes activités non légales pour obtenir davantage de doses du médicament :

- Doctor shopping/ nomadisme médical :il a consulté au total 12 médecins et a fait le tour des pharmacies avec des excuses fallacieuses pour tripler sa dose : « J'ai perdu mon ordonnance », « c'est le traitement de ma mère ». Un médecin conseil s'est saisi du dossier du patient.
- Falsification d'ordonnance.

Une tentative d'arrêt a engendré un syndrome de sevrage avec des symptômes physiques (sueurs, courbatures généralisées, nausées, tremblements, irritabilité), soulagé par la prise du médicament.

De nombreuses conséquences néfastes sont survenues dans la vie du patient suite à cette surconsommation du médicament à différents niveaux : professionnel, personnel, judiciaire et somatique (troubles hépatiques possiblement liés à la surconsommation de paracétamol contenu dans IXPRI[®]).

Le patient a également présenté le même problème avec l'alprazolam, avec les mêmes symptômes que l'IXPRI[®] sans l'effet euphorisant.

Selon l'échelle ORT, le risque de mésusage avant la prescription d'un antalgique opioïde était modéré pour ce patient du fait de ses antécédents d'usage d'alcool et d'état dépressif. Les risques pris par le patient pour obtenir du tramadol de manière illégale, la tentative d'arrêt liée à un syndrome de sevrage, les nombreuses conséquences néfastes dans la vie du patient et les mêmes complications pour l'alprazolam sont représentatifs d'une dépendance aux substances psychoactives.

En appliquant les critères du DSM-5 pour ce patient, nous pouvons constater que les critères ci-dessous sont identifiés pour ce patient :

1. Les opiacés sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou récupérer de leurs effets.
4. Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.
5. L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés.
6. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité d'opiacés.
7. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés.
 - Les opiacés (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Avec un total de 7 critères identifiés pour ce patient, l'existence de troubles sévères induits par le tramadol est confirmée.

Ce cas illustre une installation rapide de mésusage et tolérance au tramadol. La consommation du tramadol avait pour objectif de rechercher l'effet anxiolytique que celui-ci procurait. Le patient ne tolérait pas la codéine et la morphine, sans signe de surdosage, mais a présenté une euphorie et une anxiolyse sous tramadol.

5.1.3. Phénotype de métabolisation rapide du CYP2D6

Le troisième cas clinique concerne une femme âgée d'une cinquantaine d'années admise en psychiatrie pour un épisode dépressif majeur avec idées noires. La patiente présente des antécédents psychiatriques, notamment une intoxication médicamenteuse volontaire non médicalisée durant son adolescence à la suite d'un psychotraumatisme sexuel.

Concernant sa vie personnelle, la patiente possède un mode de vie ordinaire et un bon entourage socio-affectif (mariée et mère de deux enfants). La patiente a également de nombreux loisirs.

Concernant sa vie professionnelle, la patiente travaille dans le milieu hospitalier et a un emploi stable.

La patiente présente un long historique médicamenteux. De nombreux anxiolytiques benzodiazépines (dont alprazolam, oxazepam, diazepam) et apparentés (zolpidem), neuroleptiques (olanzapine, quétiapine) et autres antidépresseurs (escitalopram, venlafaxine, paroxétine) avec lesquels aucune amélioration clinique n'a été constatée malgré une forte augmentation de la dose (oxazepam à 200 mg). Les différents médicaments ont cependant entraîné de multiples événements indésirables dont une chute avec une fracture de la mandibule. La patiente développe également une dépendance aux benzodiazépines et apparentés (alprazolam et zolpidem).

Pour information, la métabolisation du zolpidem, des neuroleptiques et autres antidépresseurs listés ci-dessus est effectuée par le CYP2D6 (68). Les benzodiazépines sont quant à elles, métabolisées principalement par le CYP3A4. (69)

La patiente a également reçu du lithium et du depamide comme traitements potentialisateurs. La patiente a bien réagi au lithium avec une bonne phase d'amélioration suivi d'un effondrement. Aucun effet n'a été observé avec le depamide.

A la sortie d'hospitalisation, malgré une prise en charge psychiatrique de la patiente, celle-ci présente des troubles majorés avec une recrudescence dépressive, une dégradation physique avec des phénomènes hypotensifs importants en lien avec l'introduction de la venlafaxine et

une réémergence plus importante des idées suicidaires déclenchant une ré-hospitalisation de la patiente.

Un sevrage en paroxétine a été effectué. Ce médicament, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine est un inhibiteur du CYP2D6. Le retrait de ce médicament a permis une potentialisation de l'action de la venlafaxine car celle-ci est métabolisée en métabolites actifs par le CYP2D6. (70)

Durant cette hospitalisation, la patiente a également eu un sevrage en zolpidem. Suite à une analyse approfondie de son dossier, à l'observation d'absence d'effets des médicaments antidépresseurs et à l'interrogatoire de la patiente qui rapporte une forte intolérance à la codéine, les médecins en charge de la patiente se sont questionnés sur son phénotype de métabolisation rapide du CYP2D6. Ceci pourrait expliquer l'inefficacité de ses traitements antidépresseurs métabolisés par ce cytochrome.

Le traitement de sortie comprenait :

- L'olanzapine 10 mg : antipsychotique qui est métabolisé en métabolites actifs par le CYP2D6 et le CYP1A2.
- Diazepam 10 mg : benzodiazépine anxiolytique à demi-vie intermédiaire.
- Venlafaxine 112,5 mg : antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline, la venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 pour donner un métabolite actif.
- Hept-a-myl : pour l'hypotension induite par la venlafaxine
- Aequasyl : en prévention en cas de sécheresse buccale, éventuel symptôme d'un syndrome sérotoninergique provenant d'une augmentation de concentration plasmatique du métabolite actif de la venlafaxine et de l'olanzapine.

Ce cas illustre la complexité de prise en charge d'une patiente possédant un phénotype de métabolisation rapide du CYP2D6. Cette variation de l'activité du cytochrome responsable de la métabolisation de ses médicaments, a été suspectée durant sa prise en charge psychiatrique, suite à l'inefficacité de certains traitements et la symptomatologie sous codéine. Une réunion pluridisciplinaire a permis d'analyser le dossier et personnaliser le traitement de la patiente pour aboutir à une prise en charge optimale.

Au cours de l'analyse de ces cas cliniques, nous avons pu souligner un facteur individuel lié à la variabilité de la réponse aux traitements antalgiques de palier II. Ce facteur concerne le phénotype de métabolisation de l'individu qui fluctue l'activité du cytochrome P450. Que signifie cette variabilité de la réponse à ces traitements et quels sont les différents phénotypes de métabolisation ?

5.2. Variabilité de la réponse en fonction des variations de l'activité des cytochromes

Le métabolisme des médicaments ou autres substrats, ayant lieu principalement au niveau hépatique, implique des enzymes nommées cytochromes. Ces cytochromes se répartissent en familles et sous familles. Parmi ces différentes familles de cytochromes, il existe la famille des cytochromes P450. Ces enzymes sont principalement retrouvées dans le foie, mais également dans l'intestin grêle, les reins, les poumons, le cerveau, etc...

Plus de 80% des médicaments sont métabolisés par le CYP450. Celui-ci possède donc un rôle essentiel dans les interactions médicamenteuses. Une administration concomitante d'une substance ayant comme propriété d'inhiber ou d'induire l'enzyme va modifier la métabolisation théorique du médicament dans l'organisme. (71)

Le tramadol, la codéine et l'opium, comme vu précédemment, sont principalement métabolisés par une sous famille de ces CYP450, intitulée CYP2D6.

Le CYP2D6 est un isoforme du CYP450. Il représente 2 à 5% des CYP hépatiques chez l'homme mais il joue un rôle dans la métabolisation de 25% des médicaments sur le marché (72). Il a été identifié plus de 100 allèles pour le gène codant pour le CYP2D6, cette isoforme se trouve être très polymorphique (73). De ce polymorphisme ont été identifiés plusieurs groupes de patients (74) :

- Les métaboliseurs lents ou faibles métaboliseurs (poor metabolizer PM), avec deux allèles du CYP2D6 inactifs ou non fonctionnels,
- Les métaboliseurs intermédiaires avec un allèle inactif/non fonctionnel et un allèle déficient,
- Les bons métaboliseurs (ou extensive metabolizer EM) avec au moins un allèle fonctionnel,
- Les métaboliseurs ultra-rapides qui possèdent plusieurs copies du gène CYP2D6 fonctionnel

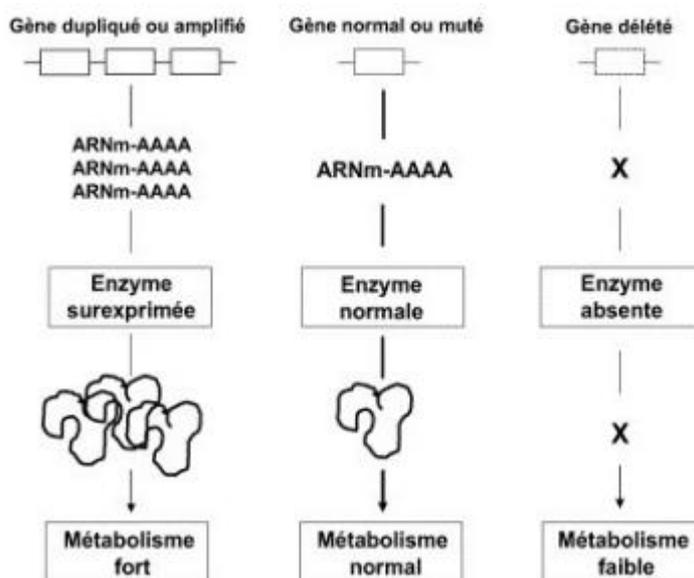


Figure 15 Différents types de phénotype de métabolisation (75)

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une somnolence, une confusion mentale, une dépression respiratoire, une bradypnée, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans certains cas (24).

Dans le monde, les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous (20) (21) (25) :

Tableau 8 Prévalence des métaboliseurs ultra-rapides en fonction des ethnies

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29,00 %
Afro-américain	de 3,4 à 6,5 %
Asiatique	de 1,2 à 2 %
Caucasien	de 3,6 à 6,5 %
Grec	6,00 %
Hongrois	1,90 %
Européen du Nord	de 1 à 2 %

Nous pouvons ainsi constater que la population africaine présente le plus de métaboliseurs ultra-rapides avec plus d'une personne sur quatre (29%) et la population issue de l'Europe du nord en présente le moins (1 à 2%).

Quelles sont donc les conséquences de ces phénotypes sur la métabolisation des médicaments antalgiques de palier II ?

5.2.1. Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs lents

Chez les métaboliseurs lents, la codéine peut s'avérer inefficace. En effet, le CYP2D6 permet la métabolisation de la codéine en morphine. Celle-ci est fortement réduite chez ces patients. De plus, la codéine possédant une moindre affinité pour les récepteurs aux opioïdes que la morphine, l'effet analgésique est donc moindre dans cette situation. (76)

Comme vu dans la première partie, la codéine est également métabolisée par une autre enzyme, le CYP3A4 en métabolite inactif et une autre partie subit une glucuroconjugaison pour donner également un métabolite inactif. La métabolisation de la codéine chez un patient métaboliseur lent du CYP2D6, s'effectue davantage par le CYP3A4 et la glucuroconjugaison. Ce qui aboutit, par conséquent, à plus de métabolites inactifs, et donc une faible activité voire une absence d'effet thérapeutique.

Les patients métaboliseurs lents présentent un effet antalgique moindre avec le tramadol. Stamer et al (77) ont mené une étude concernant l'impact du génotype du CYP2D6 sur le traitement analgésique par tramadol en post-opération. Cette étude regroupait 300 patients sortant d'une chirurgie abdominale. Les patients avaient à leur disposition des doses bolus à s'auto-administrer par PCA (patient-controlled analgesia). Ces doses contenaient du tramadol 20 mg/mL, dipyron 200 mg/mL et métoclopramide à 0,4mg/mL. Les patients ont été divisés en deux groupes : les métaboliseurs lents (ML) et les patients bons métaboliseurs (EM). Les résultats de cette étude révèlent :

- Un pourcentage de patients non-répondeurs au traitement supérieur chez le groupe des patients métaboliseurs lents que celui des bons métaboliseurs (46,7% pour les ML et 21,6% pour les EM).
- Une dose de traitement par le tramadol plus faible à $108,2 \pm 56,9$ mg pour les EM que $144,7 \pm 22,6$ mg pour les ML.
- Les ML ont présenté une réponse au traitement analgésique par tramadol plus faible que les EM.

Chez les patients métaboliseurs lents, il était nécessaire d'augmenter la dose de traitement recommandée. Le nombre de patients non répondeurs ou ayant une réponse lente au traitement illustre l'impact du génotype du CYP2D6 sur le traitement analgésique par du tramadol.

Les effets chez ces patients suite à une prise du tramadol, sont plutôt similaires à ceux des médicaments avec des effets monoaminergiques (13). La molécule mère possède un effet monoaminergique. Son accumulation due à une faible métabolisation chez ces patients, entraîne des effets indésirables (vertiges, la sécheresse buccale, les convulsions voire un syndrome sérotoninergique avec des manifestations cognitivo-comportementales, neurovégétatives et neuromusculaires) dus à cette activité. (77)

Hicks JK, et al.recommandent chez ces patients métaboliseurs lents, lorsque leur phénotype est identifié, d'utiliser un traitement analgésique autre que la codéine ou le tramadol (antalgique de palier I, sans nécessité de métabolisation pour avoir la molécule active). (25)

Concernant l'opium, il n'y a pas de données dans la littérature sur la métabolisation de médicaments contenant cette molécule. Sachant que celle-ci est, comme le tramadol et la codéine, métabolisée en métabolites actifs par le CYP2D6, nous pouvons supposer également une inefficacité de traitement chez les métaboliseurs lents.

5.2.2. Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs intermédiaires

Pour les patients possédant un phénotype de métabolisation intermédiaire, la métabolisation de la codéine se trouve réduite. Les recommandations de Hicks JK, et al pour le traitement de ces patients par de la codéine consistent à commencer le traitement par une dose de 15-60 mg toutes les quatre heures (équivalent à la posologie usuelle entre 30 et 60 mg). S'il n'y a pas de réponse au traitement, il faut opter pour une autre molécule. Il en est de même pour le tramadol (25).

Concernant l'opium, il n'y a pas d'études sur la métabolisation de médicaments contenant cette molécule. Sachant que celle-ci est, comme le tramadol et la codéine, métabolisée en métabolites actifs par le CYP2D6, nous pouvons supposer également une moindre efficacité de traitement chez les métaboliseurs intermédiaires.

5.2.3. Effet pharmacologique des antalgiques de palier II chez les métaboliseurs ultra-rapides

Si le patient est un métaboliseur rapide ou métaboliseur ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur concentration de morphine dans le sérum est plus élevée qu'attendue (25).

Gasche et al. rapportent le cas d'un patient ayant subi une intoxication mortelle aux opioïdes suite à une administration d'une petite dose de codéine pour le traitement d'une toux associée à une pneumonie bilatérale. Le génotypage du CYP2D6 du patient a révélé trois allèles fonctionnels ou plus correspondant à un métabolisme ultra-rapide de la codéine. La codéine a été bioactivée en morphine en grande quantité entraînant l'intoxication du patient (78).

Il en est de même chez la population pédiatrique. Voronov et al (79) rapportent le cas d'un enfant âgé de 29 mois étant métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6. Suite à un traitement par l'association codéine-paracétamol, cet enfant a présenté des effets indésirables tels que somnolence et apnée. L'enfant a, en effet, métabolisé très rapidement la codéine du fait de son profil de métabolisation du CYP2D6.

Chez les patientes allaitantes ayant un phénotype de métabolisation ultra-rapide, la concentration de morphine sera augmentée dans le sang, ce qui représente un risque accru de passage de la morphine dans le lait maternel. Les nouveau-nés sont donc exposés à des doses toxiques de morphine (80). Il est donc essentiel de s'assurer que ces patientes allaitantes avec ce phénotype ne soient pas exposées à ces médicaments, pour éviter les cas d'intoxications infantiles aux opioïdes. Pour rappel, la codéine est contre indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.

Le cas clinique ci-dessous permet d'illustrer cette exposition via l'allaitement chez les patientes UM :

Un nouveau-né de sexe masculin, né à terme sans complication durant la grossesse et l'accouchement, développe une difficulté à l'allaitement et une augmentation de léthargie sept jours après sa naissance. À 11 jours, il a été suivi par un pédiatre pour analyser sa pigmentation cutanée et sa diminution de prise de lait maternel. Au 13^{ème} jour après la naissance du bébé, une équipe d'ambulance a trouvé celui-ci cyanosé et sans signe de vie, les tentatives de réanimation n'ayant pas aboutis, le bébé est décédé. Après analyses post-mortem, il a été révélé une concentration sanguine de morphine à 70 ng/mL et de paracétamol à 5,9 µg/mL. Les investigations ont permis d'identifier que la mère du nouveau-né était sous traitement par l'association codéine-paracétamol à des doses de 30 mg et 500 mg respectivement, avec une prise de deux comprimés deux fois par jour. La patiente avait diminué de moitié sa dose au deuxième jour postpartum, à la suite de somnolence et constipation. Suite à une analyse du génotype de la mère, celle-ci s'est révélée posséder un phénotype de métabolisation ultra-rapide. (80)

Les recommandations dans la littérature pour ces patients métaboliseurs rapides ou ultra-rapides concernant le traitement par codéine est d'éviter cette molécule ainsi que le tramadol et opter pour d'autres antalgiques opioïdes ou non.

Les effets observés avec la codéine chez les patients métaboliseurs ultra-rapides peuvent également survenir avec le tramadol.

Concernant l'opium, il n'y a pas de données dans la littérature sur la métabolisation de médicaments contenant cette molécule. Sachant que celle-ci est, comme le tramadol et la codéine, métabolisée par le CYP2D6, nous pouvons supposer également une augmentation de concentration de la morphine, métabolite principal de l'opium dans l'organisme, entraînant une toxicité chez les métaboliseurs ultra-rapides.

En résumé,

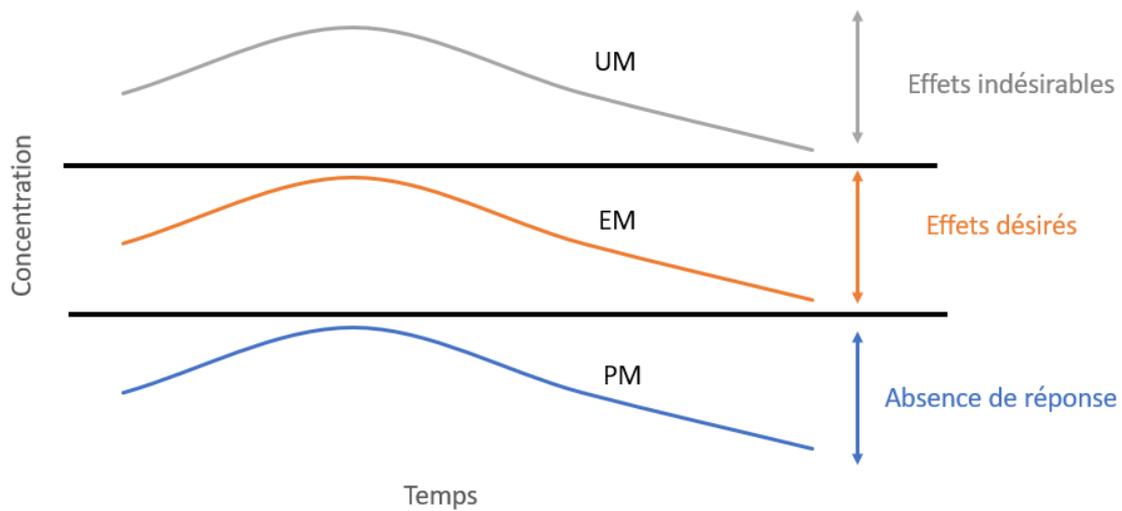


Figure 16 - Relation entre phénotype, concentration plasmatique et effet clinique

La courbe grise représente les métaboliseurs rapides, la courbe orange représente les bons métaboliseurs et la courbe bleue représente les métaboliseurs lents.

Chez le métaboliseur lent (PM), il y a un risque d'absence d'effet thérapeutique, voire la survenue d'effets indésirables sérotoninergiques pour le tramadol.

Chez les métaboliseurs ultra-rapides (UM), il y a un risque de surdosage aboutissant à la survenue d'effets indésirables.

Nous avons ainsi vu les différents profils de métabolisation par le CYP2D6. Or déterminer le phénotype de métabolisation d'un patient doit être justifié et il n'est pas possible d'effectuer ce test à tous les patients sous traitements antalgiques. Existe-t-il d'autres moyens d'anticiper un risque lié à l'utilisation de ces antalgiques opioïdes ?

5.3. Anticiper un risque évitable lié à l'utilisation d'un antalgique de palier II

Au vu de l'évolution de la connaissance actuelle concernant ces médicaments et grâce au développement de différents moyens d'aide à la prise en charge et de promotion des produits de santé, il existe plusieurs moyens pour anticiper un risque évitable, cités ci-dessous : (62)

- Améliorer l'information des patients sur les risques et proposer, en collaboration avec les associations de patients et les autorités (ANSM, HAS, CNAM), des supports d'éducation au bon usage des médicaments antalgiques opioïdes.
- Maintenir une formation des étudiants et des professionnels de santé tout au long de leur activité sur la prise en charge de la douleur et le bon usage des antalgiques,
- Former les professionnels de santé au dépistage des facteurs de risque de mésusage,
- Favoriser l'interdisciplinarité dans les prises en charge complexes associant douleur chronique et pathologie mentale voir conduites addictives,
- Privilégier la mise sur le marché de formes pharmaceutiques d'antalgiques opioïdes à faible potentiel de détournement,
- Evaluer et optimiser les stratégies de sevrage des antalgiques opioïdes à la suite de traitements prolongés.

Ces différents moyens d'anticipation des risques jouent à la fois sur le système de santé, les professionnels de santé et les patients.

La complexité d'introduire un outil dans un système de soin déjà bien ancré reste cependant complexe pour le professionnel de santé.

Agir à travers le patient, peut être considéré comme le moyen le plus efficace. Suivre le patient dans sa prise en charge et personnaliser ce suivi pourrait aboutir à des résultats plus positifs.

Des propositions de recommandations d'utilisation de la codéine et du tramadol selon le phénotype du patient, lorsque celui-ci est connu ou suspecté, sont disponibles dans la littérature : (25)

Phenotype	Implications for codeine metabolism	Recommendations for codeine therapy	Classification of recommendation for codeine therapy ^a
Ultrarapid metabolizer	Increased formation of morphine following codeine administration, leading to higher risk of toxicity	Avoid codeine use due to potential for toxicity. Consider alternative analgesics such as morphine or a nonopioid. Consider avoiding tramadol. ^b	Strong
Extensive metabolizer	Normal morphine formation	15–60 mg every 4 h as needed for pain (label recommendation)	Strong
Intermediate metabolizer	Reduced morphine formation	Begin with 15–60 mg every 4 h as needed for pain. If no response, consider alternative analgesics such as morphine or a nonopioid. Monitor tramadol use for response.	Moderate
Poor metabolizer	Greatly reduced morphine formation following codeine administration, leading to insufficient pain relief	Avoid codeine use due to lack of efficacy. Consider alternative analgesics such as morphine or a nonopioid. Consider avoiding tramadol. ^b	Strong

^aRating scheme is described in [Supplementary Data](#) online.

^bAlthough detailed recommendations for using CYP2D6 phenotype in tramadol therapy are beyond the scope of this guideline, there is strong evidence for decreased efficacy of tramadol in poor metabolizers and a single case report of toxicity in an ultrarapid metabolizer with renal impairment following tramadol postsurgery. Use of other analgesics in CYP2D6 poor metabolizers and ultrarapid metabolizers may therefore be preferable.[18,19,21,23](#)

Figure 17 Codeine therapy recommendations based on CYP2D6 phenotype

- Pour les métaboliseurs ultra-rapides : il est recommandé d'utiliser un autre traitement (morphine ou non opioïde) car il y a un fort risque de toxicité. L'usage du tramadol est déconseillé également.
- Pour les bons métaboliseurs : suivre les recommandations dans le RCP.
- Concernant les métaboliseurs intermédiaires : suivre les recommandations du RCP, s'il y a une diminution d'efficacité, changer de médicament (morphine ou autre non opioïde). Il est également nécessaire de suivre la réponse induite par le tramadol.
- Pour les métaboliseurs lents : contre-indiquer la codéine du fait du manque d'efficacité pour ce type de population. Considérer d'autres alternatives comme la morphine ou autres non-opioïdes. Le tramadol est également contre-indiqué pour les mêmes raisons.

Les données concernant les recommandations d'utilisation de l'opium sont peu présentes dans la littérature.

Nous avons ainsi vu les différents phénotypes issus du polymorphisme génétique du CYP2D6. Ces différents phénotypes entraînent une variabilité de la réponse à ces antalgiques de palier II. Il est donc recommandé, lorsque le phénotype de métabolisation du patient est connu ou suspecté, d'adapter la posologie de ces médicaments en fonction de celui-ci. Il existe également des moyens pour anticiper les risques liés à ces médicaments. Adapter une approche de personnalisation de traitement et impliquer le patient dans sa propre prise en charge se révèlent être des éléments clés pour lutter contre l'accroissement des événements indésirables et le détournement d'usage des antalgiques de palier II.

Discussion

Pour résumer, les antalgiques de palier II miment l'action des opioïdes endogènes en agissant sur les trois récepteurs aux opioïdes μ , δ et κ .

Ils ont une action centrale et périphérique. Ils sont donc présents à tous les niveaux du système nerveux, ce qui aboutit à différentes actions pharmacologiques dont l'analgésie générale, indication thérapeutique pour laquelle ces médicaments sont prescrits.

La pharmacocinétique de ces différents médicaments antalgiques de palier II est relativement proche. Ils possèdent une bonne absorption par voie orale, la molécule mère est en partie métabolisée par le CYP2D6 en métabolites actifs et l'élimination est majoritairement par voie rénale.

Néanmoins, il existe une variabilité de la réponse à ces antalgiques de palier II en fonction des variations de l'activité des cytochromes. Cette variation de l'activité des cytochromes est notamment due à leur polymorphisme génétique. En effet, il existe différents phénotypes de métabolisation du CYP2D6, les métaboliseurs lents, intermédiaires, normaux et ultra-rapides. Or les médicaments antalgiques de palier II sont en majorité transformés en métabolites actifs par le CYP2D6. Les métaboliseurs lents auront une faible concentration de métabolites actifs dans l'organisme ce qui entraîne une faible action pharmacologique de ces médicaments. Tandis que les métaboliseurs rapides auront une concentration de métabolites actifs supérieure à la dose souhaitée, entraînant une augmentation de l'action pharmacologique et donc la survenue de nombreux événements indésirables.

Comme cité dans la partie « 1.2. Pharmacodynamie » de ce rapport, plus de 50% des syndromes de sevrage au tramadol et la codéine concernent des prises à dose thérapeutique, parfois durant une courte période (inférieure à une semaine). La variabilité de l'activité des cytochromes due au polymorphisme génétique pourrait expliquer en grande partie cet événement indésirable.

Ces antalgiques de palier II ont vu leur consommation augmenter ces dernières années. Ceci est notamment dû à l'amélioration de la prise en charge de la douleur et au retrait du marché du dextropropoxyphène, reportant en partie la prescription des antalgiques vers les antalgiques de palier II.

Cependant, de nombreux évènements indésirables surviennent à la suite de leur mécanisme d'action (sédation, dépression respiratoire, troubles gastro-intestinaux, myosis...) dont le syndrome de sevrage, la dépendance et l'abus. Ce potentiel d'abus et de dépendance des antalgiques de palier II provient de leur mécanisme d'action et notamment à travers la stimulation des récepteurs μ .

Les mésusages liés à ces médicaments sont un problème majeur de santé publique. Nous avons abordé l'exemple du purple drank, cocktail composé à base de codéine, d'un antihistaminique et d'un soda pour obtenir un état de « défonce » chez la population jeune en France et aux Etats-Unis puis le tramadol utilisé comme stimulant dans certains pays d'Afrique dans un objectif d'augmentation de performances au travail.

Des cas d'abus et de dépendance sont de plus en plus notifiés. Les autorités de santé françaises et les réseaux d'addictovigilance et de pharmacodépendance, ont mis en place différentes enquêtes ainsi que des outils pour suivre et lutter contre ces mésusages. Il est ainsi possible d'identifier quel type de population est le plus à risque de mésusage en identifiant la tranche d'âge, le sexe, les indications de prescription de ces médicaments et les pathologies associées.

En France, ces médicaments sont réglementés à travers des conditions de prescription et de délivrance strictes et sont surveillés grâce à tous les outils de pharmacovigilance et de surveillance et enquêtes mis en place. Ces moyens permettent d'obtenir des informations complètes sur la population à risque, d'identifier différents critères de suspicion de mésusage chez les patients et d'identifier les contextes liés à un risque accru de mésusage.

Il existe plusieurs moyens de prévenir les risques liés aux antalgiques de palier II, sans utiliser la pharmacogénétique :

Un suivi du patient par le médecin et le pharmacien d'officine après une initiation du traitement par antalgique de palier II est primordial pour prévenir les risques de survenue d'évènements indésirables. Ces professionnels de santé étant au plus proche des patients, sont en mesure d'identifier un comportement suspect du patient.

Ils peuvent en effet avoir connaissance des historiques des patients grâce au dossier pharmaceutique. Cet outil regroupe les différents traitements délivrés au patient, permettant donc la détection d'une éventuelle interaction médicamenteuse des antalgiques de palier II avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs enzymatiques. Ils peuvent également détecter, à travers cet outil, un éventuel nomadisme pharmaceutique, car tous les traitements délivrés au patient sont enregistrés dans ce dossier.

Pour finir, la conciliation médicamenteuse, se définit d'après la HAS par « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations comme sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts ». Celle-ci est très fréquemment faite lors d'une hospitalisation du patient. Un professionnel de santé est en charge de communiquer avec le pharmacien d'officine, d'accéder au dossier pharmaceutique, le cas échéant, et de recueillir un ensemble de données par l'entourage du patient. Ceci permet d'enrichir les connaissances concernant le dossier du patient, de déterminer un traitement optimal et ainsi d'éviter les erreurs médicamenteuses ou les potentielles interactions.

Cependant, malgré l'obligation de déclaration des événements indésirables et des cas de mésusage, les professionnels de santé sont peu sensibilisés à ce geste. Le manque de temps, le manque de communication des autorités concernant la déclaration de ces cas et la complexité de déclaration sont les principales raisons de ce problème.

Restreindre la prescription des antalgiques de palier II peut aboutir à une limitation d'accès à ces produits et le choix d'utilisation des opioïdes forts en alternative. Les opioïdes forts, possédant un statut de médicaments stupéfiants, sont gérés de manière complexe par les professionnels de santé. Au vu de leur tolérance, du risque de dépendance et des effets secondaires que ces médicaments peuvent engendrer, il est nécessaire d'en limiter le choix de prescription, principalement pour la prise en charge de la douleur chronique.

Concernant la pharmacogénétique, les avantages qu'elle peut apporter dans le traitement des patients sont :

- Une amélioration de l'efficacité du traitement, par une détermination du profil génétique,
- Une diminution des effets indésirables, par une détermination des profils à risque et donc de la tolérance aux médicaments,
- Une réduction de l'incidence des hospitalisations dues à la iatrogénie médicamenteuse.

En France, l'utilisation de la pharmacogénétique en clinique reste très limitée. En effet, le manque d'études cliniques démontrant l'impact des différences de polymorphismes génétiques dans l'efficacité et la toxicité des médicaments, en est la principale raison. Ces tests de génotypage sont en cours d'évolution. L'obtention des résultats est à l'heure actuelle longue en termes de durée. Or le traitement de la douleur doit être rapide et ne peut attendre ces résultats.

Il serait, certes, préférable de connaître le phénotype de métabolisation de tous les patients, mais ceci est peu probable au vu des moyens à mettre en place par le système de santé. Il existe différents moyens d'obtenir une première approche à la personnalisation du traitement antalgique de palier II par les professionnels de santé qui sont :

- L'identification de certains critères liés à un risque de mésusage et l'étude des antécédents médicaux du patient par le prescripteur ;
- L'utilisation des outils d'aide à la prescription des antalgiques opioïdes tels que l'Opioid Risk Tool (ORT) ;
- La vérification d'absence d'interactions médicamenteuses ;
- La prévention grâce à l'explication des potentiels symptômes d'intolérance au traitement lors de la délivrance.

Conclusion

Pour résumer, la consommation des antalgiques de palier II à base de tramadol et de codéine a augmenté suite à l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène mais se stabilise depuis peu.

Les enquêtes d'addictovigilance et le suivi de pharmacovigilance révèlent de nombreux décès survenus suite à la consommation de ces antalgiques.

Une hausse de falsification d'ordonnances pour la codéine a été observée suite à l'inscription de cette molécule sur la liste de médicaments à prescription obligatoire. La consommation de cette molécule a diminué en 2018 et se trouve *ex aequo* avec le tramadol. La diminution de la consommation et des décès liés à la codéine peut être associée à cette restriction.

La notification d'évènements indésirables liés au tramadol ne cesse d'augmenter. Les enquêtes nationales révèlent une émergence d'usages problématiques dans le cadre d'une prise en charge de la douleur et chez les usagers de drogues. En 2018, le tramadol a rattrapé la codéine en termes de consommation et se situe en seconde position. Il se trouve en troisième position des spécialités les plus fréquemment cités sur les ordonnances falsifiées.

La notification d'évènements indésirables liés à l'opium (poudre ou extrait d') augmente également au fil des années, avec une plus grande proportion chez les femmes d'une moyenne d'âge de 51 ans.

La prise en charge de la douleur a considérablement évolué ces dernières années. En effet, les nombreuses communications des autorités sanitaires auprès des professionnels de santé et la bonne gestion de l'accès aux traitements pour les patients sont des éléments majeurs de cette évolution. Cependant, en raison des variabilités interindividuelles génétiques et environnementales, le choix du médicament et de sa posologie reste un défi par rapport à la balance bénéfice/risque du médicament. Limiter leur accès peut entraîner un report vers les opioïdes forts (licites ou illicites), engendrant davantage de problèmes de tolérance et de dépendance aux opiacés.

De ce fait, une surveillance particulière a été mise en place par les autorités compétentes, à travers les activités habituelles de pharmacovigilance et les différentes enquêtes menées au niveau national. Différents dispositifs de surveillance (dont TEND, SINTES et ESCAPAD) existent pour aider à l'évolution des conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments.

En France, grâce aux différentes enquêtes menées au niveau national et aux restrictions d'accès de ces produits, nous n'avons pas atteint le même niveau de crise sanitaire que d'autres pays dans le monde.

Il existe des recommandations concernant l'utilisation de ces antalgiques chez les populations spéciales. La restriction d'utilisation des antalgiques de palier II et les différentes recommandations pour ces populations spéciales ont été mises en place grâce à tous les outils et enquêtes de surveillance de ces médicaments dans la population générale.

Différents paramètres de pharmacogénétique permettent d'expliquer la différence de réponses (inefficacité) et de tolérance (toxicité) interindividuelles aux traitements antalgiques et d'identifier les individus à risque. La pharmacogénétique est un outil d'aide à l'optimisation du traitement par ces antalgiques, notamment à travers le choix du médicament pour le patient concerné. Les phénotypes de métabolisation lente entraînent une faible efficacité voire une inefficacité de traitement et des effets indésirables sérotoninergiques lors de la prise de tramadol. Et à l'inverse, les phénotypes de métabolisation rapide aboutissent à une augmentation de la quantité de métabolites actifs, entraînant un surdosage à ces médicaments et donc des effets indésirables y étant liés.

Aujourd'hui, la personnalisation des traitements est au cœur des idées de développements thérapeutiques. Les tests génétiques pourraient se révéler essentiels pour la prise en charge de la douleur, en identifiant le profil de métabolisation des patients, la détermination de la dose thérapeutique peut se faire de façon individuelle. Cependant, il est nécessaire de valider cette hypothèse par différentes études avec les quatre types de métaboliseurs bien définis.

Pour finir, effectuer des études cliniques comparant les différences de coûts de traitement avec et sans utilisation de la pharmacogénétique peuvent se révéler nécessaires au vu de la problématique qu'engendrent certains médicaments. Ces études peuvent comparer l'impact économique d'un test pharmacogénétique sur le traitement du patient et identifier les risques évités grâce à la détermination du profil génétique du patient.

Références

1. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
2. Choisy M, Westphal M. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 23 Novembre 2010. 2010;16.
3. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. :52.
4. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/82086>
5. Mainardi V. Une Histoire Stupéfiante – Partie 1 : l'opium dans l'Antiquité – Atelier@ntalgiques [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/03/16/une-histoire-stupefiante-partie-1-lopium-dans-lantiquite/>
6. Opioid Pharmacology [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg3&journal=42>
7. Marques BCA. RANG AND DALE'S Pharmacology. [cité 25 oct 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/42916828/RANG_AND_DALES_Pharmacology
8. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
9. H.P Rang, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale. In p. 43.
10. Chahl LA. Opioids - mechanisms of action. [cité 19 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/opioids-mechanisms-of-action>
11. Mécanisme d'action de la morphine [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/344/1997_2_232.pdf?sequence=5
12. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. Neuroscience. 3 déc 2016;338:160-82.
13. Dayer P, Desmeules J, Collart L. [Pharmacology of tramadol]. Drugs. 1997;53 Suppl 2:18-24.
14. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol | SpringerLink [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00004>
15. H Harkouk, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1191442>
16. ANSM. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. :16.
17. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin Syndrome Presentation of 2 Cases and Review of the Literature. Medicine (Baltimore). juill 2000;79(4):201–209.

18. Cossmann M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. [Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance]. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:50-62.
19. Résumé des caractéristiques du produit - LAMALINE, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62689634&typedoc=R>
20. Résumé des caractéristiques du produit - CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60904643&typedoc=R>
21. Résumé des caractéristiques du produit - TOPALGIC 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63435884&typedoc=R>
22. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. août 2001;29(8):1146-55.
23. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*. juill 2014;24(7):374-80.
24. Zahari Z, Ismail R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) Polymorphisms on Pain Sensitivity and Clinical Response to Weak Opioid Analgesics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 1 janv 2014;29(1):29-43.
25. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2013;93(5):402-8.
26. *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. 2019;249.
27. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS ONE* [Internet]. 3 oct 2013 [cité 25 oct 2020];8(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789666/>
28. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. [cité 15 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
29. CEIP-A Paris. Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. [Internet]. *Addictovigilance Paris*. 2014 [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>
30. Cadet-Taïrou A, Milhet M. Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes. :8.
31. LIMITATION DE LA DURÉE DE PRESCRIPTION DU TRAMADOL : COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ? [Internet]. [cité 25 juillet 2020]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_tramadol.pdf

32. Décès Toxiques par Antalgiques Résultats 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resultats_dta_2017.pdf
33. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry*. oct 2016;6(10):e920-e920.
34. Enquête DRAMES 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_drames_2017.pdf
35. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2018 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf
36. FMeditation2003.pdf [Internet]. [cité 13 novembre 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FMeditation2003.pdf
37. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 2016.
38. OFMA [Internet]. OFMA. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/>
39. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballement en France [Internet]. OFMA. 2019 [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/crise-des-opioides-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france/>
40. SOUMISSION CHIMIQUE RESULTATS DE L'ENQUETE 2017 [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5c281e07b92bb8964e962efee1355fad.pdf
41. Guerlais M, Victorri-Vigneau C, Lauzeille D, Baumevielle M, Boucher A, Chevallier C, et al. Consommations problématiques des antalgiques codéinés en automédication : résultats de l'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgiques En France). *Therapies*. 1 déc 2018;73(6):561.
42. Enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) - OFDT [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>
43. Observation des phénomènes émergents TREND/ SINTES - Objet de l'observation - OFDT [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/trend/>
44. Observation des phénomènes émergents - Rapports et Tendances publiés dans le cadre de SINTES - OFDT [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/rapports-et-tendances-sintes/>
45. Kulsudjarit K. Drug Problem in Southeast and Southwest Asia. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1025(1):446-57.

46. THE PRACTICES AND CONTEXT OF PHARMACOTHERAPY OF OPIOID DEPENDENCE IN SOUTH-EAST ASIA AND WESTERN PACIFIC REGIONS [Internet]. [cité 3 juillet 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67812/WHO_MSD_MSB_02.1.pdf
47. Tramadol: Africa's opioid crisis - The Lancet [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2818%2931073-0>
48. Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. :36.
49. L'ACP répond à la crise sur les opioïdes [Internet]. [cité 3 juillet 2020]. Disponible sur: https://physiotherapy.ca/sites/default/files/directions_article_may_2017_french.pdf
50. Opioïdes | Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances [Internet]. [cité 3 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.ccsa.ca/fr/opioides>
51. Échelle ORT [Internet]. OFMA. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
52. Webster LR, Webster RM. Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 1 nov 2005;6(6):432-42.
53. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat.* 1 déc 2008;35(4):380-6.
54. Echelle_POMI.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2017/11/Echelle_POMI.pdf
55. TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information>
56. Retrait des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol (Di-Antalvic® et ses génériques) ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (Propofan® et ses génériques). 2010;5.
57. Résumé des caractéristiques du produit - TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66125684&typedoc=R>
58. Information importante sur le bon usage de CODENFAN® - Rappel de la posologie initiale recommandée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-sur-le-bon-usage-de-CODENFAN-R-Rappel-de-la-posologie-initiale-recommandee>
59. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine

60. Livingstone MJ, Groenewald CB, Rabbitts JA, Palermo TM. Codeine use among children in the United States: a nationally representative study from 1996–2013. *Paediatr Anaesth*. janv 2017;27(1):19-27.
61. Obladen M. Lethal Lullabies: A History of Opium Use in Infants. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. févr 2016;32(1):75-85.
62. Authier N, Eschalier A. Médicaments antalgiques : promouvoir leur bon usage, une recherche innovante et leur pharmacosurveillance. :44.
63. CRAT - Tramadol - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tramadol>
64. Résumé des caractéristiques du produit - IZALGI 500 mg/25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67613291&typedoc=R>
65. Grosek S, Soban M, Kuštrin-Samba A, Primožič J, Grabnar I. Probable association of neonatal death with the use of tramadol to treat labour pain. *Signa Vitae*. 1 oct 2012;7:56-9.
66. Willette RN, Doorley BM, Sapru HN. Activation of cholinergic mechanisms in the medulla oblongata reverse intravenous opioid-induced respiratory depression. *J Pharmacol Exp Ther*. janv 1987;240(1):352-8.
67. Robinet S, Salvat E, Piano V, Pouymayou J, Serrie A. Douleurs, insuffisance rénale chronique et opioïdes : lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ? *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 1 juin 2018;19(3):133-8.
68. Netgen. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultraparapide, l'Intermédiaire et le Lent [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775>
69. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 août 2008;166(7):585-94.
70. Résumé des Caractéristiques du Produit - EFFEXOR LP 75 mg, gélule à libération prolongée [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm>
71. Importance des cytochromes P450: pharmacogénétique et interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2010_37_2.pdf
72. Improved bacterial expression of the human P form phenolsulfotransferase. Applications to drug metabolism. | *Drug Metabolism & Disposition* [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://dmd.aspetjournals.org/content/24/11/1180>
73. Marsousi N, Ancrenaz V, Daali Y, Rudaz S, Samer C, Desmeules J. Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. *Douleur Analgésie*. 1 déc 2013;26(4):203-8.

74. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 1 janv 2006;47(1):75-85.
75. Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Sci Sports*. 1 août 2005;20(4):218-21.
76. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(1):23-6.
77. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoefl A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *PAIN*. sept 2003;105(1):231–238.
78. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 30 déc 2004;351(27):2827-31.
79. Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant – an ultra-rapid metabolizer. *Pediatr Anesth*. 2007;17(7):684-7.
80. Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician Med Fam Can*. janv 2007;53(1):33-5.

Ramo - Parweene :

Antalgiques de palier II : du détournement d'usage à la personnalisation de leur prescription

Résumé de la thèse :

A la fin des années 1990, ont eu lieu plusieurs plans d'action de lutte contre la douleur à travers une amélioration de son traitement notamment avec l'élargissement de la prescription des médicaments opioïdes. Celle-ci s'est également étendue aux douleurs non cancéreuses, ce qui a augmenté la consommation des antalgiques opioïdes. Les opioïdes sont utilisés depuis plus de 4000 ans avant J-C. Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont, de nos jours, bien identifiées. Le détournement d'usage de ces médicaments est également bien connu et devient une problématique majeure de santé publique. En effet, ces antalgiques de palier II, sont essentiels au traitement de la douleur mais sont fortement sujets à des abus et des dépendances. Afin de lutter contre ces usages problématiques, il existe un réseau de surveillance accru au niveau national. De nombreuses enquêtes sont menées au niveau national dans le but de surveiller et contrôler ces détournements d'usages, telles que les enquêtes d'addictovigilance. L'implication des autorités de santé nationales dans la surveillance, le contrôle d'accès, la mise en place de différents dispositifs ainsi que l'information des professionnels de santé est également un outil essentiel dans cette lutte. Aujourd'hui, la personnalisation des traitements est au cœur des idées de développements thérapeutiques. L'appliquer au traitement de la douleur chez les patients pourrait aboutir à la réduction de ces utilisations problématiques. A l'aide de tous les outils mis à disposition des professionnels de santé et l'identification de variabilités inter-individuelles, nous pourrions ainsi déterminer les personnes à risque de ces détournements d'usage.

MOTS CLÉS:

ANTALGIQUES DE PALIER II; DOULEUR; OPIOIDES; DETOURNEMENT D'USAGE; PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

JURY

PRÉSIDENT : Jean Michel ROBERT, Professeur UFR de Pharmacie, Nantes

ASSESEURS :

Caroline Victorri Vigneau, CEIP-A de Nantes

Edouard-Jules LAFORGUE, CEIP-A de Nantes

Jean François HUON, Maître de conférence, UFR de Pharmacie

Mme Marianne PETITGAS, Pharmacienne d'officine

Adresse de l'auteur : parweeneramo@gmail.com